



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO ACADÊMICO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

EDSON BEYKER DE MENDONÇA

ANEMIA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE ATENDIDOS NO INSTITUTO
NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

Rio de Janeiro
2020

DISSERTAÇÃO MAPCDI – INI/FIOCRUZ E.B. MENDONÇA 2020

EDSON BEYKER DE MENDONÇA

**ANEMIA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE ATENDIDOS NO INSTITUTO
NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS – INI/FIOCRUZ**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do título de Mestre em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas. Orientadores: Dr^a Valéria Cavalcanti Rolla e Dr Alexandre Gomes Vizzoni

Rio de Janeiro

2020

EDSON BEYKER DE MENDONÇA

**ANEMIA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE ATENDIDOS NO INSTITUTO
NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ**

Dissertação apresentada ao Curso de
Mestrado Acadêmico em Pesquisa Clínica
em Doenças Infecciosas do Instituto
Nacional de Infectologia Evandro Chagas
para obtenção do título de Mestre em
Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas.

Orientadores: Dr^a Valéria Cavalcanti Rolla e Dr Alexandre Gomes Vizzoni
Aprovada em 28/02/2020

Banca Examinadora

Dr^a Carolina Arana Stanis Schmaltz
INI/Fiocruz (Presidente e revisora)

Dr^a Elen de Oliveira
UFRJ (Membro)

Dr. Adriano Gomes da Silva
INI/Fiocruz (Membro)

Dr^a Simone da Costa Cruz Silva
INI/Fiocruz (Suplente)

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus orientadores: Dr^a Valéria Rolla e Dr Alexandre Vizzoni pela confiança e valiosos ensinamentos que auxiliaram não somente em meu crescimento profissional, mas também me encorajaram a enfrentar desafios e superar obstáculos. A generosidade e disponibilidade de ambos serão sempre lembradas.

Agradeço a toda equipe do Laboratório de Análises Clínicas pela parceria diária e compreensão nos momentos em que precisei me ausentar para realização de disciplinas e seminários. Às equipes da seção de hematologia (Ana Paula, Wagner Rangoni, Lúcia Nunes e Malena Ferreira) e do plantão (Ana Carla, Carlos Roberto, Diego Costa, Eder Colins e Vitor Santos) pela incansável dedicação e comprometimento com resultados corretos do hemograma, essencial para a confiabilidade de um estudo de anemia. Além do compromisso profissional, sou muito agradecido pelo sincero apoio moral deste grupo.

A toda equipe do LAPCLIN-TB pelo contínuo trabalho que possibilita a existência desta excelente base de dados, tão completa e fundamental para a realização deste estudo retrospectivo, além da disponibilidade para ajudarem em minhas demandas e dúvidas. Agradeço especialmente à Dr^a Carolina Arana que esteve desde o início do projeto auxiliando na redação e revisão do texto e à Dr^a Flavia Sant'Anna que contribuiu enormemente com valiosas sugestões e na revisão do texto.

Agradeço à Dr^a Daniela Palheiro pelo incentivo, sugestões, generosidade e auxílio na revisão do texto, à dra Raquel Carvalhães pelos ensinamentos estatísticos e auxílio na análise dos dados, ao Júlio Castro Alves pela ajuda com o software estatístico e ao Caique Vicente pela ajuda na formatação final da dissertação.

Agradeço a todos os professores da pós-graduação pelos preciosos ensinamentos, bem como à secretaria (em especial à Priscila Sá) pela ajuda, paciência e orientações fornecidas.

Agradeço imensamente aos membros da banca examinadora pela disponibilidade em ler e contribuir com o estudo.

Aos pacientes que consentiram com a coleta de seus dados, sem os quais não haveria viabilidade nenhuma para realização do estudo, meus profundos

agradecimentos.

Agradeço à direção do INI pelo incentivo ao aprimoramento profissional e pela confiança em meu trabalho no Instituto.

Agradeço muito a todos membros da minha imensa família pela torcida e pensamentos favoráveis para que eu tenha êxito nas atividades a que me proponho realizar, especialmente minha mãe Helena Maria, irmã Valéria Helena, e sobrinhas Márcia Helena e Márlea Helena.

As conquistas humanas compoem-se de 1% de inspiração e 99% de transpiração”.

(Thomas Edison)

Mendonça, E.B. **ANEMIA EM PACIENTES COM TUBERCULOSE ATENDIDOS NO INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI /FIOCRUZ.**

Rio de Janeiro, 2020. 67f. Dissertação (Mestrado Acadêmico em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz.

RESUMO

Introdução: A anemia é uma condição comum no momento do diagnóstico de tuberculose (TB) com estimativas de prevalência variando de 9,5% a 96%, dependendo do local, população e desenho do estudo. Há poucos estudos no Brasil descrevendo a anemia na TB. **Objetivo:** Descrever a prevalência da anemia no momento do diagnóstico de TB classificando-a em relação à gravidade e características morfológicas, além de identificar fatores associados à sua ocorrência. **Metodologia:** É um estudo transversal retrospectivo em pacientes com idade ≥ 18 anos diagnosticados com TB entre 2015 e 2018. Foram excluídos aqueles que receberam transfusão sanguínea ou tratamento para TB nos últimos 4 meses, as forma clínicas de difícil diagnóstico como cutânea, óssea, ocular, renal, mamária, além dos casos sem resultados de hemograma e/ou sem dados socioeconômicos, demográficos ou clínicos necessários para avaliação de fatores associados. A anemia e sua gravidade foram definidas usando valores da hemoglobina (Hb), conforme orientações da Organização Mundial da Saúde. Sua classificação morfológica foi feita seguindo recomendações do Conselho Internacional de Padronização em Hematologia (ICSH). As análises estatísticas de fatores associados à anemia foram realizadas no software SPSS (versão 22). **Resultados:** Dos 328 pacientes revistos, 70 foram excluídos, restando 258 participantes. A prevalência de anemia foi de 61,2% (sendo 27,5% leve, 27,5% moderada e 6,2% grave). Entre os anêmicos, 60,8% tiveram anemia normocítica normocrômica e 27,8% microcítica hipocrômica. Não houve macrocitose em nenhum dos participantes. A anemia mostrou-se associada com história de perda de peso maior que 10%, hospitalização, coinfeção HIV-TB (com maior frequência entre aqueles que interromperam ou ainda não tiveram tratamento antirretroviral e com contagem de CD4 <200 cels/ μ L), contagem aumentada de plaquetas e microcitose. **Discussão/conclusão:** A anemia tem alta prevalência no momento do diagnóstico da TB predominando a normocítica normocrômica e as formas leve e moderada. Mostrou-se associada a piores condições clínicas, sugerindo que possa ser usada como biomarcador de gravidade da TB.

Palavras-chave: Tuberculose, Anemia, Hemoglobina, Biomarcador.

Mendonça, E.B. **ANEMIA IN TUBERCULOSIS PATIENTS SEEN AT NATIONAL INSTITUTE OF INFECTIOUS DISEASES EVANDRO CHAGAS - INI / FIOCRUZ.**

Rio de Janeiro, 2020. 67f. Dissertação (Mestrado Acadêmico em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz.

ABSTRACT

Background: Anemia is a common condition at the time of tuberculosis (TB) diagnosis with prevalence estimates ranging from 9.5% to 96%, depending on the study site, population and design. There are few studies in Brazil describing anemia in TB. **Objective:** To describe the prevalence of anemia at the diagnosis of TB, classifying it in relation to its severity and morphological characteristics, and identifying factors associated with its occurrence. **Method:** Retrospective cross-sectional study in patients aged ≥ 18 years diagnosed with TB between 2015 and 2018. Patients who received blood transfusion or TB treatment in the last 4 months, clinical forms of difficult diagnosis (such as cutaneous, bone, ocular, renal, mammary), cases without blood count results and/or without socioeconomic, demographic or clinical data needed to assess factors associated with anemia were excluded. Anemia and its severity were defined using hemoglobin (Hb) values as recommended by the World Health Organization. Its morphological classification was made following recommendations of the International Council for Standardization in Hematology (ICSH). Statistical analyzes of factors associated with anemia were performed using SPSS (version 22) software. **Results:** Of the 328 patients reviewed, 70 were excluded, remaining 258 participants. The prevalence of anemia was 61.2% (27.5% mild anemia, 27.5% moderate anemia and 6.2% severe anemia). Among the anemic patients, 60.8% had normochromic normocytic anemia and 27.8% had hypochromic microcytic anemia. There was no macrocytosis in any of the participants. Anemia was associated with a history of weight loss greater than 10%, hospitalization, and HIV-TB coinfection (especially in patients who have discontinued or have not had antiretroviral treatment yet and have a CD4 count <200 cells/ μ L), increased platelet count and microcytosis. **Conclusion/Discussion:** Anemia is highly prevalent at the time of TB diagnosis, predominantly normochromic normocytic and mild and moderate forms. It was associated with worse clinical conditions, suggesting that it can be used as a biomarker of TB severity.

Keywords: Tuberculosis, Anemia, Hemoglobin, Biomarker.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Níveis de hemoglobina (g/dL) para diagnóstico de anemia	14
Quadro 2. Estimativas de prevalência de anemia em 2011	17

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
DM	Diabetes mellitus
fL	Fentolitros
Hb	Hemoglobina
HCM	Hemoglobina Corpuscular Média
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HIV-TB	Coinfecção HIV-TB
ICSH	Conselho Internacional de Padronização em Hematologia
IMC	Índice de massa corpórea
INI-Fiocruz	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
LAPCLIN-TB	Laboratório de Pesquisa Clínica em Micobacterioses
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C-reativa
TB	Tuberculose
VCM	Volume Corpuscular Médio
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1 A TUBERCULOSE	11
1.2 A ANEMIA	13
1.3 A ANEMIA NA TUBERCULOSE	17
1.3.1 Prevalência de anemia na tuberculose	17
1.3.2 Grau da anemia na tuberculose	18
1.3.3 Características morfológicas da anemia	19
1.3.4 Fatores associados à anemia na tuberculose	19
1.3.5 Associação da presença de anemia com a gravidade da tuberculose	21
1.3.6 Etiologia da anemia na tuberculose	22
1.4 JUSTIFICATIVA	24
2. OBJETIVOS	26
2.1 OBJETIVO GERAL	26
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
3. ARTIGO	27
4. CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	45
ANEXO A - TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE DE UTILIZAÇÃO DE DADOS	51
ANEXO B - PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPENSA DE APLICAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	52
ANEXO C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PROJETO PRINCIPAL: “Avaliação dos fatores associados à sobrevida em indivíduos com tuberculose infectados ou não por HIV”	53
ANEXO D - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	57
ANEXO E – FICHA DE INCLUSÃO DOS PACIENTES UTILIZADAS NO ESTUDO	60

1. INTRODUÇÃO

1.1 A TUBERCULOSE

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, que existe há milênios e continua sendo um grande problema de saúde mundial acometendo cerca de 10 milhões de pessoas a cada ano. Sempre foi um grande e permanente desafio ao longo da história humana devido, principalmente, às suas significativas implicações sociais. Há evidências de que o gênero *Mycobacterim* tenha se originado há mais de 150 milhões de anos, mas somente em 1720, pela primeira vez, a origem infecciosa da TB foi conjecturada pelo médico inglês Benjamin Marten. Em 1882, o cientista Robert Koch isolou pela primeira vez o bacilo. Nas décadas seguintes a esta descoberta, à medida que foram progredindo as pesquisas, houve aumento do conhecimento sobre a doença, o que permitiu o desenvolvimento dos testes cutâneos, a vacina BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) e drogas anti-tuberculose (BARBERIS et al., 2017).

No decorrer do século XX este conhecimento evoluiu, principalmente em relação à transmissão, progressão da doença e associação a ela de fatores socioeconômicos e de determinados hábitos de vida (ISSAROW; MULDER; WOOD, 2018). Pesquisas mais recentes (em meados da década de 2000) têm permitindo um maior conhecimento em relação ao bacilo e, conseqüentemente, à infecção e à doença. Estas pesquisas incluem a classificação filogeográfica de cepas globais de *M. tuberculosis* e o advento do sequenciamento do genoma completo para rastreamento molecular de surtos de TB (CHURCHYARD et al., 2017).

Apesar da ampliação no conhecimento, permitindo que milhões de pessoas sejam diagnosticadas e tratadas para TB com sucesso a cada ano, evitando milhões de mortes (estima-se uma redução de letalidade de 27% em indivíduos com sorologia negativa para o Vírus da Imunodeficiência Humana [HIV] e 60% naqueles vivendo com HIV [HIV-TB] de 2000 a 2018), ainda há grandes lacunas no diagnóstico e no tratamento da TB. Estima-se que 10 milhões de pessoas tiveram TB em 2018, sendo 89% adultos (a maior parte homens: 57% do total), 8,6% pessoas vivendo com o HIV e 56% habitantes de cinco países: Índia, China,

Indonésia, Filipinas e Paquistão (WHO,2019). O número estimado de pessoas com infecção latente e, conseqüentemente, risco de desenvolver TB durante a vida, podendo ser considerado um reservatório para a endemia, é de cerca de $\frac{1}{4}$ da população mundial (HOUBEN; DODD, 2016). Os fatores que mais contribuem para manter a endemia de TB e que dificultam a diminuição destas taxas são a pobreza, infecção por HIV, desnutrição e tabagismo (BUSKIN et al., 1994; MARAIS et al., 2013). A TB é ainda uma das 10 principais causas de morte no mundo e a principal por agente infeccioso único. Em relação à mortalidade, em 2018 houve cerca de 1,2 milhão de mortes por TB entre pessoas HIV negativas e 251.000 mortes entre pessoas soropositivas para HIV no mundo (WHO, 2019).

Um grupo de 20 países respondem por cerca de 84% dos casos de TB no mundo. Nos últimos anos, algumas regiões têm demonstrado declínio na incidência abaixo das expectativas, sendo o continente americano de especial preocupação, onde se observa uma tendência ascendente do número de casos no Brasil desde 2016. O Brasil foi considerado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como pertencente a este grupo de 20 países com maior peso epidemiológico, sendo o único país das Américas. Os demais estão na África e Ásia. A incidência estimada de TB no Brasil em 2018 foi de 95.000 casos, sendo a taxa de incidência de 45 novos casos por 100.000 pessoas nesse ano. O número estimado de mortes por TB no país em 2018 foi de 6.700, sendo 4.800 de pessoas soronegativas para HIV e 1.900 de pessoas vivendo com HIV (WHO, 2019).

