

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES
Doutorado em Saúde Pública**

Marcela Lopes Santos

**Efetividade da triagem para tuberculose em pessoas que vivem com HIV em
Pernambuco**

**RECIFE
2019**

Marcela Lopes Santos

Efetividade da triagem para tuberculose em pessoas que vivem com HIV em
Pernambuco

Tese apresentada ao
Doutorado em Saúde Pública
do Instituto Aggeu Magalhães,
Fundação Oswaldo Cruz para
a obtenção do título de doutor
em Ciências.

Orientadora: Dra Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Coorientadora: Dra Joanna d’Arc Lyra Batista

Recife

2019

Catálogo na fonte: Biblioteca do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães

- S237e Santos, Marcela Lopes.
Efetividade da triagem para tuberculose em pessoas que vivem com HIV em Pernambuco / Marcela Lopes Santos. - Recife: [s.n.], 2019.
116 p. : il., graf., tab. ; 30 cm.
- Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2019.
Orientadora: Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque
Coorientadora: Joanna d’Arc Lyra Batista
1. Tuberculose - diagnóstico. 2. HIV. 3. Triagem. 4. Mortalidade. 5. Taxa de sobrevivência. 6. Ensaio Clínico Pragmático. 7. Resultado do Tratamento. 8. Brasil. I. Albuquerque, Maria de Fátima Pessoa Militão de. II. Batista, Joanna d’Arc Lyra. III. Título.

Marcela Lopes Santos

Efetividade da triagem para tuberculose em pessoas que vivem com HIV em
Pernambuco

Tese apresentada ao Doutorado
em Saúde Pública do Instituto
Aggeu Magalhães, Fundação
Oswaldo Cruz para a obtenção
do título de doutor em Ciências.

Defesa do Projeto: 26 / 06 / 2019

BANCA EXAMINADORA

Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque
Instituto Aggeu Magalhães

Dr. Wayner Vieira Souza
Instituto Aggeu Magalhães

Dra. Cynthia Braga
Instituto Aggeu Magalhães

Dra. Magda Maruza
Hospital Correia Picanço

Dra. Líbia Vilela Moura
Hospital Universitário Oswaldo Cruz

Dedico este trabalho à minha família que foi a grande responsável por conseguir trilhar esse caminho.

AGRADECIMENTOS

A Deus primeiramente pois me capacitou e me guiou a cada passo desse trabalho.

A meus pais, que me incentivaram e foram o real motivo para realização do doutorado. A minha irmã que me dava forças ao demonstrar que se espelhava em mim para trilhar seu caminho.

Aos meus amigos de Recife, São Paulo e Brasília que forneceram descanso e distração quando necessário.

Aos docentes do Instituto Aggeu Magalhães que não mostraram limites ao repassar seus conhecimentos.

A toda equipe do Instituto Aggeu Magalhães pelo auxílio em diversos momentos.

A toda a equipe do Hospital Correia Picanço, em especial a Adriana e Magda, sem vocês esse trabalho não se realizaria.

Aos pacientes que manifestaram sua aceitação em participar da pesquisa.

A minha orientadora, Fátima Militão, que me confiou a realização deste trabalho e me auxiliou em todos os momentos com seu conhecimento.

A minha coorientadora, Joanna d'Arc, que mesmo a distância se mostrou pronta a me apoiar e ajudar nos processos de desenvolvimento da tese.

Aos membros da banca, que tão prontamente se mostraram dispostos a contribuir com esse momento tão importante.

Ao IAM e a FACEPE e a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a conclusão deste trabalho. Meus sinceros agradecimentos.

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

SANTOS, Marcela Lopes. **Efetividade da triagem para tuberculose em pessoas que vivem com HIV em Pernambuco**. 2019. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2019.

