



**Politécnico
Castelo Branco**

Escola Superior de Saúde
Dr. Lopes Dias

Perfil Hematológico de Doentes com Tuberculose: Avaliação comparativa Pré e Pós-Tratamento

Aluno: Bruno Mendes Lopes

Email: brunomendeslopes3@gmail.com

Orientadora

Professora Doutora Marisa Regina Reduto Santos Barbeira

Email: marisabarbeira@ipcb.pt

Artigo de Revisão apresentado à Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias do Instituto Politécnico de Castelo Branco para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Licenciado em Ciências Biomédicas Laboratoriais, realizada sob a orientação científica da Professora Adjunta Marisa Regina Reduto Santos Barbeira, do Instituto Politécnico de Castelo Branco.

Junho de 2025

Composição do júri

Presidente do júri

Professora Doutora Cláudia Marcos, Professora Adjunta do IPCB

Vogais

Professor Doutor Francisco Rodrigues, Professor Adjunto do IPCB (Arguente)

Professora Doutora Marisa Regina Reduto Santos Barbeira, Professora Adjunta do IPCB (Orientadora)

Agradecimentos

A realização deste projeto final de curso foi um desafio que só foi possível superar com o apoio e a colaboração de várias pessoas especiais. Gostaria de expressar a minha profunda gratidão a todos que de alguma forma contribuíram para realização deste trabalho. Neste momento tão especial, é com imensa gratidão que reconheço todos os que contribuíram para a realização da minha licenciatura em Ciências Biomédicas Laboratoriais.

Primeiramente, quero agradecer aos meus professores e orientadores, cuja dedicação e paixão pelo ensino foram fundamentais para a minha formação. As suas orientações e feedbacks ajudaram-me a desenvolver não apenas conhecimentos técnicos, mas também uma visão crítica e ética sobre a profissão. Agradeço por acreditarem no meu potencial e por me guiarem ao longo deste percurso.

Aos meus colegas, sou eternamente grato pelas trocas de experiências e pelo apoio mútuo que vivenciamos ao longo destes anos. As noites de estudo, as discussões calorosas e os momentos de descontração foram essenciais para que esta jornada se tornasse ainda mais rica e significativa. Juntos, superamos desafios e celebramos conquistas que levarei para toda a vida.

Não posso deixar de mencionar a minha família que sempre esteve ao meu lado oferecendo amor, apoio e motivação. Vocês foram o meu alicerce em todos os momentos, sou grato por cada palavra de encorajamento e por todos os esforços que fizeram para que eu pudesse chegar até aqui. Este projeto é tão vosso quanto meu.

Agradeço também a todos os profissionais e instituições que se dispuseram a partilhar os seus conhecimentos e experiências. A vossa colaboração foi essencial para enriquecer o meu projeto e proporcionar-me uma visão mais ampla sobre a prática da Biomedicina.

Por fim, agradeço a todos os que, de alguma forma, fizeram parte desta jornada. Cada um de vocês deixou uma marca importante na minha trajetória.

Muito obrigado a todos.

Resumo

Introdução: A tuberculose, provocada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, permanece entre as infecções mais letais do mundo, com 1,25 milhões de mortes em 2023, segundo a Organização Mundial de Saúde. Embora seja amplamente reconhecida pelos efeitos respiratórios, a doença causa alterações hematológicas significativas. **Objetivo:** Esta revisão sistemática procurou averiguar as alterações do perfil hematológico de doentes com tuberculose, nas fases pré e pós tratamento. **Métodos:** Realizou-se uma pesquisa sistemática da literatura, a partir de bases de dados científicos como PubMed-MEDLINE, ScienceDirect e b-on, seguindo as diretrizes da metodologia prisma 2020 e os critérios de elegibilidade PICOS. **Resultados:** Foram incluídos cinco estudos, que revelaram alterações frequentes como anemia, leucocitose e trombocitose na fase inicial da doença. Após o tratamento, alguns parâmetros normalizaram, mas verificaram-se quadros como anemia, neutropenia e trombocitopenia.

Discussão: A tuberculose causa alterações hematológicas significativas, antes do tratamento, devido à resposta imunológica e devido à processos infecciosos. Após a terapia, muitos dos parâmetros normalizam, embora alguns persistem, sugerindo possíveis efeitos colaterais das terapias antituberculose.

Conclusão: As alterações hematológicas são frequentes em pacientes com tuberculose e variam ao longo do tratamento. A monitorização contínua dos parâmetros laboratoriais é essencial para avaliar a resposta terapêutica e prevenir possíveis complicações.

Palavras-chave

Tuberculose; Perfil hematológico; Parâmetros hematológicos; Alterações hematológicas; Tratamento anti-TB;

Abstract

Introduction: Tuberculosis, caused by *Mycobacterium tuberculosis*, remains one of the most lethal infections worldwide, with 1.25 million deaths in 2023, according to the World Health Organization. Although it is widely recognized for its respiratory effects, the disease also leads to significant hematological alterations. **Objective:** This systematic review aimed to investigate the changes in hematological profiles of patients with tuberculosis during pre- and post-treatment phases. **Methods:** A systematic literature search was conducted using scientific databases such as PubMed-MEDLINE, ScienceDirect and b-on, following the PRISMA 2020 guidelines and the PICOS eligibility criteria. **Results:** Five studies were included, revealing common alterations such as anemia, leukocytosis, and thrombocytosis in the initial phase of the disease. After treatment, some parameters normalized, but conditions like anemia, neutropenia, and thrombocytopenia were observed.

Discussion: Tuberculosis causes significant hematological changes before treatment, due to the immune response and infectious processes. After therapy, many parameters normalize, although some persist, suggesting possible side effects of anti-tuberculosis therapies.

Conclusion: Hematological alterations are frequent in patients with tuberculosis and vary throughout treatment. Continuous monitoring of laboratory parameters is essential to assess therapeutic response and prevent possible complications.