A principal via de transmissão da TB é a aérea. Um doente portador, ou seja, o caso fonte, gera partículas infecciosas que sobrevivem e se mantêm em suspensão no ar, podendo ser inaladas por um indivíduo suscetível. Este indivíduo pode tornar-se infectado e com potencial para desenvolver a doença (DOWDY et al., 2014). A susceptibilidade à infecção e progressão da doença depende de fatores relacionados ao agente etiológico e ao hospedeiro. A patogenicidade está na dependência do número de bacilos, da virulência destes bacilos e das resistências natural e adquirida do hospedeiro (CHURCHYARD et al., 2017). Acredita-se que os pacientes com TB em vias aéreas apresentando baciloscopia positiva têm uma capacidade maior de infectar indivíduos suscetíveis e que esta capacidade aumenta com a carga bacilar do paciente (ZELNER et al., 2014).

Para que o *M. tuberculosis* seja transmitido de pessoa a pessoa é necessário que cause doença em vias aéreas. Dessa forma, a virulência do bacilo

provavelmente tem sido um determinante significativo da associação entre este e o homem. De fato, o sucesso evolutivo de alguns genótipos de *M. tuberculosis* parece, pelo menos parcialmente, atribuível à sua maior virulência. A arquitetura genética humana relacionada à resistência ao *M. tuberculosis* permanece não totalmente elucidada. Entretanto, interações entre polimorfismos genéticos humanos e genótipos do bacilo foram relatadas. Futuros estudos neste sentido poderão ajudar a identificar novos antígenos imunogênicos para o desenvolvimento de melhores vacinas contra a tuberculose (BRITES; GAGNEUX, 2015).

Além da virulência e resistência natural do hospedeiro com base em sua arquitetura genética, outros fatores devem ser levados em consideração por já terem sido amplamente descritos e associados à ocorrência de TB, destacando-se a desnutrição (CEGIELSKI; MCMURRAY, 2004), infecção por HIV (CORBETT et al., 2003) diabetes, tabagismo, abuso de álcool, doenças pulmonares crônicas, poluição do ar em ambientes fechados (LÖNNROTH et al., 2009; MARAIS et al., 2013) e piores condições socioeconômicas e de moradia (BUSKIN et al., 1994). Também já foram associados a maior risco de desenvolver TB o fato de ser do sexo masculino, jovem, ter história de encarceramento ou falta de moradia (NAVA-AGUILERA et al., 2009).

1.2 A ANEMIA

A anemia é uma condição na qual o organismo tem uma concentração reduzida de hemoglobina (Hb). É um problema global de saúde pública com consequências ruins tanto para a saúde humana quanto para o desenvolvimento social e econômico, tendo como principais causas: deficiência de ferro na dieta, doenças parasitárias como ancilostomíase e esquistossomose, deficiência de outros micronutrientes essenciais como vitamina B12, folato e vitamina A e grande perda sanguínea como resultado de menstruação. Infecções agudas e crônicas, incluindo malária, TB e HIV, também podem diminuir as concentrações de Hb no sangue. O impacto das hemoglobinopatias na prevalência da anemia precisa ser considerado em algumas populações (WHO, 2008). A OMS define a anemia com base na concentração de Hb. Considera-se que o indivíduo tem anemia quando a Hb é

menor que 13 g/dL em homens adultos e menor que 12 g/dL em mulheres adultas não grávidas. O quadro 1 mostra os critérios recomendados pela OMS para diagnóstico da anemia e avaliação da sua gravidade (WHO, 2011).

Quadro 1 - Níveis de hemoglobina (g/dL) para diagnóstico de anemia

População	Ausência de anemia	Anemia		
		Leve	Moderada	Grave
Mulher não grávida (≥ 15 anos)	$\geq 12,0$	11,0 a 11,9	8,0 a 10,9	$< 8,0$
Mulher grávida	$\geq 11,0$	10,0 a 10,9	7,0 a 9,9	$< 7,0$
Homem (≥ 15 anos)	$\geq 13,0$	11,0 a 12,9	8,0 a 10,9	$< 8,0$

Fonte: World Health Organization, 2011.

O sangue de um indivíduo anêmico mostra-se com baixa viscosidade e incapaz de carregar o oxigênio com a devida eficácia. Estas características associadas às reações homeostáticas compensadoras fazem surgir os sinais e sintomas característicos da anemia: palidez (decorrente do descoramento sanguíneo); irritabilidade, cefaleia e tonturas (decorrentes de hipóxia do Sistema Nervoso Central); fadiga e dores musculares (devido à hipóxia muscular); dispneia, taquicardia e palpitações (decorrentes de hipóxia miocárdica). Os órgãos e tecidos que mais sentem os efeitos da anemia são aqueles cujas funções consomem mais oxigênio, tais como o SNC, miocárdio e musculatura esquelética. A sintomatologia é proporcional à gravidade da anemia, inversamente proporcional à eficácia dos mecanismos adaptativos e intensifica-se com a atividade física, que exige oxigênio. Muitos pacientes são completamente assintomáticos, pois a anemia se desenvolveu ao longo de semanas a meses e o corpo efetivamente compensou um estado de menor capacidade de transporte de oxigênio (VIETH; LANE, 2014).

As explicações para origem da condição anêmica são numerosas. Desta forma, uma abordagem metodológica para determinar a causa da anemia deve ser considerada, especialmente em casos mais complicados. Duas abordagens são recomendadas para que se realize uma investigação da causa da anemia: a abordagem cinética e a abordagem morfológica. A abordagem cinética é aquela que

examina o mecanismo causador da redução da Hb e é dividido em 3 categorias: (1) aumento da perda de eritrócitos (hemorragia aguda ou crônica), (2) aumento da destruição das hemácias (anemias hemolíticas hereditárias ou adquiridas) e (3) diminuição da produção de hemácias (pela deficiência nutricional ou hormonal, além de supressão da medula por medicamentos ou doença medular). A abordagem morfológica classifica a anemia por tamanho de hemácias usando o Volume Corpuscular Médio (VCM). Utilizando a abordagem morfológica, podemos dividir a anemia em 3 categorias: (1) anemia microcítica, em que o VCM é menor que 80 femtolitros (fL); (2) anemia normocítica, em que o VCM está dentro da faixa normal de 80 a 100 fL e (3) anemia macrocítica, no qual o VCM é maior que 100 fL. No caso da anemia microcítica, a investigação pode-se direcionar para as principais causas de anemia com VCM baixo: deficiência de ferro, hemoglobinopatias e alguns casos de anemia de doença crônica. No caso de anemia normocítica, as principais suspeitas clínicas associadas à sua causa são: anemia de doença crônica, doença renal crônica, hipotireoidismo, perda aguda de sangue e supressão da medula óssea, como por exemplo, anemia aplásica. No caso de anemia macrocítica, as principais causas são: Deficiência de Vitamina B12 e/ou ácido fólico, uso abusivo de álcool, síndrome mielodisplásica, aplasia de medula e reticulocitose (BROADWAY-DUREN; KLAASSEN, 2013).

Apesar das várias causas possíveis, o contribuinte mais significativo para a origem da anemia é a deficiência de ferro, com estimativas de aproximadamente 50% dos casos, mas a proporção provavelmente varia entre grupos populacionais e em diferentes áreas, de acordo com as condições locais. A anemia resultante da deficiência de ferro afeta adversamente o desenvolvimento cognitivo e motor, causa fadiga e baixa produtividade e, quando ocorre na gravidez, pode estar associada ao baixo peso ao nascer e aumento do risco de mortalidade materna e perinatal. Qualquer estratégia implementada para prevenir ou tratar a anemia deve ser adaptada às condições locais, levando em consideração a etiologia específica e a prevalência da anemia em um determinado local e grupo populacional (WHO, 2015).

Outra importante causa de anemia são as doenças crônicas como, por exemplo, artrite reumatóide, febre reumática, osteomielite, doença de Crohn, mieloma múltiplo e tuberculose, que podem durar anos ou meses em atividade. Na anemia de doença crônica ocorre, por ação de citocinas próinflamatórias e células do sistema reticuloendotelial, uma indução de alterações na homeostase do ferro

com aumento da sua captação e retenção nos locais de armazenamento no sistema reticuloendotelial. Como consequência, ocorre uma limitação da disponibilidade de ferro para as células progenitoras hematopoiéticas e eritropoiese. Outros mecanismos subjacentes, também induzidos por citocinas, podem contribuir para a anemia, como indução de apoptose, inibição da proliferação e efeitos tóxicos diretos nas células progenitoras, redução da absorção de ferro e diminuição da produção e ação da eritropoetina. Enquanto a anemia de doença crônica é multifatorial e tem um mecanismo mais complexo, a anemia ferropriva relaciona-se basicamente com a deficiência nutricional de ferro. Existe, entretanto, a possibilidade da existência simultânea das duas anemias e, aqueles com anemia de doença crônica e com anemia ferropriva concomitantes têm frequentemente mais microcitose e a anemia tende a ser mais grave (WEISS; GOODNOUGH, 2005).

Dados estatísticos e epidemiológicos sobre a anemia são limitados por causa de definições variadas, bem como a variação da classificação em homens, mulheres, bebês, mulheres grávidas, idosos e crianças de várias faixas etárias. No entanto, a melhor estimativa para a prevalência de anemia vem de dados da OMS de 1993 a 2005. Os resultados estimam que a anemia afeta aproximadamente 24,8% da população mundial, com as maiores prevalências observadas em crianças em idade pré-escolar de 0 a 4,99 anos (47,4%), gestantes (41,8%) e mulheres não gestantes em idade fértil de 15 a 59,9 anos (30,2%). A estimativa em idosos a partir de 60 anos foi de 23,9%, em crianças em idade escolar (5 a 14,99 anos) foi de 25,4% e em homens (15 a 59,9 anos) foi de 12,7%. Com os dados desta pesquisa, a OMS considerou como mais vulneráveis os seguintes grupos: crianças em idade pré-escolar, mulheres grávidas e mulheres não grávidas em idade fértil (WHO, 2008).

Baseado na detecção dos grupos mais vulneráveis, a OMS estimou a prevalência de anemia nestes grupos no mundo, nos continentes e em cada país em 2011 (WHO 2015), (quadro 2).

Quadro 2: estimativas de prevalência de anemia em 2011

	Estimativa mundial	Estimativa nas Américas	Estimativa no Brasil
Crianças de 6 meses a 4,9 anos	46,2%	22,3%	24,0%
Mulheres grávidas	38,2%	24,9%	32,0%
Todas as mulheres em idade fértil (grávidas e não grávidas)	29,4%	16,8%	20,0%
Mulheres não grávidas em idade fértil (de 15 a 59,9 anos)	29,0%	16,5%	19,0%

Fonte: adaptado de World Health Organization, 2015.

1.3 A ANEMIA NA TUBERCULOSE

1.3.1 Prevalência de anemia na tuberculose

A instalação da TB origina um complexo conjunto de reações no hospedeiro em resposta à Micobactéria. Ocorre um aumento da produção de citocinas com atividades que promovem uma alteração metabólica elevando as necessidades energéticas básicas. Em associação, há uma tendência de diminuição da ingestão de alimentos que é resultante da anorexia, comum nos pacientes com TB. Sendo assim, paralelamente ao diagnóstico de TB, é frequente a perda de peso e massa corporal chegando a caracterizar uma situação de desnutrição proteico-calórica ou proteica e anemia que, em geral, é interpretada como de doença crônica, apesar de, nem sempre, ser investigada especificamente (CEGIELSKI; MCMURRAY, 2004).

Alguns estudos mostram que a anemia é uma condição frequente em pacientes com TB no momento do diagnóstico, com estimativas de prevalência variando de 9,5% a 96% (BARZEGARI et al., 2019). Há indícios de que, possivelmente, esta variação seja decorrente do local, desenho do estudo e

população estudada. A prevalência de anemia foi de 89,1% em um estudo cuja amostra era constituída exclusivamente por pacientes internados (OLIVEIRA et al., 2014) e de 84,3% em outro composta somente por indivíduos que vivem com HIV (KERKHOFF et al., 2016). Entretanto, quando foram excluídos os indivíduos com sorologia positiva para HIV, internados e com Diabetes mellitus (DM), a prevalência de anemia foi de 63,2% (SAHIRATMADJA et al., 2007). Quando, além dos indivíduos HIV-TB, internados e com DM, foram excluídos também aqueles com deficiência nutricional, câncer, doença autoimune, em uso de medicamentos que podem causar anemia, com sangramentos, doença renal crônica e outras doenças crônicas graves, a prevalência de anemia foi significativamente menor (32%) (LEE et al., 2006). Em dois estudos realizados na mesma cidade da Tanzânia foi observada uma prevalência de anemia em pacientes com TB de 64% no primeiro estudo (ISANAKA et al., 2012) e 86% no segundo (NAGU et al., 2014). No primeiro, os autores definiram como anemia um valor de Hb <11g/dL, diferentemente do segundo que estabeleceu este valor como sendo <12g/dL para mulheres e <13g/dL para homens conforme é preconizado pela OMS (WHO, 2011).

Há evidências de que a anemia em pacientes com TB seja maior em comparação com contatos e controles saudáveis. A presença de anemia em um estudo realizado em Gâmbia foi de 67% em pacientes com TB, enquanto que, em contatos com teste tuberculínico positivo (observação de resposta imune celular após inoculação intradérmica de antígenos do *M. Tuberculosis*, indicando infecção latente) foi de 36% e naqueles com teste tuberculínico negativo foi de 21%. Da doença, passando pela infecção latente até contatos não infectados, parece haver diminuição na prevalência de anemia (MINCHELLA et al., 2015). Para corroborar com essa premissa, um estudo em área endêmica na cidade de Jakarta na Indonésia mostrou que 63,2% dos pacientes com TB tinham anemia enquanto o grupo controle constituído por indivíduos saudáveis da mesma área e mesmo status social tinha prevalência de 6,8% de anemia (SAHIRATMADJA et al., 2007).