RESUMO

A interação entre a tuberculose (TB) e o vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem sido um grande desafio para a saúde pública, considerando sua magnitude e os altos índices de mortalidade por tuberculose entre pessoas que vivem com HIV (PVHIV). A Organização Mundial de Saúde (OMS) tem recomendado a triagem de TB em PVHIV a partir do questionamento de quatro sintomas relacionados à TB (tosse, febre, sudorese noturna e perda de peso). Com o objetivo de analisar a efetividade dessa triagem foi realizado ensaio clínico pragmático com randomização individual, no Hospital Correia Picanço, hospital de referência para HIV no Estado de Pernambuco. Sendo selecionados pacientes recém diagnosticados para HIV, com idade ≥ 18 anos, residentes de Pernambuco, acompanhados neste serviço, com menos de um mês de uso de terapia antirretroviral e sem TB ativa. Foram excluídos os pacientes privados de liberdade e aqueles com teste confirmatório para o HIV negativo. O período de estudo foi de março/2014 a abril/2016, sendo acompanhados por pelo menos seis meses. Os resultados demonstram que a triagem teve moderada sensibilidade (85,3%), baixa especificidade (46,4%) e baixo valor preditivo positivo (13,6%), porém alto valor preditivo negativo (97%). As taxas de detecção de TB foram similares na intervenção e no controle: 9% (IC 95%: 6,3%-12,4) e 9,3% (IC 95%: 5,7%-14,2%) respectivamente ($p=0,906$). Os tempos entre o diagnóstico do HIV e o início do tratamento para TB foi menor na intervenção (40 dias contra 50 dias do grupo controle), porém sem diferença estatística. A sobrevida global nos primeiros seis meses de acompanhamento após o diagnóstico do HIV foi: 94% até o final do seguimento, com 93,1% para intervenção e 95,1% para o controle ($p=0,343$). A triagem recomendada pela OMS se mostrou pouco efetiva a detecção de TB e para os desfechos de tratamento no cenário estudado. Não demonstrando impacto efetivo na sobrevida global durante os primeiros seis meses de acompanhamento.

Palavras chaves: Tuberculose - diagnóstico, HIV, Triagem, Mortalidade; Taxa de sobrevida; 6. Ensaio Clínico Pragmático; Resultado do tratamento; Brasil

SANTOS, Marcela Lopes. **Effectiveness of screening for tuberculosis in people living with HIV in Pernambuco**. 2019. (Doctorate in Public Health) – Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2019

ABSTRACT

The interaction between tuberculosis (TB) and human immunodeficiency virus (HIV) has been a major public health challenge, considering its magnitude and high tuberculosis mortality rates among people living with HIV (PLHIV). The World Health Organization (WHO) has recommended the screening of TB in PLHIV by questioning signs and symptoms related to TB (cough, fever, night sweats and weight loss). With the objective of analyzing the effectiveness of this screening, a pragmatic clinical trial with individual randomization was performed at the Correia Picanço Hospital, a reference hospital for HIV in the State of Pernambuco. Patients newly diagnosed for HIV, aged ≥ 18 years, who were residents of Pernambuco, were enrolled in this service, with less than one month of antiretroviral therapy and no active TB. Patients deprived of liberty and those with a confirmatory HIV-negative test were excluded. The study period was from March / 2014 to April / 2016, being followed up for at least six months. The results showed that the screening had moderate sensitivity (85.3%), low specificity (46.4%) and low PPV (13.6%), but high NPV (97%). Detection rate of TB were similar in both groups: 9% (95% CI: 6.3% -12.4) and 9.3% (95% CI: 5.7% - 14.2%) respectively ($p = 0.906$). The time between HIV diagnosis and initiation of treatment for TB was lower in the intervention (40 days versus 50 days in the control group), but with no statistical difference. Survival in the first six months of follow-up after HIV diagnosis was 94% by the end of follow-up, with 93.1% for intervention and 95.1% for control ($p = 0.333$). The WHO-recommended screening was not effective for the detection of TB, nor for the treatment outcomes in the scenario studied. Nor did it demonstrate an effective impact on survival during the first six months of follow-up.

Keywords: Tuberculosis - diagnosis, HIV, Screening, Mortality; Survival rate; 6. Pragmatic Clinical Trial; Treatment outcome; Brazil