Keywords

Hematological profile; Hematological parameters; Hematological alterations; Anti-TB treatment

Índice geral

1. Introdução	1
2. Métodos.....	2
2.1 Critérios de Elegibilidade	2
2.2 Estratégias de Busca	3
2.3 Processo de seleção dos estudos	4
3. Resultados	5
3.1 Resumo dos estudos incluídos	6
3.2 Principais resultados dos estudos incluídos	8
4. Discussão.....	15
5. Conclusão	19
6. Bibliografia.....	20

Índice de figuras

<i>Figura 1: Fluxograma Prisma de seleção de estudos que incluíam buscas em bases de dados. Prisma 2020: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses).</i>	6
---	---

Lista de tabelas

Tabela 1: Critérios para elegibilidade de estudo PICOS.....	2
Tabela 2: Palavras-chaves e operadores booleanos usados como estratégias de busca.....	3
Tabela 3: Principais diferenças metodológicas entre os estudos.....	7
Tabela 4: Alterações nos parâmetros hematológicas nas fases pré, intensiva e pós conclusão do tratamento dos diferentes artigos avaliados.	11
Tabela 5: <i>Principais achados hematológicos em diferentes linhagens celulares sanguíneas dos estudos revisados.</i>	14

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

EMB	Etambutol
Hb	Hemoglobina
Hct	Hematócrito
IFN	Interferão gama
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
INH	Isoniazida
LY	Linfócitos
MCH	Hemoglobina Corpuscular Médio
MCHC	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Médio
MCV	Volume Corpuscular Médio
Mo	Monócitos
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
No	Neutrófilos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCT	Plaquetócrito
PDW	Índice de Distribuição Plaquetar
PLT	Plaquetas
PZA	Pirazinamida
RBC	Eritrócitos
RDW	Índice de Distribuição de Eritrocitária
RIF	Rifampicina
SII	Inflamação imunológica sistémica
TB	Tuberculose
TB-MDR	Tuberculose Multirresistente
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral alfa
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VPM	Volume Plaquetar Médio
WBC	Leucócitos

Anti-TB

anti-tuberculose

1. Introdução

A tuberculose (TB), afeta aproximadamente 1/3 da população mundial. Apesar de se tratar de uma doença milenar, continua a representar um problema significativo de saúde pública(1). É uma doença infetocontagiosa, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis (MTB)*, também conhecido como bacilo de Koch que afeta principalmente os pulmões, embora possa atingir diversos órgãos(2).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2023 a TB afetou 10,8 milhões de pessoas e causou cerca de 1,25 milhões de mortes, incluindo 161 mil indivíduos coinfectados com o vírus da imunodeficiência humana (VIH). A resistência antimicrobiana em especial a Tuberculose Multirresistente (TB-MDR), constitui uma das principais causas de mortalidade e permanece um desafio crítico à saúde pública(3).

Em Portugal, embora o país tenha alcançado o estatuto de baixa incidência em 2015, (20 casos por 100 mil habitantes por ano), a infeção pela *MTB* persiste, uma vez que o país mantém uma das taxas de incidência mais elevadas da Europa Ocidental(4). Em 2021, foram notificados 1513 casos, (14,6 casos por 100 mil habitantes). As regiões de Lisboa e Vale do Tejo, bem como a região norte, registaram as maiores incidências (17,3 e 16,5 casos por 100 mil habitantes, respetivamente). Os homens foram os mais afetados (64.8% dos casos em 2020), sobretudo na idade adulta. Os principais grupos de risco associados à TB incluem os imigrantes, indivíduos infetados com VIH, sem-abrigo, reclusos, consumidores de álcool e droga e indivíduos com doenças crónicas(5).

As alterações hematológicas em doentes com TB são relevantes, uma vez que a doença compromete o sistema imunológico e os componentes sanguíneos. A anemia é uma manifestação frequentemente associada à inflamação crónica, perda de sangue ou supressão da medula óssea. Fármacos antituberculose como rifampicina e isoniazida podem causar leucopenia, devido aos mecanismos como reações idiossincráticas, má absorção, interferência no metabolismo de ferro ou hemólise em doentes com deficiências enzimáticas dos glóbulos vermelhos(6).

A problemática dessas alterações reside no impacto sobre a progressão da doença, resposta ao tratamento e o prognóstico dos doentes, podendo comprometer a resposta imunitária, reduzir a eficácia terapêutica e aumentar o risco de complicações (11).

Assim, é fundamental compreender de que forma a tuberculose e o respetivo tratamento influenciam o perfil hematológico dos doentes. Neste contexto, o presente trabalho de investigação tem como objetivo averiguar as alterações do perfil hematológico de doentes com Tuberculose, na fase pré e pós-tratamento.

2. Métodos

A revisão sistemática, foi conduzida em conformidade com as diretrizes da metodologia PRISMA 2020, a qual fornece orientações atualizadas para elaboração de revisões sistemáticas. Estas diretrizes são amplamente usadas com o propósito de identificar, selecionar, avaliar criticamente e sintetizar os estudos disponíveis na literatura científica(7,8).

2.1 Critérios de Elegibilidade

Os critérios de elegibilidade definidos para a revisão sistemática foram estabelecidos com base na estrutura metodológica PICOS, que é amplamente reconhecida como referência na condução de revisões sistemáticas e meta análise de ensaios clínicos. Esta estrutura contempla os seguintes componentes: P = População, I = Intervenção, C = Comparador, O = Desfecho e S = Desenho do Estudo(9). A Tabela 1 apresenta de forma detalhada os critérios específicos aplicados a cada componente, proporcionando uma visão clara e objetiva dos parâmetros utilizados para inclusão e exclusão dos estudos analisados.

Tabela 1: Critérios para elegibilidade de estudo PICOS.

Elementos de Estratégias PICOS	Critérios
População	Estudos que envolveram doentes com Tuberculose pulmonar ou extrapulmonar com idade compreendida entre os 5 a 70 anos. Da mesma forma foram excluídos estudos que incluíram doentes coinfectados com VIH, portadoras de outras doenças infecciosas, doenças crónicas ou neoplasias.
Intervenção	Estudos que avaliaram os desfechos relacionados com a infeção tuberculosa, bem como os resultados do tratamento anti-TB.
Comparador	Antes e após o tratamento.
Desfecho	Alterações nos parâmetros hematológicos.
Delineamento do estudo	Estudos primários observacionais, incluindo delineamento descritivo, coorte prospetivo, e longitudinal prospetivo.