1.3.2 Grau da anemia na tuberculose

Apesar da significativa prevalência de anemia no momento do diagnóstico da

TB, seu nível de intensidade, geralmente, é de leve a moderado. Os casos de anemia grave são pouco frequentes como já demonstrado em alguns estudos, não sendo comum, nestes pacientes, a necessidade de intervenções emergenciais para tratar a anemia (BACELO et al., 2015; LEE et al., 2006; MULENGA et al., 2017; NAGU et al., 2014). Uma prevalência maior de anemia grave já foi demonstrada em pacientes internados em relação a ambulatoriais (KERKHOFF et al., 2016) e pacientes HIV-TB comparados com aqueles que tem status sorológico negativo para HIV (SAATHOFF et al., 2011; VAN LETTOW et al., 2005).

1.3.3 Características morfológicas da anemia

Em relação às características morfológicas, a anemia normocítica normocrômica é mais frequentemente encontrada nos indivíduos com TB, sendo também significativa a parcela daqueles que apresentam anemia microcítica hipocrômica. A macrocitose é um achado pouco frequente na TB (LEE et al., 2006; MONJUR; RIZWAN, 2014). A anemia microcítica hipocrômica mostrou-se mais comum em mulheres e a normocítica normocrômica em homens (MONJUR; RIZWAN, 2014). Quando comparado grupo de pacientes com TB com outro de indivíduos controle (sem a doença), observou-se que os valores de VCM e Hemoglobina Corpuscular Média (HCM) no primeiro grupo mostraram-se significativamente menores, o que evidencia uma tendência de diminuição do tamanho e coloração das hemácias na TB (HELLA et al., 2018). O VCM baixo (com ou sem anemia) em pacientes com TB já foi associado com aumento da mortalidade. A anemia com normocitose foi associada com recidiva de TB (ISANAKA et al., 2012).

1.3.4 Fatores associados à anemia na tuberculose

Alguns pacientes não desenvolvem anemia e, neste caso, não apresentam mudanças significativas no valor da Hb durante o tratamento da TB (GIL-SANTANA

et al., 2019), ao passo que outros apresentam uma anemia que persiste mesmo após este tratamento, embora grande parte tenha a anemia resolvida com a cura da TB (BACELO et al., 2015; LEE et al., 2006; MINCHELLA et al., 2015; SAHIRATMADJA et al., 2007). Um estudo feito no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-Fiocruz) que descreveu o estado nutricional dos pacientes com TB, infectados e não infectados por HIV, mostrou que antes do início do tratamento todos os 68 pacientes incluídos no estudo apresentaram algum grau de deficiência nutricional, sendo que 63,2% tinham anemia. Ao final do acompanhamento observacional por 180 dias houve melhora clínica, mas 7,3% mantiveram anemia e 17,6% desnutrição, mostrando que o tratamento da TB por si só não foi capaz de conduzir o estado nutricional de alguns pacientes a valores considerados normais, mesmo os soronegativos para HIV (BACELO et al., 2015).

Apesar da alta prevalência, pouco é conhecido sobre os fatores que contribuem ou protegem o indivíduo com TB de ter anemia. Há estudos mostrando associação da anemia com determinadas condições: hipoalbuminemia (GIL-SANTANA et al., 2019; MULENGA et al., 2017), valor de proteína C reativa (PCR) aumentado (GIL-SANTANA et al., 2019; MULENGA et al., 2017; SAHIRATMADJA et al., 2007), velocidade de Hemossedimentação (VHS) aumentada (GIL-SANTANA et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2014) e Índice de massa corporal (IMC) diminuída (HELLA et al., 2018; MONJUR; RIZWAN, 2014; SAATHOFF et al., 2011; VAN LETTOW et al., 2005). Entretanto, há estudos que divergem em relação a outros fatores, como, por exemplo, gênero: a anemia foi associada a sexo feminino em alguns estudos (LEE et al., 2006; VAN LETTOW et al., 2005), enquanto em outro estudo esta associação foi observada com o sexo masculino (OLIVEIRA et al., 2014) e em outro não se demonstrou nenhuma associação com o sexo (GIL-SANTANA et al., 2019). Lee e colaboradores evidenciaram associação da anemia com idade maior que 65 anos, enquanto outros estudos não observaram associação da anemia com nenhuma faixa etária (GIL-SANTANA et al., 2019; SAATHOFF et al., 2011). Outras condições que também já foram relatadas por sua associação com a anemia são: índice de Karnofsky (escala de desempenho que classifica os pacientes de acordo com o grau de suas inaptidões, tendo valores menores à medida que aumenta sua deficiência funcional) mais baixo (SAATHOFF et al., 2011) e história prévia de tuberculose (ISANAKA et al., 2012).

Em se tratando de status socioeconômico, observam-se algumas divergências

entre os estudos de anemia em pacientes com TB, não estando ainda muito claro como as condições socioeconômicas podem impactar no quadro anêmico destes pacientes. A anemia foi associada com menor grau de escolaridade e renda em um estudo realizado em Bangladesh (MONJUR; RIZWAN, 2014), enquanto em outro na Tanzânia, esta associação não foi evidenciada (ISANAKA et al., 2012). Outro estudo, também na Tanzânia, mostrou que piores indicadores socioeconômicos estavam associados a níveis mais baixos de Hb somente em homens, estando esta relação não muito clara entre as mulheres (SAATHOFF et al., 2011).

Em relação ao status sorológico para HIV, estas divergências não são observadas. A prevalência da anemia na TB mostra-se significativamente maior em indivíduos com sorologia positiva para HIV comparados aos HIV negativos (ABAY et al., 2018; BACELO et al., 2015; HELLA et al., 2018; ISANAKA et al., 2012; SAATHOFF et al., 2011; VAN LETTOW et al., 2005), sendo o valor médio de Hb no primeiro grupo geralmente menor em relação ao segundo (SAATHOFF et al., 2011; VAN LETTOW et al., 2005). A gravidade da anemia em pacientes HIV-TB foi associada com menor contagem de células CD4, maior carga viral, menor HCM e maior PCR (KERKHOFF et al., 2016). É necessário analisar estes dados tendo a ciência de que a anemia também é uma condição comumente associada à infecção por HIV, sendo a principal alteração hematológica observada nestes indivíduos, sobretudo em estágios mais avançados de imunossupressão. As pessoas que convivem com o HIV são mais propensas que a população em geral a desenvolver anemia (GIBELLINI, 2013). Suas causas são multifatoriais e incluem efeitos supressivos diretos do HIV sobre os precursores hematopoiéticos, infiltração da medula óssea por neoplasias ou infecções, medicamentos mielossupressivos usados nestes pacientes, deficiências nutricionais associadas e processos autoimunes (VOLBERDING et al., 2004).

1.3.5 Associação da presença de anemia com a gravidade da tuberculose

Os níveis de Hb antes do início do tratamento da TB mostraram-se menores em pacientes com TB pulmonar que têm baciloscopia de escarro positiva, comparados com aqueles que apresentam resultado negativo. A prevalência de

anemia moderada e grave também se mostrou significativamente maior no primeiro caso (AGRAWAL, 2017). Existe uma tendência de associação inversa entre a carga de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) no esfregaço e a concentração de Hb no indivíduo com TB (SAATHOFF et al., 2011). O atraso na negatificação do BAAR durante o tratamento da TB também foi associado com a presença de anemia e sua gravidade no momento em que a TB foi diagnosticada (AGRAWAL, 2017; NAGU et al., 2014) sendo este atraso mais significativo na presença de anemia microcítica e hipocrômica (AGRAWAL, 2017).

Levando-se em consideração a extensão das lesões observadas na radiografia torácica, com base no esquema de Falk, O'Connor e Pratt que usa critérios como comprometimento unilateral ou bilateral, tipo predominante de lesão, consolidação, presença de cavitação e fibrose para classificar a doença em leve, moderada e avançada, Sahiratmadja e colaboradores (2007) observaram que a anemia era mais frequente nos casos em que anormalidades do exame eram maiores (moderada e avançada), correspondendo a uma maior extensão das lesões da TB. Isto sugere uma relação da anemia com o estágio da doença (SAHIRATMADJA et al., 2007).

A anemia no momento do início do tratamento da TB foi identificada como fator de risco para desfecho desfavorável (tratamento interrompido ou falha de tratamento) (HOLDEN et al., 2019) e para aumento de mortalidade (HAMEED et al., 2019; ISANAKA et al., 2012; KWON et al., 2014).

.

1.3.6 Etiologia da anemia na tuberculose

Diante da significativa prevalência de anemia microcítica encontrada nos pacientes com TB, além das evidências de que os indivíduos com a doença têm valores de VCM menores que pessoas sem TB (HELLA et al., 2018; SAHIRATMADJA et al., 2007), pode-se especular que a causa da anemia esteja relacionada com a deficiência na síntese de Hb nos precursores eritróides, o que leva a uma redução do tamanho das hemácias. De forma geral, as causas possíveis da deficiente síntese de Hb e consequente microcitose são: anemia por deficiência nutricional de ferro, talassemia, anemia de doença crônica e anemia sideroblástica

(CARLOS et al., 2018). Levando-se em conta que a estimativa da prevalência de talassemia na população brasileira é pequena (1,1%) (ROSENFELD et al., 2019) e a anemia sideroblástica é considerada uma doença rara (ASHOROBÍ; CHHABRA, 2019), as prováveis etiologias da anemia nos pacientes com TB são a deficiência nutricional de ferro (ferropriva), a anemia associada à doença crônica/inflamação ou a existência simultânea das duas condições. Alguns estudos já avaliaram a prevalência de cada um dos dois tipos de anemia e as estimativas foram de 15,0% a 75,9% para anemia de doenças crônicas e 0,0% a 58,0% para anemia ferropriva (BARZEGARI et al., 2019). Esta variação nas estimativas pode ser decorrente de diferentes critérios e algoritmos usados nas definições de cada um dos dois tipos de anemia nestes estudos.

Considerando que há mais de uma patogênese possível e que a anemia na TB nem sempre se resolve completamente, mesmo após tratamento da doença, é importante que uma investigação mais específica seja realizada e que outras causas também sejam avaliadas (LEE et al., 2006). Embora a resolução da anemia de doença crônica tenha sido associada com o sucesso do tratamento da TB, este, isoladamente não foi suficiente para resolver todos os casos de anemia de doença crônica em estudo realizado por Minchella e colaboradores (2015). Este estudo também mostrou que a prevalência de anemia ferropriva e anemia de doença crônica associadas não foi afetada pelo tratamento da TB (MINCHELLA et al., 2015). A suplementação de ferro não é usada nem recomendada na prática clínica, talvez porque a deficiência de ferro e alterações do metabolismo relacionadas ao ferro não sejam tão facilmente identificadas (BACELO et al., 2015).

A definição de intervenções terapêuticas adequadas para a anemia necessita de exames para diagnóstico etiológico das anemias que não estão, na sua maioria, disponíveis, como é o caso da hepcidina, receptor solúvel da transferrina e ferritina, necessários para fazer a distinção entre anemia ferropriva, anemia de doença crônica (que não responde ao ferro) ou associação das duas. A falta do correto diagnóstico dificulta a seleção de tratamento seguro e eficaz, além de intervenção no tempo apropriado (MINCHELLA et al., 2015).

As intervenções baseadas em reposição de ferro trazem resultados no tratamento da anemia ferropriva, mas são ineficazes, desnecessárias (LYNCH, 2011) e potencialmente inseguras (GANGAIDZO et al., 2001) na presença de anemia de doença crônica, requerendo para seu tratamento a resolução da patologia

infecciosa ou inflamatória subjacente (WEISS, 2002).

O tratamento da anemia ferropriva na presença de inflamação/infecção é complicado uma vez que a suplementação de ferro em condições inflamatórias pode criar um ambiente favorável para o crescimento do patógeno. A inflamação eleva os níveis do peptídeo regulador de ferro, a hepcidina, que inibe o efluxo de ferro dos enterócitos e macrófagos. A hepcidina elevada parece prever uma falta de resposta à suplementação oral de ferro, sugerindo que, independentemente da quantidade de ferro que está sendo fornecido, seu equilíbrio homeostático não será restaurado e nem o problema da anemia será resolvido enquanto os níveis de inflamação permanecerem elevados (GANZ; NEMETH, 2012).

A chave para a resolução da anemia ferropriva, neste contexto, parece ser primeiro a de controlar a inflamação e, em seguida, considerar a reposição de ferro no momento em que os níveis de hepcidina são reduzidos. Ao monitorar as concentrações de hepcidina e outros biomarcadores de ferro durante o tratamento da TB, o momento ideal para uma possível intervenção com ferro poderia ser identificado. Neste estudo realizado por Minchella e colaboradores (2015), as altas concentrações de hepcidina no diagnóstico de TB indicaram que uma intervenção com ferro provavelmente seria ineficaz. Entretanto, a queda nas concentrações de hepcidina, que foi observada após apenas 2 meses de tratamento da TB, sugere que a oportunidade de intervir de forma eficaz e segura com o ferro e tratar a anemia ferropriva pode ocorrer antes da conclusão do tratamento da TB. Porém, mais estudos são necessários para validar essa estratégia, determinar quais marcadores são os melhores para identificar essa oportunidade de intervenção e identificar parâmetros que constituem suplementação de ferro segura e eficaz em nível individual (MINCHELLA et al., 2015).

1.4 JUSTIFICATIVA

Uma vez que a anemia no momento do diagnóstico de TB tem sido associada a desfechos desfavoráveis no seu tratamento, a um maior risco de morte dos pacientes e a negativação tardia do esfregaço de escarro, sugerindo que ela possa ser um indicador de pior estado de saúde e de doença avançada, julga-se que seja

importante um maior conhecimento de suas características e de fatores que possam estar associados a ela.

No Brasil, apesar da alta prevalência de TB na população, ainda há poucos estudos explorando a anemia associada a esta doença e os fatores associados à sua ocorrência, levando em consideração os aspectos demográficos, socioeconômicos, hábitos sociais da população, além de condições clínicas e comorbidades.

Sendo assim, o estudo da anemia em uma coorte estruturada, realizado em uma das cidades com maior incidência de TB no país, irá proporcionar melhor conhecimento de sua prevalência, suas características morfológicas e fatores associados, podendo permitir a identificação de grupos mais suscetíveis a desenvolver anemia, o que auxiliaria numa abordagem mais planejada para o diagnóstico e condução clínica.