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Representação esquemática da estrutura do HIV-1.....	19
Figura 2 -	História natural da infecção pelo HIV.....	20
Figura 3 -	Robert Koch, descobridor do bacilo da tuberculose.....	20
Figura 4 -	Cortiços do século XIX.....	21
Figura 5 -	Critérios de elegibilidade.....	37
Figura 6 -	Fluxo do Grupo Intervenção.....	38
Figura 7 -	Fluxo de Decisão para o Diagnóstico da TB no Grupo Intervenção.....	39
Figura 8 -	Fluxo dos pacientes alocados no Grupo Controle.....	40
Figura 9 -	Fluxograma dos pacientes cadastrados no serviço.....	45
Figura 10 -	Gráficos Kaplan Meier da probabilidade de sobrevida global nos primeiros seis meses após o diagnóstico do HIV para a população e por grupos de estudo.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição das características biológicas e sócio demográficas nos grupos de Intervenção e Controle, Recife, 2014-2016.....	46
Tabela 2 - Distribuição das características de hábitos de vida, relacionadas à TB e clínico laboratoriais nos grupos de Intervenção e Controle, Recife, 2014-2016.....	47
Tabela 3 - Prevalência, valores preditivos, sensibilidade e especificidade dos sintomas da triagem da TB e outros relacionados, Recife, 2014-2016.....	49
Tabela 4 - Detecção de casos de TB e óbito entre os grupos de Intervenção e Controle, Recife, 2014-2016.....	51
Tabela 5 - Características dos casos de TB entre os grupos de Intervenção e Controle, Recife, 2014-2016.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aids	Acquired immunodeficiency syndrome
BCG	Bacilo de Calmette e Guérin
DNA	Ácido desoxirribonucleico
CV	Carga viral
HCP	Hospital Correia Picanço
HIV	Human immunodeficiency virus
IAM	Instituto Aggeu Magalhães
IC	Intervalo de Confiança
IFN- γ	Interferon-gama
IgM	Imunoglobulina M
IgG	Imunoglobulina G
ILTB	Infecção da tuberculose latente
IMC	Índice de Massa Corporal
Mm	Milímetro
Mtb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Nm	Nanômetro
OMS	Organização Mundial de Saúde
PVHIV	Pessoas vivendo com HIV
RNA	Ácido ribonucleico
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TARV	Terapia Antirretroviral
TB	Tuberculose
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1	Epidemiologia da Tuberculose, HIV e TB/HIV.....	16
2.2	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> e HIV: caracterização e estrutura.....	18
2.3	Tuberculose e TB/HIV: histórico na saúde pública..	20
2.4	Transmissão e Imunidade.....	23
2.5	Diagnóstico da TB e TB/HIV.....	25
2.6	TB/HIV: Implicações para saúde pública.....	29
3	JUSTIFICATIVA.....	32
4	PERGUNTA CONDUTORA.....	33
5	OBJETIVOS.....	34
5.1	Objetivos específicos.....	34
6	PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....	35
6.1	Desenho do Estudo.....	35
6.2	Período de Estudo.....	35
6.3	Local de Estudo.....	35
6.4	População de Estudo.....	36
6.5	Critério de Exclusão.....	36
6.6	Recrutamento.....	36
6.7	Randomização.....	37
6.8	Grupo Intervenção.....	37
6.9	Grupo Controle.....	40
6.10	Seguimento dos indivíduos.....	41
6.11	Variável Dependente.....	41
6.12	Variáveis Independentes.....	42
6.13	Cálculo da amostra.....	42
6.14	Análise Estatística.....	43
6.14.1	Análise comparativa entre os grupos.....	43
6.14.2	Análise de acurácia.....	43
6.14.3	Análise de efetividade.....	43

6.14.4	Análise de sobrevida.....	44
6.15	Ética em pesquisa.....	44
7	RESULTADOS.....	45
8	DISCUSSÃO.....	57
9	CONCLUSÃO.....	64
	REFERÊNCIAS.....	65
	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	79
	APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO GERAL PARA OS GRUPOS INTERVENÇÃO E ROTINA.....	82
	APÊNDICE C - QUESTIONÁRIO DE TRIAGEM PARA O GRUPO INTERVENÇÃO.....	87
	APÊNDICE D - FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS DE EXAME.....	89
	APÊNDICE E - DESCRIÇÃO DOS CASOS DE TB.....	91
	APÊNDICE F - ARTIGO ENVIADO PARA A BMC HEALTH SERVICE RESEARCH.....	94
	ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	97

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB), uma das doenças mais antigas de que se tem registros, persiste como grave problema de saúde pública global apesar dos avanços diagnósticos e da disponibilidade de terapia eficaz (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2017; SILVA et al., 2014). O Brasil, atualmente, ocupa o 20º lugar na lista dos países com mais alta carga de TB no mundo, e o 19º entre aqueles com mais casos de TB/HIV, sendo considerado prioritário para ações de controle (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO [DA] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2016; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2016, 2018). Com uma incidência de 43,5 casos de TB por 100.000 habitantes e de 5,3 por 100.000 habitantes para a coinfeção (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO [DA] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2016; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018).