2.2 Estratégias de Busca

Os artigos incluídos para a revisão sistemática da literatura foram selecionados através de uma pesquisa realizada nas bases de dados *PubMed-MEDLINE*, *ScienceDirect* e *b-on* entre fevereiro e maio de 2025. Para orientar o processo de identificação dos estudos relevantes foi definida uma estratégia de busca estruturada, que combinou palavras-chaves com operadores booleanos. As palavras-chaves utilizados foram: “*Tuberculosis*”, “*hematological profile*”, “*hematological changes*”, “*hematological parameters*” e “*anti-tuberculosis treatment*”. A utilização dos operadores booleanos *AND* e *OR* permitiu ampliar o alcance da pesquisa, garantindo a inclusão de estudos pertinentes à temática em análise. A descrição detalhada da estratégia de pesquisa aplicada a cada base de dados encontra-se apresentada na Tabela 2.

Tabela 2: Palavras-chaves e operadores booleanos usados como estratégias de busca.

Base de dados	Combinação de palavras-chaves/operadores booleanos
<i>PubMed-MEDLINE</i>	<i>(Tuberculosis) AND (hematological profile) OR (hematological parameters) OR (hematological changes) AND (anti-tuberculosis treatment)</i>
<i>b-on</i>	<i>"Tuberculosis" AND "Hematological profiles"</i>
<i>ScienceDirect</i>	<i>"Tuberculosis " AND "Hematological profile"</i>

2.3 Processo de seleção dos estudos

A identificação e seleção dos estudos foi realizada de forma independente, com objetivo de assegurar a precisão e consistência do processo. Na base de dados *PubMed*, foram utilizados os termos supra referidos, e foram aplicados filtros para restringir os resultados a artigos em inglês, publicados nos últimos 10 anos, com texto completo e de acesso gratuito. Na base de dados *b-on* os filtros aplicados incluíram: artigos publicados nos últimos 5 anos, artigos publicados em revistas científicas com revisão por pares, em inglês e indexados na *MEDLINE Complete*. Já na base de dados *ScienceDirect* foram considerados artigos publicados nos últimos 10 anos, incluindo artigos de revisão, artigos originais e artigos disponíveis em inglês.

Após aplicação dos filtros em cada base de dados, os estudos potencialmente elegíveis foram inicialmente selecionados com base na leitura dos títulos e resumos. Em seguida, os estudos selecionados foram submetidos a uma leitura integral, de modo a garantir que cumpriam todos os critérios de inclusão previamente definidos. Todo o processo de pesquisa e seleção foi conduzido de acordo com o fluxograma PRISMA 2020, que orienta as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão de estudos científicos.

3. Resultados

Inicialmente, foram identificados 806 registos através das pesquisas nas bases de dados seleccionadas. Após a aplicação dos filtros específicos em cada base de dados, 728 foram automaticamente excluídos. Durante a fase de triagem procedeu-se a análise de títulos e resumos entre os 78 estudos restantes, tendo sido excluídos 66 artigos por não atenderem os critérios de inclusão previamente definidos. Durante a fase de elegibilidade, procedeu-se à avaliação de 12 artigos. Verificou-se que 7 destes não respondiam de forma satisfatória à questão de investigação nem aos objetivos delineados para esta revisão, tendo sido, por esse motivo, excluídos. Assim, foram incluídos 5 estudos na revisão sistemática da literatura (ver figura 1).