O INI-Fiocruz é referência no atendimento de pacientes com TB no Rio de Janeiro e o Laboratório de Pesquisa Clínica em Micobacterioses (LAPCLIN-TB) mantém uma coorte aberta de pacientes para diagnóstico e tratamento de TB desde o ano 2000. Estes pacientes participam do projeto “Avaliação dos fatores associados à sobrevida em indivíduos com TB infectados ou não pelo HIV” onde há um protocolo de cuidados de saúde bem definido incluindo entrevistas e coleta sistemática de dados demográficos, socioeconômicos, clínicos e laboratoriais adequados para a condução de um estudo de anemia e seus fatores associados. Entre os dados laboratoriais coletados está o hemograma que permite descrever as anemias em relação à sua intensidade com base nos resultados de hemoglobina, além de classificá-las em microcíticas, normocíticas, macrocíticas, hipocrômicas e normocrômicas, com base nos índices hematimétricos.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Descrever os casos de anemia nos pacientes com TB atendidos no LAPCLIN-TB do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas entre 2015 e 2018.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a prevalência de anemia em pacientes com TB no momento do diagnóstico;
- Classificar as anemias em relação às características morfológicas através do hemograma e em relação à sua gravidade (leve, moderada e grave);
- Identificar fatores associados à ocorrência da anemia em pacientes com TB.

3. ARTIGO

Anemia in tuberculosis cases: a biomarker of severity?

Edson Beyker de Mendonça¹, Carolina Arana Stanis Schmaltz², Flavia Marinho Sant'Anna², Alexandre Gomes Vizzoni³, Daniela Palheiro Mendes de Almeida³, Raquel de Vasconcelos Carvalhães Oliveira⁴, Valeria Cavalcanti Rolla²

1-Hematology Section, Clinical Analysis Laboratory, National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro/RJ, Brazil

2-Clinical Research Laboratory on Mycobacteria, National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro/RJ, Brazil

3-Hemotherapy Section, National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro/RJ, Brazil

4-Clinical Epidemiology Laboratory, National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro/RJ, Brazil

*Corresponding Author:

E-mail: edson.beyker@ini.fiocruz.br (EBM)

******* Artigo submetido em 18/02/2020**

Abstract

Introduction: Anemia is a common condition at the time of diagnosis of tuberculosis with prevalence estimates ranging from 9.5% to 96%, depending on the area under study, population and study design. There are few studies in Brazil about this subject. The goal of the present study was to describe the prevalence of anemia at the time of the tuberculosis diagnosis, classifying this anemia according to its severity and morphological characteristics, and identifying factors associated to it. **Materials and methods:** Retrospective cross-sectional study with tuberculosis patients diagnosed in a Referral Center in Rio de Janeiro. Anemia and its severity were defined according to the World Health Organization. Its morphology was classified based on recommendations of the International Council for Standardization in Hematology. Univariate and multivariate analysis were performed to verify the association between anemia and demographic characteristics, socioeconomic status, clinical conditions and laboratory results. **Results:** Of the 328 patients reviewed, 70 were excluded, with 258 participants remaining. The prevalence of anemia was 61.2% (27.5% mild, 27.5% moderate and 6.2% severe). Among anemics patients, 60.8% had normochromic normocytic anemia and 27.8% showed hypochromic microcytic anemia. In multivariate analysis, anemia was associated with history of weight loss, hospitalizations, coinfection with HIV, increased platelet count and microcytosis. **Discussion:** Anemia is highly prevalent at the time of tuberculosis diagnosis, predominantly as normochromic normocytic anemia and in mild and moderate forms. It was associated with signs, symptoms and conditions indicative of a more severe disease, indicating that anemia may be used as a biomarker of tuberculosis severity.

Running title: Anemia as a biomarker of TB severity

Key Words: anemia, tuberculosis, hemoglobin, biomarker

Introduction

It is estimated that in 2018 about 10 million people worldwide developed tuberculosis (TB). It is one of the top ten causes of death, being the leading cause by a single infectious agent. Brazil belongs to a group of 20 countries with the highest absolute numbers of TB cases. In 2018 the estimated incidence was 95,000 cases with an upward trend from 2016 to 2018 (1).

Anemia affects about a quarter of the world's population, aggravating patients' health and compromising social and economic development. Multifactorial causes may contribute, both individually or in group, to anemia. Among these causes are infectious diseases (2).

Anemia is a common condition at the time of TB diagnosis, with prevalence estimates ranging from 9.5% to 96%, depending on the location, study design and population studied (3). There is evidence that anemia is more frequent in TB patients than in TB contacts (4) and healthy controls (5,6). Hemoglobin (Hb) levels tends to decrease as Acid-Fast Bacilli (AFB) smear positivity increases (7) and the presence of anemia at the time of TB diagnosis was associated with delayed smear negativity (5,8). Anemia has already been associated with higher risk of mortality in TB patients (9,10) and its prevalence was significantly higher in HIV-TB compared to HIV-negative TB patients (7,9,11-14).

Some patients do not have anemia associated with TB diagnosis and in this case do not show significant changes in Hb value during TB treatment (15), while others have anemia that persists even after TB cure, although most have anemia resolved by curing TB (4,6,12,16). Despite its high prevalence, little is known about the factors that contribute or prevent TB patients from having anemia.

The aim of this study was to describe the prevalence of anemia among TB cases cared at a Referral Center in Rio de Janeiro and its association with baseline characteristics of these patients.

Methods

Design

A retrospective cross-sectional study was carried out between January 2015 and December 2018 at the Clinical Research Laboratory on Mycobacteria (LAPCLIN-TB) of the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI)/Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz) in Rio de Janeiro, Brazil. A TB dataset from a previous cohort prospective study (Assessment of survival-associated factors in TB individuals, HIV-infected or non-infected) was revised and patients were selected according to the following criteria: Inclusion Criteria: being 18 years old or older and to have a TB diagnosis (see definition in the next section); Exclusion Criteria: (a) cutaneous, renal, bone, ocular, mammary and other less common forms of TB, (b) missing demographic, socioeconomic and clinical data, (c) complete blood count not available from 10 days before to 10 days after starting TB treatment and (d) history of blood transfusion in the last 4 months .

Definitions

Anemia was defined according to the World Health Organization (WHO) guideline criteria: Hb value <13 g/dL for men and <12 g/dL for women. The degrees of anemia were classified according to the WHO criteria: Mild anemia: 11.0-12.9 g/dL (men) and 11.0-11.9 g/dL (women); moderate anemia: 8.0-10.9 g/dL (both sexes) and severe anemia: <8.0 g/dL (both sexes) (17).

Mean corpuscular volume (MCV) value was used to classify anemia as microcytic (if MCV<80fL), normocytic (if MCV between 80 to 100fL) and macrocytic (if MCV>100fL). Mean corpuscular hemoglobin (MCH) value was used to classify anemia as hypochromic (if MHC <26pg) or normochromic (if MCH ≥26pg) (18).

TB was considered diagnosed when there was a positive culture for *Mycobacterium tuberculosis* and/or a positive Xpert MTB-RIF or a positive therapeutic test (improvement of clinical signs and symptoms of TB treated with the specific TB regimen, excluding other diseases, with positive or negative smear).

The clinical presentation of TB was classified as: pleuropulmonary (when

restricted to the lungs and/or pleura); extrapulmonary (when only one extrapulmonary site was affected) and disseminated (when it involved at least 2 non-contiguous sites).

Considering the severity of TB, clinical presentation was also classified according to the infection site: (a) ganglionic; (b) Laryngeal + pulmonary + pleural and (c) disseminated + meningeal (included in the same group due to severity).

Data Sources / Measurements

LAPCLIN-TB has maintained an open cohort of TB patients diagnosed and treated since the year 2000. There is a well-defined healthcare protocol including interviews and systematic collection of demographics, socioeconomic, clinical signs and laboratory data at baseline (visit at which TB drugs are introduced) that were used for our study.

Data collected included sex, age, race, family income (one Brazilian Minimal Wage [MW] had an average value of \$270 in the period in which patients were included), schooling, area of residence, alcohol abuse, smoke history, drug abuse, height and weight (used to calculate body mass index [BMI]), Karnofsky score (scale that classifies patients according to the degree of their disabilities, with lower values as their functional disability increases), history of weight loss, comorbidities, HIV infection, antiretroviral therapy (ART), opportunistic diseases, hospitalizations (current and recent [≤ 24 months] were considered for analysis), surgeries, previous TB treatment, clinical form of TB and the results of the following laboratory tests: complete blood count; smears using the Ziehl-Neelsen method, Xpert MTB/RIF® assay and culture (Lowenstein – Jensen medium or mycobacteria growth indicator tube [MGIT]); C-reactive protein and albumin; HIV serology; CD4 cell counts and viral load.

Statistical analysis

Simple frequencies and their 95% confidence intervals (CI) of demographic, socioeconomic, clinical and laboratory categorical variables were described. Median and interquartile range (IQR) of continuous variables were calculated.

The comparison of categorical variables according to the presence of anemia

was performed by Pearson's chi-square test or Fisher's exact test (in case of counts <5 or 2x2 tables).

The non-parametric Shapiro-Wilk test rejected the normality assumption of continuous variables at significance level of 0.05. The distribution of continuous variables was compared among patients with and without anemia using nonparametric tests (Mann-Whitney).

First, simple logistic models were performed for each variable according to the outcome anemia (presence or absence). We included variables with p values <0.20 in the bivariate analysis (except morphological classification of red blood cells based on Hb content), cell count >5 and less than 10% missing values in the multiple logistic model. For the final model, p values < 0.05 in the Wald tests were considered significant. We provided the odds ratios (OR) in the single and multiple models (crude OR and adjusted OR, respectively) and their 95% Confidence Interval (CI). The goodness of fit of the final model was verified by the Hosmer and Lemeshow test, with p value >0.05 indicating absence of lack of fit. Due to critical use of p-value, we added 95% confidence intervals to estimates (19).

Statistical analysis were performed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22.0.

Ethics

This retrospective cross-sectional study was approved by the Research Ethics Committee of INI/Fiocruz (number of approval: 96128318.6.0000.5262). All participating patients signed a written informed consent form when they agreed to participate in the TB survival prospective cohort study from which data of this study were collected (designated "Assessment of survival-associated factors in TB individuals, HIV-infected or non-infected" and approved by the Research Ethics Committee of INI under the number 88604818.6.0000.5262) and the study was conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki.

Results

Three hundred and twenty-eight participants were reviewed and 70 were

excluded. The reasons for exclusion were: less common extrapulmonary TB forms such as [cutaneous (n=15), ocular (n=7), mammary (n=9), epididymal (n=2), bone (n=3), renal (n=1)]; blood transfusions in the last four months (2); Hb results not available from 10 days before to 10 days after starting TB treatment (18) and most of demographic, socioeconomic, clinical data were missing (13). The final sample amounted to 258 patients.

Median age was 36.50 years (IQR 28.0-50.0), with a predominance of men (63.6% ; 95% CI = 57.4-69.4), non-white (54.1% ; 95% CI = 47.8-60.3), living in the city of Rio de Janeiro (66.7% ; 95% CI = 60.5-72.4), outside the slums area (69.0% ; 95% CI = 62.1-75.4), with elementary schooling or less (60.0% ; 95% CI = 53.8-66.1) and family income up to 2 Brazilian minimal wages (MW) (66.0% ; 95% CI = 58.8-72.6). The predominant clinical form was pleuropulmonary (72.9%; 95% CI = 67.0-78,2) and most cases were confirmed with culture and/or Xpert MTB-RIF (77.5%; 95% CI = 71.9-82.5). HIV serology was positive in 32.6% (95% CI = 26.9-38.6) of cases and 26.8% (95% CI = 21.4-32.7) were hospitalized on the day of screening or had a recent hospitalization (within the last 2 years).

Of the 258 patients in the study, 158 had anemia. The prevalence of anemia was 61.2% (95% CI = 55.0-67.2), with 27.5% (95% CI = 22.2-33.4) of mild anemia, 27.5% (95% CI = 22.2-33.4) moderate anemia and 6.2% (95% CI = 3.6-9.9) severe anemia. Median Hb level of the patients was 12.1 g/dL (IQR 10.3-13.4), being 11.1 g/dL (IQR 9.1-12.6) for women and 12.5 g/dL (IQR 10.8-13.7) for men. The lowest value was 5.8g / dL and the highest was 16.5g / dL. Table 1 shows the status of anemia in patients at the initiation of TB therapy according to their baseline characteristics.