Com o surgimento da pandemia do vírus da imunodeficiência humana (do inglês human immunodeficiency virus - HIV), durante a década de 80 do século passado, a interação da infecção por esse vírus com a tuberculose tem se constituído um desafio adicional aos serviços de saúde que prestam assistência aos pacientes coinfectados, dificultando o seu controle devido às mudanças na apresentação clínica e epidemiologia das duas infecções (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2016; PEREIRA et al., 2012). Atualmente, estima-se que 9% dos casos de tuberculose registrados no mundo ocorrem em pessoas que vivem com HIV (PVHIV) e 23% das mortes por tuberculose são atribuídas à coinfeção TB/HIV (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018).

Visando as estratégias de enfrentamento da tuberculose pós 2015, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu metas desafiadoras para os países, definindo como visão de futuro “Um mundo livre de tuberculose: zero morte, adoecimento e sofrimento causados pela doença” (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2015a). Para atingir essa meta as pessoas com coinfeção TB/HIV requerem atenção especial, através do diagnóstico e tratamento precoces (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2015a), pois muitas mortes de pacientes com imunodepressão avançada são atribuídas à TB não diagnosticada e, conseqüentemente, não tratada (LAWN et al., 2011b). Além disso, a interação entre as duas doenças frequentemente leva ao atraso no diagnóstico da TB, com piora na resposta ao tratamento, o que também incrementa o número de óbitos nessa

população (ALBUQUERQUE et al., 2014; COIMBRA et al., 2012). Outro agravante para indivíduos coinfectados é que a infecção pelo HIV tem sido considerada um importante fator de risco para a reativação da TB latente (CHEN, 2004). Por outro lado, a TB também tem implicações na infecção pelo HIV, levando ao aumento da carga viral e à redução das células T CD4+, resultando em uma progressão mais rápida no desenvolvimento da Aids. Outra complicação observada em pacientes infectados são a mortalidade precoce, considerada como o óbito, logo após o início da terapia antirretroviral (LAWN et al., 2010). Essa condição se deve ao diagnóstico tardio que pode provocar a síndrome da reconstituição imune, uma reação paradoxal que ocorre ao iniciar o tratamento para HIV (LINGUISSI et al., 2014). Se nesse início o paciente apresentar tuberculose não diagnosticada, com frequência pode ocorrer agravamento do quadro, com piora da condição geral do paciente podendo levar ao óbito (LAWN et al., 2010). Não há consenso na literatura quanto ao tempo para se considerar como óbito precoce, que pode ser o óbito ocorrido desde os primeiros meses após o início do tratamento, até aquele ocorrido após um ano (BIRLIE et al., 2015; BLANC et al., 2011; GUPTA et al., 2011; HAVLIR et al., 2011; LAWN et al., 2008; NAIDOO et al., 2012; RAVIMOHAN et al., 2013, 2015; SAAVEDRA et al., 2017).

Considerando as repercussões da coinfeção TB/HIV na evolução clínica de ambas as infecções e na transmissão e carga de TB na população, o rastreamento da TB ativa doença e infecção por TB em pacientes recém-diagnosticados com HIV torna-se crucial. O início precoce do tratamento da TB proporciona melhor evolução clínica, evitando desfechos desfavoráveis, como o óbito precoce (LÖNNROTH et al., 2013; UPLEKAR et al., 2013).

Com base nessas evidências, a OMS tem recomendado a investigação de TB em PVHIV a partir do questionamento dos seguintes sintomas: tosse de qualquer duração, febre, sudorese noturna e perda de peso (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2011a). Entretanto, essa triagem tem apresentado diferentes resultados a depender da população onde é implementada. Conhecer a efetividade desse procedimento na rotina de um serviço especializado em HIV brasileiro, especializado no atendimento de PVHIV, através de ensaios clínicos e análises de sobrevivência, é de extrema importância para verificar qual o impacto da adoção dessa recomendação na detecção da TB, bem como na sobrevivência global do paciente recém diagnosticado com HIV.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A tuberculose configura-se uma importante doença para a saúde pública e que apresenta uma intrincada rede de fatores associados para a atual dispersão dela.