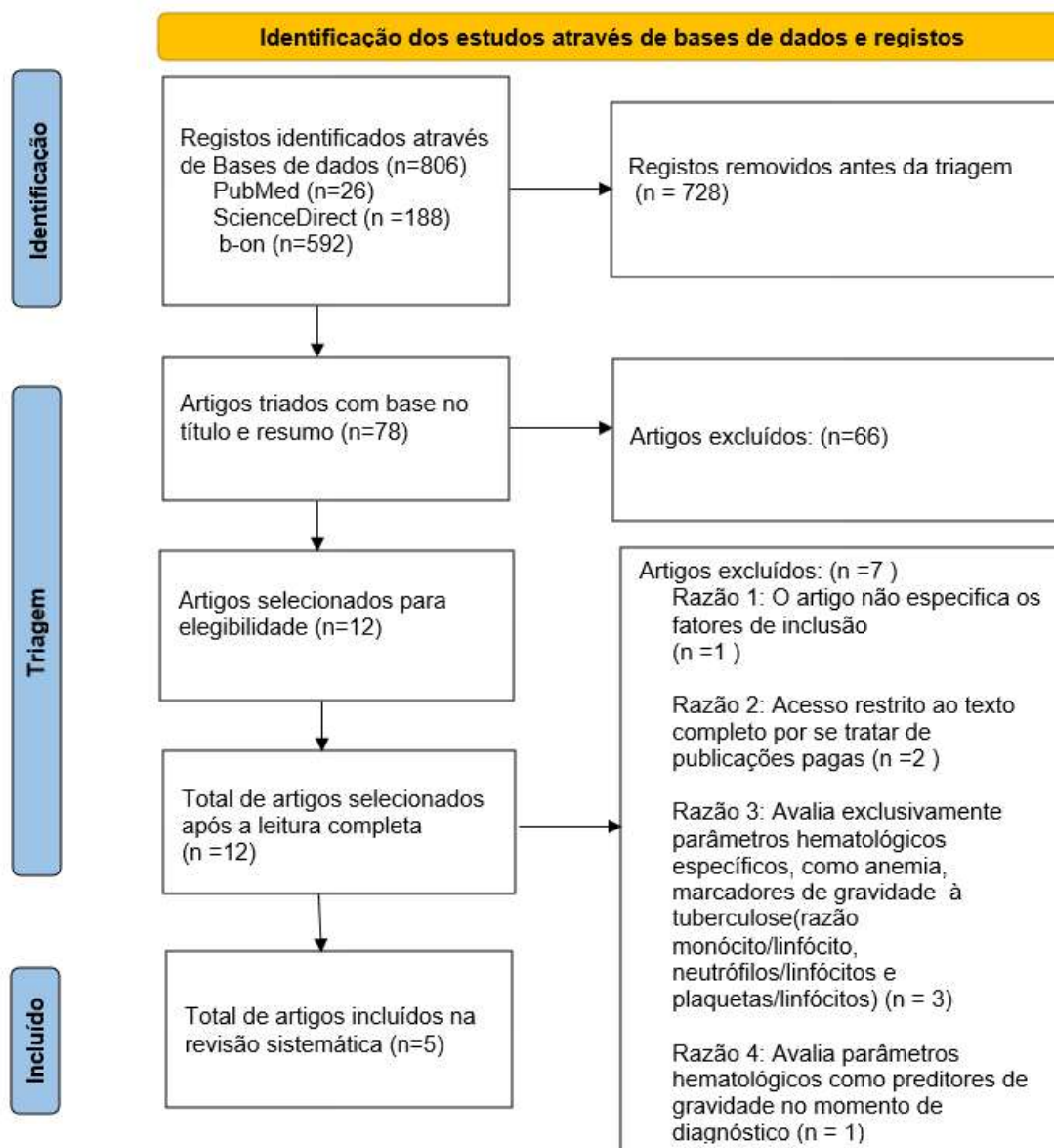


Figura 1: Fluxograma Prisma de seleção de estudos que incluíam buscas em bases de dados. PRISMA 2020: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses.

3.1 Resumo dos estudos incluídos

Globalmente, os estudos incluídos analisaram os parâmetros hematológicos em doentes com tuberculose, tanto no período pré-tratamento como após a sua conclusão, com exceção do estudo de revisão sistemática e meta-análise, que não realizou avaliação direta desses parâmetros(1,6,10–12). Os estudos incluíram contagem de diversos parâmetros hematológicos nomeadamente eritrócitos, hemoglobina (Hb), hematócrito (Hct), contagem de plaquetas, leucócitos, contagem diferencial de leucócitos, índices eritrocitários, velocidade de hemossedimentação (VHS), índices inflamatórios, índice de distribuição eritrocitária (RDW), índice de distribuição plaquetar (PDW), plaquetócrito (PCT) e inflamação imunológica sistêmica (SII).

A maioria dos estudos salienta o impacto do tratamento antituberculose em relação aos parâmetros hematológicos, demonstrando alterações significativas(1,6,10,12). A meta-análise evidenciou alterações hematológicas significativas observadas em doentes com tuberculose antes do início da terapêutica(11). Os esquemas terapêuticos aplicados nos estudos incluídos apresentaram uma abordagem relativamente uniforme, sem discrepâncias relevantes nos protocolos de tratamento utilizados(1,6,10,12). A maioria dos estudos recorreram ao regime dos medicamentos de primeira linha recomendado pela OMS. As principais diferenças metodológicas entre os estudos encontram-se sistematizadas na Tabela 3.

Tabela 3: Principais diferenças metodológicas entre os estudos.

Primeiro Autor	Tipo de estudo	País	População	Duração/Tempo de acompanhamento
Reta, B. et al.	Longitudinal prospetivo	Etiópia	148 pacientes	Avaliação pré, fase intensiva e pós tratamento
Ștefanescu et al.	Coorte prospetiva	Romênia	90 pacientes	Antes e após a fase intensiva (2 meses)
Farhadian et al.	Revisão sistemática e meta-análise	—	15 estudos (total 3354 pacientes)	Variável (estudos originais)
Kassa et.al,	Longitudinal prospetivo	Etiópia	168 pacientes	Antes e após fase intensiva do tratamento (2 meses)
Mirlohi, M-S. et al.	Descritivo	Irã	40 pacientes	Antes e após tratamento

3.2 Principais resultados dos estudos incluídos

O estudo de Reta, B et al. (2023) analisou o impacto do tratamento antituberculose nos parâmetros hematológicos de doentes com diagnóstico confirmado da TB. Os resultados revelaram alterações importantes em diversos parâmetros hematológicos após o tratamento, incluindo contagem de eritrócitos, leucócitos, plaquetas, Hct e Hb, com destaque para a presença de anemia. Antes do início do tratamento, 45,3% dos doentes apresentaram anemia, valor que diminuiu para 14,2% após a fase intensiva do tratamento e, para 23,6% no final do tratamento. Os resultados evidenciaram uma contagem normal de eritrócitos em todas as fases do tratamento, com algumas exceções. Alguns doentes apresentaram diminuição da contagem de eritrócitos tanto antes quanto após o tratamento, enquanto outros apresentaram elevada contagem de eritrócitos antes do tratamento. Por outro lado, os resultados demonstraram que o tratamento da TB afeta significativamente o volume corpuscular médio (MCV) dos doentes, uma vez que a percentagem de doentes com alto MCV aumentou após o término do tratamento, enquanto a percentagem de doentes com baixo MCV diminuiu. Este estudo constatou que a média da contagem de leucócitos era mais elevada antes do início do tratamento em doentes com tuberculose, verificando-se uma redução após o início da fase intensiva e na conclusão do tratamento. A leucocitose, observada em 17,6% dos doentes no início do tratamento, normalizou após a fase intensiva, embora tenha sido registada leucopenia em 8,1% dos casos no final do regime terapêutico. Foi também identificada neutropenia em 2,7% dos doentes após o tratamento. Cerca de 51,4% dos pacientes apresentavam trombocitose no início, que reduziu para 42,6% após a fase intensiva e 15,5% após o tratamento completo(1).

No estudo conduzido por Ștefanescu et al. (2021), foram avaliados 90 doentes com TB pulmonar, dos quais 63 doentes apresentaram conversão de cultura para negativa, após a fase intensiva do tratamento. Nestes doentes, observaram uma redução significativa ($P < 0,001$) nos valores de leucócitos, neutrófilos, monócitos, Hb, Hct, MCV, plaquetas, PCT, VHS e nos índices inflamatórios como relação neutrófilo/linfócitos (NLR), relação monócito/Linfócito (MLR) e relação plaquetas linfócitos (PLR). As contagens absolutas de monócitos, neutrófilos e plaquetas diminuíram de forma significativa, enquanto os linfócitos apresentaram um ligeiro aumento. Nos 27 doentes que permaneceram com cultura positivas, registraram-se aumentos nos valores de Hb, Hct, e RDW, assim como reduções nos índices inflamatórios (NLR, PLR) e no SII(12).