Table 1: Demographic characteristics, socioeconomic status, clinical condition and laboratory results of non-anemic and anemic participants

	Non-anemic (n=100)		Anemic (n=158)		p value ^A
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	
Age, years					0.581
18-35	50	50.0 (39.8 - 60.2)	69	43.7 (35.8 - 51.8)	
36-49	25	25.0 (16.9 - 34.7)	47	29.7 (22.7 - 37.5)	
>49	25	25.0 (16.9 - 34.7)	42	26.6 (19.9 - 34.2)	
Sex					0.895
Female	37	37.0 (27.6 - 47.2)	57	36.1 (28.6 - 44.1)	
Male	63	63.0 (52.8 - 72.4)	101	63.9 (55.9 - 71.4)	

Race					0.002
White	58	58.0 (47.7 - 67.8)	60	38.2 (30.6 - 46.3)	
Non white	42	42.0 (32.2 - 52.3)	97	61.8 (53.7 - 69.4)	
Schooling					0.002
None/incomplete elementary	19	19.0 (11.8 - 28.1)	50	31.6 (24.5 - 39.5)	
Complete elementary	28	28.0 (19.5 - 37.9)	58	36.7 (29.2 - 44.7)	
High School/University	53	53.0 (42.8 - 63.1)	50	31.6 (24.5 - 39.5)	
Income					0.064
0-2 MW ^B	44	57.9 (46.0 - 69.1)	84	71.2 (62.1 - 79.2)	
>2 MW ^B	32	42.1 (30.9 - 54.0)	34	28.8 (20.8 - 37.9)	
Living in slums area					0.639
No	57	71.2 (60.0 - 80.8)	79	67.5 (58.2 - 75.9)	
Yes	23	28.8 (19.2 - 40.0)	38	32.5 (24.1 - 41.8)	
Smoking					0.768
Never	51	51.5 (41.3 - 61.7)	82	52.9 (44.7 - 61.0)	
Quit	30	30.3 (21.5 - 40.4)	41	26.5 (19.7 - 34.1)	
Current	18	18.2 (11.1 - 27.2)	32	20.6 (14.6 - 27.9)	
Alcohol					0.005
Never	40	40.8 (31.0 - 51.2)	42	27.4 (20.6 - 35.2)	
Quit	25	25.5 (17.2 - 35.3)	70	45.8 (37.7 - 54.0)	
Current	33	33.7 (24.4 - 43.9)	41	26.8 (20.0 - 34.5)	
Drug use^C					0.024
No	81	83.5 (74.6 - 90.3)	109	70.3 (62.5 - 77.4)	
Yes, non-injecting	16	16.5 (9.7 - 25.4)	46	29.7 (22.6 - 37.5)	
BMI, kg/m²					0.014
<18.5	10	12.3 (6.1 - 21.5)	33	27.0 (19.4 - 35.8)	
≥18.5	71	87.7 (78.5 - 93.9)	89	73.0 (64.2 - 80.6)	
Karnofsky score					<0.001
≤80	38	38.4 (28.8 - 48.7)	103	66.5 (58.4 - 73.8)	
90 or 100	61	61.6 (51.3 - 71.2)	52	33.5 (26.2 - 41.6)	
Weight loss history (>10%)					<0.001
No	82	82.0 (73.1 - 89.0)	71	45.2 (37.3 - 53.4)	
Yes	18	18.0 (11.0 - 26.9)	86	54.8 (46.6 - 62.7)	
Comorbidities					0.290
No	66	66.7 (56.5 - 75.8)	93	59.2 (51.1 - 67.0)	
Yes	33	33.3 (24.2 - 43.5)	64	40.8 (33.0 - 48.9)	
Recent surgery (≤ 24 months)					0.607
No	91	91.9 (84.7-96.4)	147	94.2 (89.3-97.3)	
Yes	8	8.1 (3.6-15.3)	9	5.8 (2.7-10.7)	
Previous TB treatment					0.037
No	82	82.8 (73.9 - 89.7)	112	71.3 (63.6 - 78.3)	
Yes	17	17.2 (10.3 - 26.1)	45	28.7 (21.7 - 36.4)	
Hospitalization					<0.001
No	90	90.9 (83.4 - 95.8)	96	61.9 (53.8 - 69.6)	

Yes	9	9.1 (4.2 - 16.6)	59	38.1 (30.4 - 46.2)	
HIV Infection Status					<0.001
Non-infected	85	85.0 (76.5 - 91.4)	89	56.3 (48.2 - 64.2)	
Infected	15	15.0 (8.6 - 23.5)	69	43.7 (35.8 - 51.8)	
ART status					<0.001
Naive	5	33.3 (11.8 - 61.6)	33	50.0 (37.4 - 62.6)	
Interrupted	2	13.3 (1.7 - 40.5)	27	40.9 (29.0 - 53.7)	
Current	8	53.3 (26.6 - 78.7)	6	9.1 (3.4 - 18.7)	
CD4 cell count, cells/μL					0.020
<200	4	26.7 (7.8 - 55.1)	39	61.9 (48.8 - 73.9)	
\geq 200	11	73.3 (44.9 - 92.2)	24	38.1 (26.1 - 51.2)	
History of opportunistic infections					0.578
No	9	60.0 (32.3 - 83.7)	35	50.7 (38.4 - 63.0)	
Yes	6	40.0 (16.3 - 67.7)	34	49.3 (37.0 - 61.6)	
Positive culture or Xpert					0.288
No	26	26.0 (17.7 - 35.7)	32	20.3 (14.3 - 27.4)	
Yes	74	74.0 (64.3 - 82.3)	126	79.7 (72.6 - 85.7)	
Clinical forms					<0.001
Pleuropulmonar	74	74.0 (64.3 - 82.3)	114	72.1 (64.5 - 79.0)	
Extrapulmonar	25	25.0 (16.9 - 34.7)	20	12.7 (7.9 - 18.9)	
Disseminated	1	1.0 (0.0 - 5.4)	24	15.2 (10.0 - 21.8)	
Clinical form (disease site)					<0.001
Ganglionic	24	24.0 (16.0 - 36.6)	12	7.6 (4.0 - 12.9)	
Laryngeal, pulmonary and pleural	75	75.0 (65.3 - 83.1)	117	74.0 (66.5 - 80.7)	
Disseminated and meningeal	1	1.0 (0.0 - 5.4)	29	18.4 (12.7 - 25.3)	
Smear diagnosis					0.005
Negative	51	56.7 (45.8 - 67.1)	56	37.6 (29.8 - 45.9)	
Positive	39	43.3 (32.9 - 54.2)	93	62.4 (54.1 - 70.2)	
Platelet count, cells/mm^3					0.008
\leq 450,000	87	87.0 (78.8-92.9)	115	72.8 (65.1-79.6)	
$>$ 450,000	13	13.0 (7.1-21.2)	43	27.2 (20.4-34.9)	
Morphological classification of red blood cell (based on size)					0.001
Microcytosis	13	13.0 (7.1 - 21.2)	50	31.6 (24.5 - 39.5)	
Normocytosis	87	87.0 (78.8 - 92.9)	108	68.4 (60.5 - 75.5)	
Morphological classification of red blood cells (based on Hb content)					<0.001
Hypochromia	10	10.0 (4.9 - 17.6)	56	35.4 (28.0 - 43.4)	
Normochromia	90	90.0 (82.4 - 95.1)	102	64.6 (56.6 - 72.0)	

A: p-value: Chi-square or fisher's exact test.

B: Values expressed in Brazilian minimum wage:1MW= \$270 (average values of the 4 years of the study [2015-2018]). C: Drug use: includes use of cannabis, cocaine, crack, hashish, ecstasy and solvents.

The most frequent classification of anemia in our study was normochromic normocytic. Among the 158 anemic patients, 60.8% (95% CI = 52.7-68.4) had

normochromic normocytic anemia, 27.8% (95% CI = 21.0-35.5) hypochromic microcytic anemia and 11.4% (95% CI = 6.9-17.4) hypochromic normocytic anemia or normochromic microcytic anemia. No macrocytic anemia was observed in any of the participants.

In simple logistic regression we observed that anemia was more frequent in non-white patients with few years of study, past alcohol use, drug use, low body mass index (BMI), lower Karnofsky score, history of weight loss, previous TB treatment, hospitalizations, HIV infection, disseminated or meningeal clinical forms, positive smear diagnosis, higher platelet count, microcytosis and hypochromia. In multiple logistic regression analysis, anemia at TB diagnosis was associated with a history of weight loss >10%, hospitalizations, HIV infection, microcytosis and higher platelet count (table 2).

Table 2: Simple and multiple logistic regression analysis of factors associated with anemia at the time of initiation of TB therapy (n=228)

	Crude OR (95%CI)	p-value	Adjusted OR* (95% CI)	p-value
Race				
White	1		1	
Non white	2.23 (1.34 - 3.72)	0.002	1.87 (0.93 - 3.71)	0.075
Schooling				
None/incomplete elementary	2.79 (1.45 - 5.37)		1.92 (0.80 - 4.62)	
Complete elementary	2.20 (1.21 - 3.98)		1.08 (0.49 - 2.38)	
High School/University	1	0.003	1	0.315
Alcohol				
Never	1		1	
Quit	2.67 (1.42 - 5.00)		1.88 (0.80 - 4.44)	
Current	1.18 (0.63 - 2.22)	0.005	1.11 (0.45 - 2.74)	0.271
Drug use^A				
No	1		1	
Yes, non-injecting	2.14 (1.13 - 4.04)	0.020	0.94 (0.37 - 2.36)	0.894
Karnofsky score				
≤80	3.18 (1.88 - 5.37)		1.51 (0.75 - 3.06)	
90 or 100	1	<0.001	1	0.247
Weight loss history (<10%)				
No	1		1	
Yes	5.52 (3.03 - 10.05)	<0.001	2.35 (1.11 - 4.97)	0.025
Previous TB				
No	1		1	
Yes	1.94 (1.04 - 3.63)	0.038	1.61 (0.71 - 3.65)	0.253

Hospitalization				
No	1		1	
Yes	6.15 (2.88 - 13.12)	<0.001	2.91 (1.16 - 7.29)	0.022
HIV infection status				
No	1		1	
Yes	4.39 (2.33 - 8.27)	<0.001	4.04 (1.70 - 9.57)	0.002
Smear diagnosis				
Negative	1		1	
Positive	2.17 (1.27 - 3.70)	0.004	1.92 (0.94 - 3.92)	0.072
Platelets count, cells/mm³				
≤450,000	1		1	
>450,000	2.50 (1.27 - 4.94)	0.008	2.53 (1.07 - 5.98)	0.035
Morphological classification of red blood cell (based in size)				
Microcytosis	4.00 (1.58 - 6.07)		2.36 (1.02 - 5.44)	
Normocytosis	1	0.001	1	0.044

A: Drug use: includes use of cannabis, cocaine, crack, hashish, ecstasy and solvents, OR= Odds Ratio, CI=Confidence Interval.

* Adjusted OR: Hosmer and Lemeshow Test (p = 0.691)

The analysis of laboratory results showed that anemic patients had higher values of C-reactive protein, leukocytes, neutrophils and platelets. In contrast, albumin, lymphocytes, MCV, MCH and CD4 cell values were lower in these patients (table 3).

Table 3: Laboratory results at the time of initiation of TB therapy in anemic and no anemic patients

	Non-anemic		Anemic		p value ¹
	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)	
Albumin, g/dL (n=209)	85	3.7 (3.3 - 4.0)	124	2.8 (2.3 - 3.3)	<0.001
C-reactive protein, mg/dL (n=164)	61	1.4 (0.4 - 3.7)	103	7.9 (4.7 - 11.9)	<0.001
Leukocytes, cells/mm³ (n=258)	100	7115 (5885 - 8732)	158	7980 (6112 - 10387)	0.035
Neutrophils, cells/mm³ (n=258)	100	4445 (3360 - 5986)	158	5484 (3845 - 7360)	0.006
Lymphocytes, cells/mm³ (n=258)	100	1698 (1372 - 1999)	158	1394 (1024 - 1895)	0.001
Eosinophils, cells/mm³ (n=258)	100	117.5 (63.7 - 222.5)	158	86.0 (0.0 - 240.5)	0.087
Monocytes, cells/mm³ (n=258)	100	546 (397 - 743)	158	523 (327 - 766)	0.345
Platelets count, cells/mm³ (n=258)	100	278,500 (231,000 - 361,250)	158	361,500 (281,500 - 500,750)	<0.001

MCV (fL) (n=258)	100	86.05 (82.47 – 88.72)	158	83.65 (78.57 – 87.80)	0.002
MCH (pg) (n=258)	100	28.40 (27.15 – 30.12)	158	27.25 (25.20 – 28.70)	<0.001
CD4 cell count, cells/μL (n=78)	15	304 (205 – 430)	63	145 (54 – 271)	0.003
Viral load, copies/μL (n=71)	10	12,785 (413 – 77,808)	61	69,751 (2,295 – 162,035)	0.175

1: p-value: Mann-Whitney

Discussion

According to the WHO, the global prevalence of anemia is 24.8% (95% CI = 22.9 - 26.7), with 12.7% (95% CI = 8.6 - 16.9) in men and 30.2% (95% CI = 28.7 - 31.6) in non-pregnant women of childbearing age (20). A recent study assessing anemia in the Brazilian adult population found a prevalence of 9.9% (12.3% among women and 7.2% among men) (21). Our results exceed global and national estimates of anemia, suggesting a higher prevalence of anemia in TB patients.

We found a prevalence of anemia similar to that observed in studies carried out in Asia (6) and Africa (4,9,11,13,22). However, Lee et al showed lower prevalence of anemia in a study conducted in South Korea. This by the fact that they excluded participants with medical conditions that could cause anemia: bleeding, nutritional deficiency, malignancy, HIV infection, comorbidities and use of medications that can cause anemia (16), which is different from our population's characteristics.

Despite the high prevalence in our study, anemia was, in most cases, mild or moderate, with severe anemia being uncommon. The global prevalence of anemia in our study was lower than in two other studies conducted in the same city, where only hospitalized patients were included (15,23), and also lower than a study in South Africa, in which all participants were HIV-TB (24). Indeed, in our study, anemia was associated with hospitalization and HIV-TB coinfection. In addition, we also found an association of anemia with a history of weight loss >10%, all findings that correlate with disease severity. We also observed that, despite not being included in the multiple logistic model due to the low count in one of its cells, most patients in the disseminated + meningeal TB group had anemia (29 out of 30 cases). All of these findings may corroborate the idea that anemia is a biomarker of TB severity

We observed that conditions predicting nutritional deficiency (such as low BMI, history of weight loss, low albumin levels) were more frequent in anemic than in non-anemic patients, and C- reactive protein, a marker of an active inflammatory process, was significantly higher in anemic patients. These observations, together with the evidence of decreased HCM and MCV in anemic patients and the significant prevalence of microcytic hypochromic anemia (27.8% of anemia cases), allow us to speculate that anemia may have had as a major cause a deficiency in iron availability and/or metabolism. Higher platelet counts in anemic patients may corroborate this argument because lower iron availability in the bone marrow leads to the production of megakaryocytes with higher ploidy, which may release more platelets than lower ploidy ones (25).

Macrocytic anemia was not observed among patients in our study. Perhaps, the lack of zidovudine among the antiretroviral drug regimen could have contributed to our findings (26). Zidovudine is not currently recommended by Brazilian guidelines.

Therefore, anemia in TB may have its etiology related to nutritional iron deficiency (mainly because malnutrition conditions often accompany TB) and/or iron sequestration by the reticuloendothelial system, not making it available for hematopoiesis, which is common in chronic inflammatory diseases (known as chronic disease anemia) such as TB. Anemia associated with chronic disease usually resolves following the treatment of the underlying infection and/or inflammation, and iron supplementation is detrimental in this case, unlike iron deficiency anemia that needs this supplementation to resolve. Some studies have already assessed the prevalence of each of the two types of anemia in TB and estimates have shown wide variation (15.0% to 75.9% for anemia associated with chronic disease and 0.0% to 58.0% for iron deficiency anemia) (3).

The study had some limitations: 1) Because it was retrospective, some data like iron, ferritin, hepcidin and transferrin were not available to help us in better assessing the etiology of anemia, 2) for the same reason, other data such as BMI, monthly income, albumin and C-reactive protein had more than 10% missing results and could not be included in the multiple logistic regression analysis and 3) we did not have any information about helminth, protozoan, viral and other bacterial infections, presence of chronic bleeding, low food intake, hereditary anemia and drugs with the potential to cause anemia. Thus, we could not assess the impact of these conditions on study results.

In conclusion, anemia is highly prevalent among TB patients. There is a predominance of normochromic normocytic anemia, but hypochromic microcytic anemia is also common. Anemia is associated with clinical conditions and signs that indicate severe forms of TB: history of >10% weight loss, previous and current hospitalizations and HIV-TB coinfection. Therefore, anemia could be used as a biomarker of TB severity as complete blood count is a simple worldwide available and cheap test.

References

1. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>)
2. Balarajan Y, Ramakrishnan U, Özaltın E, Shankar AH, Subramanian S. Anaemia in low-income and middle-income countries. *The Lancet*. 2011;378: 2123–2135. doi:10.1016/S0140-6736(10)62304-5
3. Barzegari S, Afshari M, Movahednia M, Moosazadeh M. Prevalence of anemia among patients with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2019;66: 299–307. doi:10.1016/j.ijtb.2019.04.002
4. Minchella PA, Donkor S, Owolabi O, Sutherland JS, McDermid JM. Complex Anemia in Tuberculosis: The Need to Consider Causes and Timing When Designing Interventions. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60: 764–772. doi:10.1093/cid/ciu945
5. Agrawal Y. Role of Anaemia and Magnesium Levels at the Initiation of Tuberculosis Therapy with Sputum Conversion among Pulmonary Tuberculosis Patients. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2017 [cited 27 Sep 2017]. doi:10.7860/JCDR/2017/23734.9975
6. Sahiratmadja E, Wieringa FT, van Crevel R, de Visser AW, Adnan I, Alisjahbana B, et al. Iron deficiency and NRAMP1 polymorphisms (INT4, D543N and 3'UTR) do not contribute to severity of anaemia in tuberculosis in the Indonesian population. *British Journal of Nutrition*. 2007;98. doi:10.1017/S0007114507742691
7. Saathoff E, Villamor E, Mugusi F, Bosch RJ, Urassa W, Fawzi WW. Anemia in adults with tuberculosis is associated with HIV and anthropometric status in Dar es Salaam, Tanzania. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2011;15: 925–932. doi:10.5588/ijtld.10.0477
8. Nagu TJ, Spiegelman D, Hertzmark E, Aboud S, Makani J, Matee MI, et al. Anemia at the Initiation of Tuberculosis Therapy Is Associated with Delayed Sputum Conversion among Pulmonary Tuberculosis Patients in Dar-es-Salaam, Tanzania. Ho W, editor. *PLoS ONE*. 2014;9: e91229. doi:10.1371/journal.pone.0091229
9. Isanaka S, Mugusi F, Urassa W, Willett WC, Bosch RJ, Villamor E, et al. Iron Deficiency and Anemia Predict Mortality in Patients with Tuberculosis. *Journal of Nutrition*. 2012;142: 350–357. doi:10.3945/jn.111.144287
10. Kwon Y-S, Kim YH, Song J-U, Jeon K, Song J, Ryu YJ, et al. Risk Factors for Death during Pulmonary Tuberculosis Treatment in Korea: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Journal of Korean Medical Science*. 2014;29: 1226. doi:10.3346/jkms.2014.29.9.1226
11. Abay F, Yalew A, Shibabaw A, Enawgaw B. Hematological Abnormalities of

- Pulmonary Tuberculosis Patients with and without HIV at the University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia: A Comparative Cross-Sectional Study. *Tuberculosis Research and Treatment*. 2018;2018: 1–6. doi:10.1155/2018/5740951
12. Bacelo AC, Ramalho A, Brasil PE, Cople-Rodrigues C dos S, Georg I, Paiva E, et al. Correction: Nutritional Supplementation Is a Necessary Complement to Dietary Counseling among Tuberculosis and Tuberculosis-HIV Patients. *PLOS ONE*. 2015;10: e0140737. doi:10.1371/journal.pone.0140737
 13. Hella J, Cercamondi CI, Mhimbira F, Sasamalo M, Stoffel N, Zwahlen M, et al. Anemia in tuberculosis cases and household controls from Tanzania: Contribution of disease, coinfections, and the role of hepcidin. Strnad P, editor. *PLOS ONE*. 2018;13: e0195985. doi:10.1371/journal.pone.0195985
 14. van Lettow M, West CE, van der Meer JWM, Wieringa FT, Semba RD. Low plasma selenium concentrations, high plasma human immunodeficiency virus load and high interleukin-6 concentrations are risk factors associated with anemia in adults presenting with pulmonary tuberculosis in Zomba district, Malawi. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2005;59: 526–532. doi:10.1038/sj.ejcn.1602116
 15. Gil-Santana L, Cruz LAB, Arriaga MB, Miranda PFC, Fukutani KF, Silveira-Mattos PS, et al. Tuberculosis-associated anemia is linked to a distinct inflammatory profile that persists after initiation of antitubercular therapy. *Scientific Reports*. 2019;9. doi:10.1038/s41598-018-37860-5
 16. Lee SW, Kang YA, Yoon YS, Um S-W, Lee SM, Yoo C-G, et al. The Prevalence and Evolution of Anemia Associated with Tuberculosis. *Journal of Korean Medical Science*. 2006;21: 1028. doi:10.3346/jkms.2006.21.6.1028
 17. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) (<https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>)
 18. Palmer L, Briggs C, McFadden S, Zini G, Burthem J, Rozenberg G, et al. ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2015;37: 287–303. doi:10.1111/ijlh.12327
 19. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA Statement on *p*-Values: Context, Process, and Purpose. *The American Statistician*. 2016;70: 129–133. doi:10.1080/00031305.2016.1154108
 20. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005 of: WHO Global Database of anaemia. Geneva: World Health Organization; 2008. Available: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf
 21. Machado ÍE, Malta DC, Bacal NS, Rosenfeld LGM. Prevalência de anemia em adultos e idosos brasileiros. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2019;22. doi:10.1590/1980-549720190008.supl.2

22. Mulenga CM, Kayembe J-MN, Kabengele BO, Bakebe A. Anemia and Hematologic Characteristics in Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis Patients at Diagnosis in Kinshasa. *Journal of Tuberculosis Research*. 2017;05: 243–257. doi:10.4236/jtr.2017.54026
23. Oliveira MG, Delogo KN, Oliveira HM de MG de, Ruffino-Netto A, Kritski AL, Oliveira MM. Anemia in hospitalized patients with pulmonary tuberculosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2014;40: 403–410. doi:10.1590/S1806-37132014000400008
24. Kerkhoff AD, Meintjes G, Opie J, Vogt M, Jhilmeet N, Wood R, et al. Anaemia in patients with HIV-associated TB: relative contributions of anaemia of chronic disease and iron deficiency. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2016;20: 193–201. doi:10.5588/ijtld.15.0558
25. Kim S, Cho S. Investigation of Iron Metabolism for Regulating Megakaryopoiesis and Platelet Count According to the Mechanisms of Anemia. *Clinical Laboratory*. 2018;64. doi:10.7754/Clin.Lab.2017.170824
26. Romanelli F, Empey K, Pomeroy C. Macrocytosis as an Indicator of Medication (Zidovudine) Adherence in Patients with HIV Infection. *AIDS Patient Care and STDs*. 2002;16: 405–411. doi:10.1089/108729102760330245

4. CONCLUSÃO

- A anemia é altamente prevalente ao diagnóstico de TB, predominando as classificadas como de leve e moderada intensidade. A anemia grave é pouco frequente;
- Há um predomínio de anemia normocítica normocrômica. Entretanto, a anemia microcítica hipocrômica também é comum, sendo incomum a presença de macrocitose nestes pacientes;
- Há uma maior frequência da anemia tanto em situações que podem predizer uma deficiência nutricional quanto naquelas que indicam processo inflamatório em atividade. Esta observação, associada a evidências de decréscimo dos valores de HCM e VCM, permite-nos supor que a anemia na tuberculose possa estar relacionada principalmente à indisponibilidade de ferro para a eritropoiese;
- Há uma associação da anemia com condições que indicam maior gravidade da TB como: necessidade de internações, coinfeção HIV-TB (principalmente aqueles que estão sem tratamento antirretroviral) e história de perda de peso maior que 10% após início dos sintomas. Além disso, apesar da impossibilidade de ser incluído no modelo logístico múltiplo, a maioria do grupo TB disseminada + meníngea apresentou anemia (29 de 30 casos). Estes dados indicam que a anemia pode ser usada como um biomarcador da gravidade da TB, inclusive porque o hemograma é um teste simples, barato e disponível em todo o mundo.

REFERÊNCIAS

ABAY, F. et al. Hematological Abnormalities of Pulmonary Tuberculosis Patients with and without HIV at the University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia: A Comparative Cross-Sectional Study. **Tuberculosis Research and Treatment**, v. 2018, p. 1–6, 2018.

AGRAWAL, Y. Role of Anaemia and Magnesium Levels at the Initiation of Tuberculosis Therapy with Sputum Conversion among Pulmonary Tuberculosis Patients. **Journal of clinical and diagnostic research**, 2017.

ASHOROBI, D.; CHHABRA, A. Sideroblastic Anemia. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019.

BACELO, A. C. et al. Correction: Nutritional Supplementation Is a Necessary Complement to Dietary Counseling among Tuberculosis and Tuberculosis-HIV Patients. **PLoS One**, v. 10, n. 10, p. e0140737, 2015.

BALARAJAN, Y. et al. Anaemia in low-income and middle-income countries. **The Lancet**, v. 378, n. 9809, p. 2123–2135, dez. 2011.

BARBERIS, I. et al. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. **Journal of Preventive Medicine and Hygiene**, v. 58, n. 1, p. E9–E12, 2017.

BARZEGARI, S. et al. Prevalence of anemia among patients with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. **Indian Journal of Tuberculosis**, v. 66, n. 2, p. 299–307, 2019.

BRITES, D.; GAGNEUX, S. Co-evolution of *Mycobacterium tuberculosis* and *Homo sapiens*. **Immunological Reviews**, v. 264, n. 1, p. 6–24, 2015.

BROADWAY-DUREN, J. B.; KLAASSEN, H. Anemias. **Critical Care Nursing Clinics of North America**, v. 25, n. 4, p. 411–426, 2013.

BUSKIN, S. E. et al. Tuberculosis risk factors in adults in King County, Washington, 1988 through 1990. **American Journal of Public Health**, v. 84, n. 11, p. 1750–1756, 1994.

CARLOS, A. M. et al. Causes of microcytic anaemia and evaluation of conventional laboratory parameters in the differentiation of erythrocytic microcytosis in blood donors candidates. **Hematology**, v. 23, n. 9, p. 705–711, 2018.

CEGIELSKI, J. P.; MCMURRAY, D. N. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease**, v. 8, n. 3, p. 286–298, 2004.

CHURCHYARD, G. et al. What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 216, n. suppl_6, p. S629–S635, 2017.

CORBETT, E. L. et al. The Growing Burden of Tuberculosis: **Global Trends and Interactions With the HIV Epidemic**. **Archives of Internal Medicine**, v. 163, n. 9, p. 1009, 2003.

DOWDY, D. W. et al. Transforming the Fight Against Tuberculosis: Targeting Catalysts of Transmission. **Clinical Infectious Diseases**, v. 59, n. 8, p. 1123–1129, 2014.

GANGAIDZO, I. T. et al. Association of Pulmonary Tuberculosis with Increased Dietary Iron. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 184, n. 7, p. 936–939, 2001.

GANZ, T.; NEMETH, E. Hepcidin and iron homeostasis. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, v. 1823, n. 9, p. 1434–1443, 2012.

GIBELLINI, D. Effects of human immunodeficiency virus on the erythrocyte and megakaryocyte lineages. **World Journal of Virology**, v. 2, n. 2, p. 91, 2013.

GIL-SANTANA, L. et al. Tuberculosis-associated anemia is linked to a distinct inflammatory profile that persists after initiation of antitubercular therapy. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 2019.

HAMEED, S. et al. Risk factors for mortality among inpatients with smear positive pulmonary tuberculosis. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, v. 35, n. 5, 2019.

HELLA, J. et al. Anemia in tuberculosis cases and household controls from Tanzania: Contribution of disease, coinfections, and the role of hepcidin. **PLoS One**, v. 13, n. 4,

p. e0195985, 2018.

HOLDEN, I. K. et al. Predictors for Pulmonary Tuberculosis Treatment Outcome in Denmark 2009–2014. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 2019.

Houben, R. M. G. J.; Dodd, P. J. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. **PLoS Medicine**, v. 13, n. 10, p. e1002152, 2016.

ISANAKA, S. et al. Iron Deficiency and Anemia Predict Mortality in Patients with Tuberculosis. **Journal of Nutrition**, v. 142, n. 2, p. 350–357, 2012.

ISSAROW, C. M.; MULDER, N.; WOOD, R. Environmental and social factors impacting on epidemic and endemic tuberculosis: a modelling analysis. **Royal Society Open Science**, v. 5, n. 1, p. 170726, 2018.

KERKHOFF, A. D. et al. Anaemia in patients with HIV-associated TB: relative contributions of anaemia of chronic disease and iron deficiency. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 20, n. 2, p. 193–201, 2016.

KIM, S.; CHO, S. Investigation of Iron Metabolism for Regulating Megakaryopoiesis and Platelet Count According to the Mechanisms of Anemia. **Clinical Laboratory**, v. 64, n. 03/2018, 2018.

KWON, Y.-S. et al. Risk Factors for Death during Pulmonary Tuberculosis Treatment in Korea: A Multicenter Retrospective Cohort Study. **Journal of Korean Medical Science**, v. 29, n. 9, p. 1226, 2014.