O estudo de revisão sistemática e meta-análise realizada por Farhadian et al. (2024), investigou a prevalência das alterações hematológicas em doentes com tuberculose. Os principais resultados incluíram anemia (61,6%), leucocitose (45,9%), trombocitose (31%) e linfopenia (23,1%). Foram ainda reportadas, embora em menor percentagem, neutropenia (5,9%) e trombocitopenia (13,4%). A média

da concentração de Hb em doentes com TB revelou-se significativamente inferior à dos indivíduos saudáveis, enquanto a VHS apresentou-se significativamente elevada. Além disso, a contagem de eritrócitos foi consistentemente mais baixa nos doentes com TB em comparação com os controlos saudáveis(11).

No estudo, de Kassa et.al (2016), foram avaliadas as alterações no perfil hematológico de doentes com TB antes e após a fase intensiva do tratamento. Este estudo evidenciou que a média dos eritrócitos dos doentes com TB pré-tratamento foi relativamente semelhante à média dos eritrócitos após o término da fase intensiva do tratamento. Contudo, cerca de 54% dos pacientes apresentaram baixa contagem dos eritrócitos antes do início e após a conclusão do tratamento. A anemia foi analisada com base nos valores de eritrócitos, Hb e Hct. Os resultados indicaram que, antes do tratamento, 55%,54% e 51% dos doentes apresentavam Hb, eritrócitos e Hct respetivamente, abaixo dos valores de referência. Após o tratamento, observou-se que 72% dos doentes continuavam com níveis reduzidos de Hb e Hct. Verificou-se também uma redução significativa nos níveis de plaquetas ($P = 0,010$) e um aumento significativo do RDW ($P = 0,00$), que passou de 17,6% para 31,9%. Os índices eritrocitários como a hemoglobina corpuscular média (MCH) e concentração de hemoglobina corpuscular média (MCHC) apresentaram alterações estatisticamente significativas enquanto MCV foi relativamente semelhante em doentes sem tratamento prévio e após tratamento. Foi observada uma ligeira diminuição no PDW, de 17,01% antes do tratamento para 15,7% após a fase intensiva do tratamento. Os valores de leucócitos foram relativamente semelhantes em doentes com TB antes e após a fase intensiva do tratamento. Contudo, a percentagem de doentes com TB com uma baixa contagem total de leucócitos aumentou de 14,3% antes do início do tratamento para 18,5%, após a conclusão da fase intensiva do tratamento. Da mesma forma, a percentagem de doentes com elevada contagem diferencial de neutrófilos aumentou de 7,7% para 14,3% após a conclusão da fase intensiva do tratamento. No entanto, não houve evidências de leucocitose nem antes do tratamento nem após a fase intensiva do tratamento. Embora o número de leucócitos e contagem diferencial de leucócitos não tenha sido registadas diferenças estatísticas significativas, a anemia e trombocitopenia destacaram-se como principais alterações hematológicas observadas após o tratamento intensivo(6).

Relativamente ao estudo conduzido por Mirlohi, M-S. et al. (2016), que centrou-se na avaliação da toxicidade hematológica e hepática pelos fármacos antituberculose, os resultados demonstraram um aumento significativo ($p \leq 0,001$) nos parâmetros hematológicos, nomeadamente Hb, Hct, eritrócitos, VCM, MCH e MCHC após o tratamento. A contagem total de leucócitos foi maior antes do tratamento quando comparado com após o tratamento. Paralelamente, observou-se uma diminuição significativa na contagem de leucócitos e neutrófilos, acompanhada por um aumento na contagem de linfócitos, após o tratamento. A contagem de plaquetas não apresentou alterações estatisticamente significativas.

Além disso, o estudo evidenciou um aumento altamente significativo na VHS na fase pré-tratamento da TB que teve uma redução significativa ao final do tratamento(10).

Em síntese, a análise dos cinco artigos permitiu averiguar e compreender as principais alterações hematológicas, associadas à infecção por TB e à resposta ao tratamento antituberculose, evidenciando o impacto da doença e da terapêutica nas diferentes linhagens celulares. As Tabelas 4 e 5 apresentam os principais resultados hematológicos, considerando a evolução dos parâmetros antes e após o tratamento.

Tabela 4: Alterações nos parâmetros hematológicos nas fases pré, intensiva e pós conclusão do tratamento dos diferentes artigos avaliados. Legenda: (↑→ aumento leve, ↑↑ → aumento moderado, ↑↑↑ → aumento significativo, ↓ → diminuição leve, ↓↓ → diminuição moderado, ↓↓↓ → diminuição significativo, e RS → Relativamente Semelhante).

1º Autor	Parâmetros Hematológicos	Pré-tratamento	Fase intensiva do tratamento	Pós tratamento
Simona Ștefanescu et al.	Leucócitos (WBC)	↑	↓	—
	No	↑	↓	—
	Ly	—	↓	—
	Mo	↑	↓	—
	Eritrócitos (RBC)	—	↑	—
	Hb	—	↓	—
	Hct	—	↑	—
	MCV	—	↓	—
	RDW	—	↑	—
	Plaquetas (PLT)	↑	↓↓	—
	VPM	—	↓	—
	PCT	↑	↓	—
	PDW	—	↑↑	—
	Leucócitos (WBC)	↑	↓	↓
	No	↑↑	↑	Normal
	Ly	↓	↓↓	↓

Birhane et al.	Eritrócitos (RBC)	↓↓	↓	↓↓
	Hb	↓↓↓	↓	↓↓
	Hct	↑	↑↑	↑↑↑
	MCV	↑↑	↑	↑↑↑
	MCH	↓↓	↓	↓
	MCHC	↓↓↓	↓	↓↓
	RDW	↑↑	↑↑↑	↑
	Plaquetas (PLT)	↑↑↑	↑↑	↑
	Leucócitos (WBC)	RS	RS	—
	No	↑	↓	—
Eyuel Kassa et al.	Ly	—	↑	—
	Eritrócitos (RBC)	RS	RS	—
	Hb	↑↑	↑	—
	Hct	↑↑	↑	—
	MCV	↑↑	↑	—
	MCH	↑	↓	—
	MCHC	↓	↓	—
	RDW	↑	↑↑	—
	Plaquetas (PLT)	↑↑	↓↓	—

	PDW		↑↑	↑	↑	—
	Leucócitos (WBC)		↑	↓	↓	—
	No		↑	↓↓	↓↓	—
	Ly		—	—	—	—
	Eritrócitos (RBC)		—	↑	↑	—
	Hb		—	↑	↑	—
	Hct		—	↑	↑	—
	MCV		—	↑	↑	—
	MCH		—	↑	↑	—
	MCHC		RS	RS	RS	—
	Plaquetas (PLT)		—	↑	↑	—
	VHS		↑↑	↓	↓	—
	Leucócitos (WBC)		↑↑	—	—	—
	No		↓	—	—	—
	Ly		↓	—	—	—
	Eritrócitos (RBC)		↓	—	—	—
	Hb		↑↑	—	—	—
	Plaquetas (PLT)		↑↑ e ↓	—	—	—
	VHS		↑	—	—	—
Maryam- Sadat Mirlohi et al.						
Estudo de meta-análise de Farhadian et al.						

Tabela 5: Principais achados hematológicos em diferentes linhagens celulares sanguíneas dos estudos revisados.

1º Autor	Linhagem de leucócitos		Linhagem de eritrócitos		Linhagem de plaquetas	
	Pré tratamento	Pós tratamento	Pré tratamento	Pós tratamento	Pré tratamento	Pós tratamento
Simona Ștefanescu	–	–	–	–	–	–
Birhane Reta	Leucocitose	Neutropenia	Anemia	Anemia	Trombocitose Trombocitopenia	–
Eyuel Kassa	–	–	Anemia	Anemia	–	Trombocitopenia
Maryam- Sadat Mirlohi	Leucocitose Neutrofilia	–	–	–	–	–
Farhadian (Estudo de meta- análise)	Leucocitose Leucopenia Neutropenia	–	Anemia	–	Trombocitose Trombocitopenia	–

4. Discussão

A TB é uma doença infecciosa crónica amplamente disseminada a nível mundial, causada pelo *MTB* (bacilo de Koch). Este microrganismo, é uma bactéria imóvel em forma de bastonete, álcool-ácido resistente e apresenta tropismo por macrófagos. A TB constitui um grave problema de saúde pública a nível mundial, sendo uma patologia crónica, porém suscetível a tratamento(3,5,13).

Segundo as diretrizes da OMS, o tratamento da TB baseia-se num esquema de antibióticos de primeira linha. O regime terapêutico padrão inicia-se com uma fase intensiva de dois meses, durante a qual são administrados quatro fármacos: rifampicina (RIF), isoniazida (INH), pirazinamida (PZA) e etambutol (EMB). Segue-se uma fase de continuação, com duração de quatro meses, em que se usam apenas a RIF e a INH(2,10). A MDR-TB é causada por estirpes resistentes à INH e à RIF, os dois antibióticos mais importantes. Esta resistência impõe desafios acrescidos ao tratamento, exigindo o recurso a medicamentos de segunda linha, os quais estão, em geral, associados a maior toxicidade e menor eficácia. Em situações mais complexas, pode verificar-se resistência adicional aos fármacos de segunda linha, restringindo ainda mais as opções terapêuticas disponíveis(3).

As alterações hematológicas podem emergir como consequência de múltiplos mecanismos fisiopatológicos interrelacionados e são amplamente reconhecidas na literatura científica como potenciais biomarcadores clínicos de relevância para o diagnóstico e monitorização da doença. Todavia, ainda se sabe pouco sobre a frequência destas alterações e sobre os efeitos dos medicamentos antituberculose no perfil hematológico(6). Por isso, a análise detalhada desses parâmetros pode ser útil para avaliar o risco de mortalidade e acompanhar a resposta ao tratamento(11).

A análise conjunta dos cinco estudos que fundamentaram esta revisão, evidenciaram alterações hematológicas relevantes em doentes com TB tanto antes, quanto após o tratamento. Apesar das variações entre os resultados, três estudos identificaram a anemia como uma condição frequente nos pacientes antes do início da terapêutica(1,6,11). Dois dos estudos observaram persistência ou agravamento da anemia após o tratamento, sugerindo um possível efeito tóxico dos fármacos antituberculosos(1,6).

Estes resultados estão em linha com a literatura, que descreve a anemia na TB como consequência de uma resposta inflamatória crónica. Esta resposta envolve a produção de citocinas como interleucinas (IL-6, IL-1), Fatores de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) e Interferão Gama (IFN- γ), que alteram o metabolismo de ferro no sistema retículo endotelial, com a diminuição de concentração de ferro no plasma, limitando a disponibilidade para a síntese de hemoglobina, o que inibe a produção das células progenitoras eritroides e produção e atividades adequadas de

eritropoietina, reduzindo o número de eritrócitos e, conseqüentemente anemia(6,14).

A IL-6, em particular, estimula a produção de hepcidina, uma proteína reguladora que bloqueia a absorção e mobilização de ferro, agravando o quadro. Embora o IFN- γ possa, por outro lado, reduzir os níveis de hepcidina e libertar ferro dos macrófagos, esse efeito nem sempre é suficiente para reverter a anemia. Fatores como desnutrição, hemoptises e baixo índice de massa corporal também influenciam negativamente o perfil hematológico, contribuindo para a gravidade da doença pulmonar(15).

A perda de Hb em doentes com TB ativa pode afetar diretamente a morbidade e mortalidade, especialmente em países em desenvolvimento(14). A anemia após o tratamento pode resultar de reações idiossincráticas, má absorção, interferência no metabolismo de ferro ou hemólise em pacientes com deficiências enzimáticas eritrocitárias(6).

Em relação à Hb e Hct, os estudos apresentaram resultados diversos. Os estudos de Mirlohi, M-S. et al. (2016), Reta et al. (2023), evidenciaram um aumento pós-tratamento enquanto os estudos de Ştefanescu et al.(2021) e Kassa et al. (2016) reportaram uma redução destes parâmetros após o tratamento(1,6,10,12). Estes resultados podem ser explicados pelos efeitos do tratamento antituberculose na produção de eritrócitos e na resposta inflamatória do organismo. Por exemplo, a diminuição da Hb observada por Ştefanescu et al.(2021) e Kassa et al.(2016) pode estar relacionada com a toxicidade hematológica causada pelo medicamento antituberculose, que afetam a produção de hemoglobina(12). Por outro lado, o aumento do Hct após o tratamento pode ser devido à recuperação da função medular após a eliminação da infecção(6).