LEE, S. W. et al. The Prevalence and Evolution of Anemia Associated with Tuberculosis. **Journal of Korean Medical Science**, v. 21, n. 6, p. 1028, 2006.

LÖNNROTH, K. et al. Drivers of tuberculosis epidemics: The role of risk factors and social determinants. **Social Science & Medicine**, v. 68, n. 12, p. 2240–2246, 2009.

LYNCH, S. R. Why Nutritional Iron Deficiency Persists as a Worldwide Problem. **Journal of Nutrition**, v. 141, n. 4, p. 763S-768S, 2011.

MACHADO, Í. E. et al. Prevalência de anemia em adultos e idosos brasileiros. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, n. suppl 2, 2019.

MARAIS, B. J. et al. Tuberculosis comorbidity with communicable and non-communicable diseases: integrating health services and control efforts. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 13, n. 5, p. 436–448, 2013.

MINCHELLA, P. A. et al. Complex Anemia in Tuberculosis: The Need to Consider Causes and Timing When Designing Interventions. **Clinical Infectious Diseases**, v. 60, n. 5, p. 764–772, 2015.

MONJUR, F.; RIZWAN, F. A Cross-sectional Study of Morphological Types of Anemia in Pulmonary Tuberculosis Patient and Associated Risk Indicators in a Selected Hospital of Dhaka City, Bangladesh. **International Journal of Chemical, Environmental and Biological Sciences**, v. 2, n. 4, p. 215–219, 2014.

MULENGA, C. M. et al. Anemia and Hematologic Characteristics in Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis Patients at Diagnosis in Kinshasa. **Journal of Tuberculosis Research**, v. 05, n. 04, p. 243–257, 2017.

NAGU, T. J. et al. Anemia at the Initiation of Tuberculosis Therapy Is Associated with Delayed Sputum Conversion among Pulmonary Tuberculosis Patients in Dar-es-Salaam, Tanzania. **PLoS ONE**, v. 9, n. 3, p. e91229, 2014.

NAVA-AGUILERA, E. et al. Risk factors associated with recent transmission of tuberculosis: systematic review and meta-analysis. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease**, v. 13, n. 1, p. 17–26, 2009.

OLIVEIRA, M. G. et al. Anemia in hospitalized patients with pulmonary tuberculosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 40, n. 4, p. 403–410, 2014.

PALMER, L. et al. ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 37, n. 3, p. 287–303, jun. 2015.

ROMANELLI, F.; EMPEY, K.; POMEROY, C. Macrocytosis as an Indicator of Medication (Zidovudine) Adherence in Patients with HIV Infection. **AIDS Patient Care and STDs**, v. 16, n. 9, p. 405–411, set. 2002.

ROSENFELD, L. G. et al. Prevalência de hemoglobinopatias na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde 2014-2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, n. suppl 2, 2019.

SAATHOFF, E. et al. Anemia in adults with tuberculosis is associated with HIV and anthropometric status in Dar es Salaam, Tanzania. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 15, n. 7, p. 925–932, 2011.

SAHIRATMADJA, E. et al. Iron deficiency and NRAMP1 polymorphisms (INT4, D543N and 3'UTR) do not contribute to severity of anaemia in tuberculosis in the Indonesian population. **British Journal of Nutrition**, v. 98, n. 04, 2007.

VAN LETTOW, M. et al. Low plasma selenium concentrations, high plasma human immunodeficiency virus load and high interleukin-6 concentrations are risk factors associated with anemia in adults presenting with pulmonary tuberculosis in Zomba district, Malawi. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 59, n. 4, p. 526–532, 2005.

VIETH, J. T.; LANE, D. R. Anemia. **Emergency Medicine Clinics of North America**, v. 32, n. 3, p. 613–628, 2014.

VOLBERDING, P. A. et al. Anemia in HIV Infection: Clinical Impact and Evidence-Based Management Strategies. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, n. 10, p. 1454–1463, 2004.

WASSERSTEIN, R. L.; LAZAR, N. A. The ASA Statement on *p*-Values: Context, Process, and Purpose. **The American Statistician**, v. 70, n. 2, p. 129–133, 2 abr. 2016.

WEISS, G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. **Blood Reviews**, v. 16, n. 2, p. 87–96, 2002.

WEISS, G.; GOODNOUGH, L. T. Anemia of Chronic Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 10, p. 1011–1023, 2005.

WHO. **Hemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System**. Geneva: WHO, 2011

WHO. **Global tuberculosis report 2019**. Geneva: World Health Organization, 2019

WHO. **Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005 of: WHO Global Database of anaemia**. Geneva: World Health Organization, 2008.

WHO. **The global prevalence of anaemia in 2011**. Geneva: World Health Organization, 2015

ZELNER, J. L. et al. Age-Specific Risks of Tuberculosis Infection From Household and Community Exposures and Opportunities for Interventions in a High-Burden Setting. **American Journal of Epidemiology**, v. 180, n. 8, p. 853–861, 2014.

ANEXO A - TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE DE UTILIZAÇÃO DE DADOS

Eu, Valeria Cavalcanti Rolla, Coordenadora do projeto de pesquisa intitulado “Anemia em pacientes com tuberculose atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz”, comprometo-me a manter a confidencialidade dos dados coletados, assim como a privacidade dos participantes do projeto.

A identidade dos participantes e os resultados obtidos com este projeto serão mantidos em um banco de dados sob a minha responsabilidade.

Os resultados obtidos com esta pesquisa serão divulgados em comunicações científicas mantendo o anonimato dos participantes, e o material utilizado não será empregado em outras pesquisas, a não ser quando abertos novos protocolos com a devida aprovação pela Coordenação do CEP.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____

**ANEXO B - PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPENSA DE APLICAÇÃO DO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:**

À

Dra. Léa Camillo-Coura

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do INI

Venho por meio deste, solicitar à V. Sa. a dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) referente ao projeto de pesquisa intitulado “Anemia em pacientes com tuberculose atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz”.

Trata-se de pesquisa retrospectiva com uso exclusivo de prontuários, documentos, registros ou diagnósticos de pacientes atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (FIOCRUZ) no período de 01/01/2015 a 31/12/2017. Serão usados os dados de pacientes que concordaram em participar do projeto “Avaliação dos fatores associados à sobrevida em indivíduos com tuberculose infectados ou não pelo HIV”, assinando um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para este estudo principal no qual este projeto sobre anemia está inserido.

Não obstante, anexo ao presente o Termo de Compromisso e Responsabilidade devidamente assinado, assumindo o compromisso com o sigilo das informações obtidas.

Atenciosamente,

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____.

**ANEXO C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO
PROJETO PRINCIPAL: “Avaliação dos fatores associados à sobrevida em
indivíduos com tuberculose infectados ou não por HIV”**

Você está sendo convidado a participar de um estudo sobre a tuberculose. Este estudo visa obter mais conhecimentos sobre esta infecção causada por uma micobactéria chamada *Mycobacterium tuberculosis* que acomete principalmente os pulmões, mas que também afeta outras partes do organismo podendo mesmo ser fatal se não tratada.

Sua participação neste estudo será de comparecer às consultas marcadas e responder a um questionário a cada vez que você vier, além de realizar exames complementares para o diagnóstico e tratamento da tuberculose. Os exames realizados durante este estudo são aqueles necessários para o diagnóstico da sua doença e, portanto, necessários para sua cura.

A obtenção de outros materiais clínicos como Líquidos pleural, peritoneal, céfalo-raquiano, gânglios e outros só serão feitos mediante a indicação clínica quando o caso o exigir. O objetivo desse estudo será avaliar a sobrevida de pacientes com tuberculose e os fatores que a influenciam. No sangue coletado serão realizados hemograma e dosagens bioquímicas e cultura para micobactérias. Será também pesquisada a presença da micobactéria no escarro e em outros materiais clínicos. Caso seja encontrada essa micobactéria no seu corpo o tratamento específico para a doença lhe será prontamente oferecido.

Os resultados obtidos nesse estudo serão ditos para sua pessoa e considerados estritamente confidenciais, podendo, no entanto, ser divulgados na forma de comunicação científica, mas não será permitida a sua identificação, o que garante a sua privacidade. Os resultados desse estudo poderão não te beneficiar diretamente, mas poderão no futuro beneficiar outras pessoas com essa doença.

Serão coletados na primeira avaliação, 15, 30, 60, 120 e 180 dias após o início do tratamento, 20 ml de sangue (por punção na veia do antebraço) e amostras de escarro. A retirada do sangue poderá ser realizada por médico, enfermeiro ou técnico do INI. A coleta do sangue poderá causar dor e resultar, em alguns casos, numa mancha arroxeadada (equimose) que pode durar de 3 a 15 dias.

Todos os cuidados apropriados serão tomados com uso de seringa e gaze descartáveis e álcool, para limpeza local.

As radiologias de tórax serão feitas na avaliação inicial, 30, 60 e 120 dias após o início do tratamento. O médico responsável deve te explicar o conteúdo dessas informações quando você não for capaz de compreender e deve se colocar à disposição para responder todas as suas perguntas sempre que você tiver novas dúvidas. Você tem a liberdade de consultar outros pesquisadores envolvidos nesse estudo.

Além disso, você poderá ser convidado, no futuro, a participar de um estudo para entender melhor por quais motivos as pessoas deixam de tomar os medicamentos, visando melhorar a adesão ao tratamento e desfechos clínicos em pacientes com TB e HIV. Serão feitas entrevistas com um pequeno subgrupo da população incluída no estudo (usuários de drogas que são TB-HIV), assim como com médicos e demais profissionais de saúde.

Sua participação é inteiramente voluntária. E você pode, a qualquer momento, desistir de participar do estudo sem prejuízo para o seu tratamento e acompanhamento.

Você receberá uma via assinada desse termo de consentimento assinado por você e pelo pesquisador. Assim, você está consentindo voluntariamente em participar deste estudo, permitindo, portanto que os procedimentos sejam realizados em você. Ao assinar este documento, você não abrirá mão de nenhum direito legal.

Nome do participante (letra legível)

Hora

___/___/___ :___

Data

Assinatura do participante

Nome do representante legal (letra legível)

Assinatura do representante legal

___/___/___ :___

Data

Hora

_____/_____/_____ :_____
 Nome da testemunha imparcial (letra legível) Data Hora

 Assinatura da testemunha imparcial

_____/_____/_____ :_____
 Nome do Profissional que aplicou o termo (letra legível) Data Hora

 Assinatura do Profissional que aplicou o termo

-----Utilize a seção abaixo apenas se ela for pertinente -----

Se este termo de consentimento tiver sido lido para o paciente porque ele é incapaz de ler o documento, uma testemunha imparcial e sem vínculo com a pesquisa ou com o investigador deve estar presente durante o consentimento e assinar a seguinte declaração: Declaro que as informações contidas no presente termo de consentimento e outras informações escritas foram explicadas ao paciente de maneira precisa e parecem ter sido por ele compreendidas. O paciente concordou em participar do estudo de livre e espontânea vontade.

_____/_____/_____ :_____
 Nome da testemunha imparcial Data Hora

 Assinatura da testemunha imparcial

Se tiver alguma dúvida sobre a sua participação no estudo ou alguma outra dúvida sobre seus direitos como participante de pesquisa clínica entre em contato

com:

Valeria Cavalcanti Rolla MD, PhD.

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fiocruz

Laboratório de Pesquisa Clínica em Micobacterioses

Av. Brasil, 4365 Manguinhos

Rio de Janeiro - RJ

CEP 21040-900

Telefone: (21) 3865-9601/07 Telefone de Emergência: (21) 9490-4251

E-mail: valeria.rolla@ini.fiocruz.br

O Comitê de Ética em Pesquisa do INI será capaz de orientar e defender os seus interesses como voluntário da pesquisa. Em caso de dúvidas, você poderá consultá-lo:

Coordenadora do CEP: Dra. Lea Camilo Coura

Av. Brasil, 4365 - Manguinhos

Rio de Janeiro- RJ

CEP 21040-900

Telefone: (21) 3865-9585 E-mail: CEP@ini.fiocruz.br

ANEXO D - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Anemia em pacientes com tuberculose atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - INI/FIOCRUZ

Pesquisador: Valéria Cavalcanti Rolla

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 96128318.6.0000.5262

Instituição Proponente: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.962.260

Apresentação do Projeto:

Projeto de mestrado, visando o estudo da prevalência de anemia em uma amostra de pacientes em acompanhamento no INI, com diagnóstico de tuberculose. Apesar de alguns estudos mostrarem a alta prevalência da anemia na tuberculose, sobretudo em países menos desenvolvidos, pouco ainda se sabe sobre a anemia associada a essa doença e quais os fatores que contribuem ou protegem o indivíduo de desenvolver a anemia. No Brasil há poucos trabalhos descrevendo a anemia nos casos de tuberculose e suas características. O Laboratório de Pesquisa Clínica em Micobacterioses (LAPCLIN-TB) possui uma coorte de pacientes e um banco de dados relativos a eles com as informações necessárias para o desenvolvimento desse estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Descrever os casos de anemia nos pacientes com tuberculose atendidos no LAPCLIN-TB do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas entre 2015 e

2017.

Objetivo Secundário:

- Descrever a prevalência de anemia em pacientes com tuberculose atendidos no LAPCLIN-TB do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.
- Identificar fatores associados a anemia na tuberculose;
- Classificar as anemias em relação às características morfológicas ao hemograma e a deficiência de hemoglobina (leve, moderada e grave).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco é a perda da confidencialidade dos dados.