Os índices eritrocitários (MCV, MCH e MCHC) e RDW também mostraram alterações relevantes nos doentes com TB. No estudo de Kassa et al.(2016) observou-se um aumento significativo do RDW($P = 0,00$), com a percentagem de doentes com valores elevados a atingir 94,6% após a fase intensiva do tratamento(6). Já os valores de MCV, MCH e MCHC variaram entre os estudos, com tendência para aumento após o tratamento [Mirlohi et al. (2016), Reta et al. (2023)] ou estabilização [Kassa et al. (2016)], o que pode refletir diferentes tipos de anemia predominantes em cada população(1,6,10).

Estes achados estão em concordância com a literatura e reforçam a importância de monitorizar continuamente os parâmetros hematológicos em doentes com TB. A inclusão de estudos com grupos controlo saudáveis, como o de Farhadian et al. (2024), ajuda a esclarecer melhor as alterações hematológicas associadas à TB e as suas implicações clínicas (11).

Em relação aos leucócitos, os resultados foram variados. Vários estudos apontaram para leucocitose durante a fase ativa da TB(1,10,11). Ștefanescu et al. documentaram a redução significativa na contagem total de leucócitos, neutrófilos e monócitos após o tratamento ($p < 0,001$), sugerindo que a leucocitose pré-tratamento estava relacionada com o aumento destas células(12). Por outro lado, Kassa et al. (2016) observaram valores leucocitários semelhantes antes e após o tratamento, embora com um ligeiro aumento da proporção de doentes com leucopenia(6,12).

Reta et al. (2023), Mirlohi, M-S. et al. (2016) e Farhadian et al. (2024), também descreveram leucocitose antes do início da terapêutica(1,10,11). Para Reta et al.(2023) e Mirlohi, M-S et al.(2016), este aumento foi associado ao predomínio de neutrófilos, como resposta típica à infecção por *MTB*. Já a meta-análise de Farhadian et al.(2024) reportou uma prevalência de 45% de leucocitose entre doentes com TB, refletindo a resposta inflamatória inicial à infecção(11). Este resultado pode ser atribuído ao aumento na contagem de células de defesa (leucócitos polimorfonucleares e macrófagos) como resposta à infecção tuberculosa(11).

Relativamente às plaquetas, a maioria dos estudos apresentaram trombocitose, em doentes com TB antes do tratamento(1,6,11,12). Reta et al.(2023) também relataram também casos de trombocitopenia antes do tratamento em 2,7% dos doentes, enquanto Mirlohi, M-S. et al. (2016), não observaram alterações significativas. A VHS apresentou-se elevada antes do tratamento em três dos estudos [Mirlohi et al. (2016), Farhadian et al. (2024) e Ștefanescu et al. (2021)] com redução expressiva à medida que ocorre a conversão de cultura entre os doentes(10–12). A forte atividade de citocinas pró-inflamatórias (IFN- γ e TNF- α) na fase pré-tratamento estimula a expressão das proteínas da fase aguda, explicando o aumento da VHS(16). O tratamento antituberculose contribui para a diminuição da VHS, pois os doentes passam a ter culturas negativas para TB, justificando a redução da VHS(12).

As alterações plaquetárias são atribuídas às reações inflamatórias e à resposta imune no combate à TB com envolvimento e libertação de IL-6 que é responsável pelo estado de hipercoagulabilidade, trombose venosa profunda e tromboembolismo. Desta forma, a evolução da TB, pode resultar em trombocitose, fenómeno observado com maior frequência na TB pulmonar, ou em trombocitopenia, condição mais comum na TB miliar(11,12,15,17).

A trombocitopenia associada a TB miliar, é causada pela infiltração da medula óssea pelo *MTB*, com formação de granulomas o que compromete a produção normal de células sanguíneas(15).

As plaquetas desempenham um papel crucial na inflamação e nas respostas imunológicas, liberando citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , que estimulam a produção de proteínas da fase aguda e trombocitose(11,12,18). A

trombocitopenia é causada por possíveis mecanismos imunomediados, supressão da medula óssea, infecção direta de megacariócitos e hiperesplenismo, fibrose da medula óssea incluindo fármacos(11,19). Após o tratamento, as plaquetas tendem a diminuir-se devido toxicidade dos medicamentos antituberculose e distribuição imunológica de plaquetas. O mecanismo da trombocitopenia induzida pelos fármacos antituberculosos envolve a produção de anticorpos que, na ausência do medicamento, não apresentam reatividade, mas que na sua presença, se ligam a epítomos localizados na membrana plaquetária, nomeadamente nas glicoproteínas IIIa (integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$) e GPIb-V-IX (receptor de membrana)(6,12).

Ultimamente, vários indicadores combinados têm sido usados para refletir a inflamação e o diagnóstico clínico e avaliação do prognóstico, inclusivamente como biomarcadores da gravidade da TB pulmonar. Esses marcadores são: NLR; MLR e a PLR(12).

O estudo de Ștefanescu et al. (2021), descreve que durante o tratamento, houve uma redução significativo nas proporções da NLR, MLR e PLR ($P<0,01$), o que sugere que à medida que a carga bacteriana diminui, os níveis revertem para valores mais baixos nos doentes com culturas negativas. Para além deste resultado observaram que os valores baixos da MLR, NLR e PLR em doentes com TB pulmonar com culturas negativas foram correlacionados com menores contagens absolutas de monócitos, neutrófilos e plaquetas. Estes resultados podem indicar a eficácia da terapia antituberculose em doentes com TB que tiveram uma conversão celular(12). Este estudo avaliou ainda o SII que é um indicador de respostas inflamatórias e imunes, onde observou uma diminuição significativa ($P<0,01$), deste marcador em doentes com cultura negativa quando comparado com doentes que permaneceram com cultura positiva após a fase intensiva do tratamento(12).

Esta revisão da literatura fornece uma análise ampla dos estudos que investigam os efeitos da infecção tuberculosa e os efeitos da terapia anti-tuberculose, nos parâmetros hematológicos de doentes com TB. Não obstante, das contribuições significativas desses estudos, foram identificadas algumas limitações.

Uma das principais limitações é a falta de acompanhamento hematológico a longo prazo. A maioria dos estudos concentrou-se nas alterações observadas durante ou imediatamente após o tratamento, sem avaliar efeitos persistentes ou a recuperação total dos parâmetros. Além disso, verificou-se uma grande heterogeneidade metodológica entre os estudos, com diferenças nos critérios de diagnóstico e nas técnicas utilizadas para medir os parâmetros hematológicos.

Para abordar essas lacunas, sugere-se que os estudos futuros tenham acompanhamento ao longo prazo, não só durante a fase intensiva do tratamento, mas também após o tratamento, principalmente para condições persistentes como anemia e leucopenia. A inclusão de biomarcadores inflamatórios (como IL-6 e TNF-alfa) bioquímicos e genéticos também devem ser considerados, permitindo uma análise mais ampla dos mecanismos biológicos subjacentes às alterações verificada.

5. Conclusão

As alterações hematológicas são frequentes em doentes com tuberculose e podem variar significativamente entre o período pré e pós-tratamento. Anemia, trombocitose e leucocitose são alterações comuns antes do início da terapêutica, enquanto neutropenia e trombocitopenia podem surgir após o tratamento possivelmente associados à toxicidade dos fármacos antituberculose. Importa referir que anemia pode persistir mesmo após a conclusão do tratamento uma vez que alguns dos medicamentos utilizados podem interferir na eritropoiese.

Estes resultados reforçam a relevância do acompanhamento contínuo dos parâmetros hematológicos em doentes com tuberculose, tanto para monitorizar a resposta terapêutica como para detectar precocemente potenciais complicações associadas ao tratamento.

6. Bibliografia

1. Reta B, Mohammed AE, Tesfaye Kiya G, Adissu W, Shenkute TY. Impact of anti-tuberculosis treatment on hematological parameters in newly diagnosed tuberculosis patients at Jimma town: a longitudinal prospective study. *Ann Med Surg (Lond)* [Internet]. 2023 Aug [cited 2025 Apr 14];85(8):3887–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37554855/>
2. Relatório Global de Tuberculose 2024 [Internet]. [cited 2025 Apr 14]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>
3. Tuberculose [Internet]. [cited 2025 Apr 14]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
4. Direção-Geral da Saúde [Internet]. [cited 2025 Jun 10]. Available from: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/relatorio-de-vigilancia-e-monitorizacao-da-tuberculose-em-portugal-dados-definitivos-2020.aspx>
5. Direção-Geral da Saúde [Internet]. [cited 2025 Apr 14]. Available from: <https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/relatorio-de-vigilancia-e-monitorizacao-da-tuberculose-em-portugal-de-2022-.aspx>
6. Kassa E, Enawgaw B, Gelaw A, Gelaw B. Effect of anti-tuberculosis drugs on hematological profiles of tuberculosis patients attending at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Hematol* [Internet]. 2016 [cited 2025 Apr 14];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26751690/>
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Revista Panamericana de Salud Pública* [Internet]. 2022 [cited 2025 Jun 10];46:e112. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9798848/>
8. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *The BMJ* [Internet]. 2009 [cited 2025 Jun 10];339:b2700. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2714672/>
9. Amir-Behghadami M, Janati A. Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study (PICOS) design as a framework to formulate eligibility criteria in systematic reviews. *Emergency Medicine Journal* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 Jun 10];37(6):387. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253195/>

10. Mirlohi MS, Ekrami A, Shirali S, Ghobeishavi M, Pourmotahari F. Hematological and liver toxicity of anti-tuberculosis drugs. *Electron Physician* [Internet]. 2016 Sep 20 [cited 2025 Apr 15];8(9):3005. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5074763/>
11. Farhadian M, Veisi S, Farhadian N, Zamanian MH. Hematological parameters in newly diagnosed TB patients: A systematic review and meta-analysis. *Tuberculosis*. 2024 Jan 1;144:102430.
12. Ștefanescu S, Cocoș R, Turcu-Stiolica A, Mahler B, Meca AD, Giura AMC, et al. Evaluation of prognostic significance of hematological profiles after the intensive phase treatment in pulmonary tuberculosis patients from Romania. *PLoS One* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Apr 17];16(4):e0249301. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8016233/>
13. Tuberculose [Internet]. [cited 2025 Apr 14]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/tuberculose/>
14. Ashenafi S, Bekele A, Aseffa G, Amogne W, Kassa E, Aderaye G, et al. Anemia Is a Strong Predictor of Wasting, Disease Severity, and Progression, in Clinical Tuberculosis (TB). *Nutrients* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2025 Apr 15];14(16):3318. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9413151/>
15. Minardi ML, Fato I, Di Gennaro F, Mosti S, Mastrobattista A, Cerva C, et al. Common and Rare Hematological Manifestations and Adverse Drug Events during Treatment of Active TB: A State of Art. *Microorganisms* 2021, Vol 9, Page 1477 [Internet]. 2021 Jul 9 [cited 2025 Apr 15];9(7):1477. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/7/1477/htm>
16. Mirlohi MS, Ekrami A, Shirali S, Ghobeishavi M, Pourmotahari F. Hematological and liver toxicity of anti-tuberculosis drugs. *Electron Physician* [Internet]. 2016 Sep 20 [cited 2025 Apr 21];8(9):3005. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5074763/>
17. Batool Y, Pervaiz G, Arooj A, Fatima S. Hematological manifestations in patients newly diagnosed with pulmonary tuberculosis. *Pak J Med Sci* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Apr 16];38(7):1968. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9532653/>
18. Gebreweld A, Fiseha T, Kebede E, Tamir Z, Gebremariam B, Miruts F, et al. Immuno-Hematological and Biochemical Changes in Patients with Tuberculosis in Dessie Comprehensive Specialized Hospital, Dessie, Ethiopia. *J Blood Med* [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 16];15:147. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10964777/>
19. Shafee M, Abbas F, Ashraf M, Mengal MA, Kakar N, Ahmad Z, et al. Hematological profile and risk factors associated with pulmonary

tuberculosis patients in Quetta, Pakistan. Pak J Med Sci [Internet]. 2014 [cited 2025 Apr 16];30(1):36. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3955538/>