Como benefício, a identificação da prevalência da anemia nos pacientes do estudo, bem como sua descrição com base nos parâmetros do hemograma deverá possibilitar a identificação dos fatores e populações de risco a fim propiciar uma abordagem mais planejada para o diagnóstico e tratamento das anemias. Ou seja, um benefício não direto aos voluntários do estudo, mas aos futuros pacientes a serem atendidos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante, com risco mínimo e controlável. Laboratório e Pesquisadora Responsável com expertise no tema e com dados disponíveis para o bom andamento do estudo, dentro do prazo proposto. Em resposta ao parecer nº 2.889.965 de 12/09/2018. Foram anexados os documentos pertinentes, incluindo os que estavam pendentes no primeiro parecer (dispensa do TCLE e TCLE do projeto principal ao qual este está vinculado).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes termos:

ApendiceC_TCLE_Sobrevida_projeto_principal.pdf

Apendiceb_pedido_dispensa_aplicacao_tcle_assinado.pdf

Recomendações:

Verificar se o termo "tuberculose" aparece no TCLE do projeto principal, já que o TCLE anexo aqui no presente projeto aparece com o título "Avaliação dos fatores associados à sobrevida em indivíduos infectados ou não por HIV", sem a

palavra TUBERCULOSE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Uma vez que o protocolo obedece as normas de condução de pesquisas em seres humanos regulamentadas pelo CNS/MS, indicamos sua aprovação de acordo com a Res. CNS no. 466/12 pelo CEP-INI com a previsão de relatórios semestrais de acompanhamento.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1069212.pdf	24/09/2018 08:16:18	EDSON BEYKER DE MENDONCA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_TB_versao_15.pdf	24/09/2018 08:14:59	EDSON BEYKER DE MENDONCA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ApendiceC_TCLE_Sobre_revidade_principal.pdf	22/09/2018 19:17:57	EDSON BEYKER DE MENDONCA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Apendiceb_pedido_dispenda_aplicacao_tcle_assinado.pdf	22/09/2018 19:17:24	EDSON BEYKER DE MENDONCA	Aceito
Outros	termo_compromisso.pdf	16/08/2018 15:53:13	EDSON BEYKER DE MENDONCA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	16/08/2018 15:23:17	EDSON BEYKER DE MENDONCA	Aceito

ANEXO E – FICHA DE INCLUSÃO DOS PACIENTES UTILIZADAS NO ESTUDO

Telefone:

Celular:

IDENTIFICAÇÃO:

*NASCIMENTO: NATURAL:

COR: [] 1- Branco 2- Negro 3- Amarelo (asiático) 4- Pardo 5- Índio 6- Não sabe

PROFISSÃO: (com ou sem carteira assinada)

*RENDA FAMILIAR (registrar o valor em reais):

ou [] não sabe informar (**MARCAR X**) ou [x] não tem renda fixa

(Para crianças considerar a soma dos salários dos pais ou responsáveis)

*É profissional ou estudante da área da saúde? **0 = NÃO / 1= SIM (0)**

*Se trabalha na área da saúde, qual opção melhor descreve a sua posição? []

4- Outro, qual? 1-Estudante de medicina 2- Estudante de enfermagem 3- Profissional (médico, enfermeiro)

*ENDEREÇO:

TELEFONES: outros celulares

Histórico da TBMDR:

CMS de origem da paciente:

Motivo do encaminhamento (Falência? Resistência?):

Fazia tratamento diretamente observado (**TDO comprovado pelo posto?**):

HDA:

Classificação do caso (não é suspeito de tbmr; suspeita de tbmr ou confirmado):

Forma clínica (descrita com RX-até15 dias):

Tratamento proposto, doses e data de início:

HISTÓRICO DE TB:

*Tratamentos prévios para TB (data, local, medicamentos utilizados e posologia) [] **0 = NÃO / 1= SIM / 2 = Não sabe**

Contactante de TB pulmonar? [] 0 = NÃO / 1= SIM / 2 = Não sabe

Se sim, há quanto tempo ?

Contactante reside no mesmo domicílio [] **0 = NÃO / 1= SIM**

Profilaxia para TB [] **0 = NÃO / 1= SIM**

Datas de início e término:

Medicamento utilizado e posologia:

HISTÓRIA FISIOLÓGICA:

*DATA DA ÚLTIMA MENSTRUACÃO: / /

Usa algum tipo de contraceptivo? Foi recomendado?

HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA:

*Co-morbidades **0 = NÃO / 1= SIM**

[] hipertensão, [] diabetes, [] neoplasias, [] doenças digestivas, [] degenerativas []
hepatite, [] câncer [] doença renal, [] doença neurológica, [] terapia
imunossupressora, [] Quimioterapia [] DPOC/ Enfisema [] cirurgia especificar
qual _____ [] Outro []

*Já recebeu quimioterapia/radioterapia para o câncer? [] 0 = NÃO / 1= SIM / 2 =
NÃO SABE

Alergias [] **0 = NÃO / 1= SIM**, Se sim, quais?

Internação prévia: (menor ou igual 24 meses) [] **0 = NÃO / 1= SIM**

*Fez teste anteriormente para o HIV? [] 0 = NÃO / 1= SIM Data: unk/03/2016

*Se sim, é HIV positivo? [] **0 = NÃO / 1= SIM**

PACIENTES SABIDAMENTE HIV POSITIVOS:

TARV pregressa (posologia e datas de início e término) [] 0 = NÃO / 1= SIM

Resultados de CD4 e Carga Viral (com datas):

Doenças Oportunistas anteriores (datas de início e fim):

Medicações concomitantes: (datas de inicio e fim, posologia e indicação):

HISTÓRIA SÓCIO-ECONÔMICA:

***Estado civil:** [] 1-Nunca se casou 2-Casado/Moram juntos 3-Separado/divorciado 4- Viúvo 5- Não se aplica (criança, etc)

*Sabe ler/escrever [] 0 = NÃO / 1= SIM

Formação educacional []

1 = Fundamental completo 2 = Fundamental incompleto

3 = Ensino médio completo 4 = Ensino médio incompleto 5 = Superior completo

6 = Superior incompleto 7 = Analfabeto funcional

*Por quanto anos frequentou a escola (anos) [8 anos]

*A região do endereço que reside é: [] 1- Cidade 2 - Zona rural

* A região do endereço que reside é: [] 1-Área metropolitana (Não comunidade)
2- Comunidade/favela

*Situação habitacional [] 1 = Alvenaria 2 = Madeira 3 = Outros

Número de cômodos (não considerar banheiro) []

*Número de moradores (excluir o paciente) []

*Você divide a cama com outra(s) pessoa(s)? [] **0 = NÃO / 1= SIM**

*Qual a sua relação com essas pessoas? [] 1- Esposo(a) 2-Filho(a) 3-Irmão(a)

4- Amigo(a) 5- Companheiro(a) de quarto 6- Pai/Mãe/Responsável 7-Outro

USO DE CIGARRO

*Histórico quanto ao uso de cigarro [] 1- Atualmente fuma 2- Costumava fumar
3- Nunca fumou

(Em caso afirmativo descrever a data que começou e a quantidade de cigarros ao dia

Caso tenha parado de fumar, descrever a data que parou).

*Quantos cigarros você fumou nos últimos 7 dias? []

*Há quantos anos você fuma ou por quantos anos você fumou? Fumou até 12

meses atrás

*Você está sendo regularmente exposto à fumaça de cigarro de outros fumantes?
(Você é considerado um fumante passivo?) [] **0 = NÃO / 1= SIM**

CONSUMO DE ÁLCOOL:

*Histórico quanto ao consumo de álcool: [] 1- Atualmente consome bebidas alcoólicas

2- Costumava beber, mas não bebe mais 3- Nunca consumiu bebida alcoólica

Questionário de Cage:

Qual o tipo de bebida o senhor prefere? []

1 = cachaça 2 = cerveja 3 = vinho 4 = whisky 5 = outros 6 = nenhum

Quantas doses diárias bebe? []

1 dose = 330 ml de cerveja = 100 ml de vinho = 30 ml de destilado

*Quantas doses você consumiu nos últimos 7 dias?

*Em qual idade você começou a beber?

*Se não consome mais bebidas alcoólicas, em qual idade você parou de beber?

*Caso admita uso de qualquer bebida citada acima passe para as próximas perguntas:

0 = NÃO / 1= SIM / 2= NÃO APLICÁVEL

1) O(a) sr(a). tem facilidade de fazer amizades? []

2) Alguma vez sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida? []

3) Alguém critica ou já criticou o seu modo de beber? []

4) O Sr. Costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca? []

5) O Sr. Sente-se culpado pela maneira que costuma beber? []

*Caso a resposta tenha sido SIM a pelo menos 2 das questões (2, 3, 4 ou 5),
assinale alcoolismo como positivo []

HISTÓRICO SOCIAL 0 = NÃO / 1= SIM

Já foi Morador de rua? []

Acompanhamento psiquiátrico [] Passado de internação psiquiátrica []

Mora em asilo ou lar para idosos

Esteve encarcerado

USO DE DROGAS E FATORES DE RISCO PARA HIV: 0 = NÃO / 1= SIM

*Uso de drogas 1- Atualmente usa 2- Costumava usar, mas não usa mais 3- Nunca usou

Uso de drogas IV Se sim, quais?

Compartilhamento de seringas

*Uso de outras drogas não injetáveis Que tipo de drogas? Maconha cocaína crack haxixe ecstasy heroína outra não sabe

*Se uso de droga não injetável, quantas vezes você já usou alguma delas nos últimos 7 dias?

Transfusão sanguínea

Homo/bissexualismo

Contato heterossexual (múltiplos) Relações sexuais sem proteção

Relação sexual com parceiro sabidamente HIV positivo

Tem profissão de risco para se infectar com HIV? Sofreu acidente de trabalho

Transmissão vertical

IMUNIZAÇÕES 0 = NÃO / 1= SIM / 2 = Não sabe

Já foi vacinado para hepatite B

Completa Incompleta Se incompleta, número de doses

Tomou a vacina da gripe?

*Tomou vacina BCG 0 = NÃO / 1= SIM / 2 = Não sabe

*Cicatriz vacinal BCG **0 = NÃO / 1= SIM**

SINAIS E SINTOMAS ATUAIS: 0 = NÃO e 1 = SIM colocar data de início e término e graduar G1=leve / G2 = moderado / G3 = grave / G4 = de risco à vida

Insônia se presente, data de início, término e GRAU :

Cefaléia se presente, data de início, término e GRAU :

Convulsões ou Epilepsia se presente, data de início, término e GRAU :

Mudança de comportamento (irritação, alucinação, confusão) se presente, data de início, término e GRAU :

Parestesia (dormências, formigamentos, dor) [] se presente, data de início, término e GRAU :

Tremores [] se presente, data de início, término e GRAU :

Tonteira [] se presente, data de início, término e GRAU :

Zumbido no ouvido [] se presente, data de início, término e GRAU :

Sensação de tremor nos olhos [] se presente, data de início, término e GRAU :

Redução da acuidade visual [] se presente, data de início, término e GRAU :

Dor ocular [] se presente, data de início, término e GRAU :

Odinofagia [] se presente, data de início, término e GRAU :

Rouquidão [] se presente, data de início, término e GRAU :

Emagrecimento [] se presente, data de início, término e GRAU :

> 10% do peso habitual [] se presente, data de início, término e GRAU :

*Febre [] se presente, data de início, término e GRAU :

Calafrios [] se presente, data de início, término e GRAU :

*Sudorese noturna [] se presente, data de início, término e GRAU :

*Fraqueza [] se presente, data de início, término e GRAU :

*Anorexia [] se presente, data de início, término e GRAU :

Dispnéia [] se presente, data de início, término e GRAU :

*Tosse [] se presente, data de início, término e GRAU :

Escarro purulento [] se presente, data de início, término e GRAU :

*Hemoptóicos/ Hemoptise [] se presente, data de início, término e GRAU :

*Dor torácica [] se presente, data de início, término e GRAU :

Náusea [] se presente, data de início, término e GRAU :

Vômitos [] se presente, data de início, término e GRAU :

Dor abdominal [] se presente, data de início, término e GRAU :

Constipação [] se presente, data de início, término e GRAU :

Diarréia [] se presente, data de início, término e GRAU :

Disúria [] se presente, data de início, término e GRAU :

Polaciúria [] se presente, data de início, término e GRAU :

Noctúria [] se presente, data de início, término e GRAU :

Artralgia [] se presente, data de início, término e GRAU :

Dói o tendão de Aquiles? [] se presente, data de início, término e GRAU :

Mialgia [] se presente, data de início, término e GRAU :

Rash [] se presente, data de início, término e GRAU :

Linfadenomegalia [] se presente, data de início, término e GRAU :

Outros sintomas [] Quais? (especificar e registrar data de início e término e grau)

Dificuldade para ouvir [] se presente, data de início, término e GRAU :

Dificuldade de deambulação [] se presente, data de início, término e GRAU :

Perda de acuidade visual [] se presente, data de início, término e GRAU :

Tem dificuldade para distinguir as cores? []

EXAME FÍSICO:(descrever as alterações)

*Altura: *peso inicial: * peso atual: IMC:

PA: FR: FC:

0 = NÃO ALTERADO E 1 = ALTERADO

Estado geral []

Estado de nutrição []

Dermatológico []

Linfonodos []

(local/tamanho/característica): Cervical [] Submandibular [] Axilar []

Supraclavicular [] Inguinal/Femoral [] Generalizado [] Mediastinal [] Abdominal []

Olhos, ouvido e garganta []

Icterícia []

Aparelho respiratório - descrever e localizar []

Coração []

Abdomen [] Hepatomegalia [] Esplenomegalia []

Geniturinário []

Osteomuscular []

Neurológico []

Extremidades:

Edema [] Localização:

Baqueteamento digital []

Índice de Karnofsky (consulte a tabela): []

(%) Descrição

100 Atividade normal

90 Atividades normais com pequenos sinais e sintomas de doença

- 80 Atividades normais com esforços, alguns sinais e sintomas de doença
- 70 Incapaz de atividades normais mas é autônomo.
- 60 Requer assistência ocasional mas é capaz de cuidar-se na maior parte do dia
- 50 Requer assistência permanente e freqüentes cuidados médicos
- 40 Necessidade de assistência especializada
- 30 Gravemente doente, confinado ao leito
- 20 Necessidade de hospitalização e de tratamento intensivo
- 10 Moribundo, doença rapidamente progressiva

Exames complementares externos:

Bacteriologia:

Exames complementares realizados no INI:

Bacteriologia:

Resultados de outros exames clinicamente significativos:

Data do raio x de tórax: (não registrar achados, esperar laudo do radiologista)

PPD:

Exames solicitados:

Conduta:

Medicação prescrita (com data de início e término):

Será feito TDO para este tratamento? [] 0 = NÃO / 1= SIM

Consulta em aproximadamente