2.1 Epidemiologia da tuberculose, HIV e TB/HIV

Cerca de um terço da população mundial está infectada pelo bacilo da TB (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2017a). Dados estimadas pela OMS indicam que 10 milhões de novos casos de TB, com uma incidência de 134 casos por 100.000 habitantes e 1,3 milhões de mortes ocorreram ao redor do mundo em 2017 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018). Hoje a TB é uma das maiores causas de óbito, sendo ainda um sério problema de saúde pública, apesar de ser tratável e possuir métodos de diagnóstico eficientes (SHARMA et al., 2015; WEYER et al., 2013; ZUMLA et al., 2012, 2015). No mundo, a TB é uma das dez doenças que mais causa mortes e a primeira entre aquelas provocadas por um agente infeccioso (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018). O óbito por TB é considerado um evento sentinela por ser evitável, ou seja, é um indicativo de fragilidade na assistência ao paciente pelo serviço de saúde (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO [DA] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2017a).

No Brasil, no ano de 2016, foram diagnosticados 87 mil casos novos de TB. Entre as capitais, ocorreram cerca de 26 mil casos novos, o que corresponde a 38% do total de casos novos diagnosticados no país. Há uma estimativa de que 57 milhões de pessoas estejam infectadas pelo *Micobacterium tuberculosis* (Mtb) no Brasil (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO [DA] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2017a). O ano de 2017 apresentou uma incidência de 43,5 casos de TB por 100.000 habitantes (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO [DA] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2016; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018).

A mortalidade por TB no Brasil diminuiu entre os anos de 2006 a 2015, com redução de 15,4% (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO [DA] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2017a). Entretanto, foram registrados cerca de

4.500 óbitos pela doença no ano de 2016, com coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos por 100.000 habitantes, número considerado alto, visto que a TB é uma doença que tem cura (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO [DA] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2016, 2017a; BRASIL, 2018). Também em relação aos óbitos, Pernambuco se destaca sendo o segundo estado em coeficiente de mortalidade por TB (4,2 óbitos por 100.000 habitantes) do Brasil, e sua capital, Recife, registra os maiores coeficientes de mortalidade (6,8 óbitos por 100.000 habitantes) por TB, entre as capitais brasileiras (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO [DA] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2016, 2017a).

Desde o começo da epidemia do HIV, mais de 70 milhões de pessoas se infectaram com o vírus e outras 35 milhões morreram por causa dele em todo o mundo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2017). Até o final de 2016, estima-se que 36,7 milhões de pessoas viviam com HIV, sendo que 1,8 milhões foram infectados somente em 2016 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2017a, 2018). Nesse mesmo ano, cerca um milhão de óbitos ocorreram devido a Aids no mundo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2017).

No Brasil, de 2007 a 2016 foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) mais de 130 mil casos de infecção pelo HIV, sendo o Nordeste a terceira região em número de notificações (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO [DA] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2017b). No ano de 2017, apresentou uma incidência de 5,3 por 100.000 habitantes para a coinfeção (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO [DA] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2016; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018).

A notificação da infecção pelo HIV vinha sendo esporádica e passou a ser compulsória mais recentemente, em 2016, enquanto a notificação da Aids vem sendo feita desde 1986 (BRASIL, 2013, 2016b). Para a Aids, dados de 1986 a 2017 mostraram que ocorreram no Brasil mais de 850.000 casos (BRASIL, 2018a, 2017b), com média anual de 41,1 mil casos nos últimos cinco anos (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO [DA] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2017b). A taxa de detecção da Aids tem se estabilizado nos últimos dez anos, com uma média de 20,7 casos/100 mil habitantes (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO [DA] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2017b). Apesar dessa estabilização, o Nordeste ainda apresenta taxas em crescimento linear, passando de

11,1 casos/100 mil habitantes, em 2006, para 15,3 casos/100 mil habitantes, em 2016 (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO [DA] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2017b).

Em Pernambuco, no ano de 2017 foram notificados 750 casos de Aids, acumulando quase 32.000 casos desde 1980 (BRASIL, 2018a). Esse estado apresentou um coeficiente de mortalidade por Aids de 6,6 casos por 100.000 habitantes no ano de 2016, maior que a taxa nacional que foi de 6 casos por 100.000 habitantes (BRASIL, 2018a). Ainda mais grave é a taxa de mortalidade por Aids no Recife, capital do estado, que chegou a 11,1 por 100.000 habitantes no mesmo ano de referência, quase o dobro da taxa nacional (BRASIL, 2018a). Essas altas taxas devem ser observadas com cautela, pois se sabe da dificuldade da notificação correta de casos no Brasil. Dessa forma, os altos índices podem significar que, de fato, a carga da doença na região é alta, ou que o processo de notificação tem sido feito de forma mais completa que em outros estados onde talvez haja altos índices da doença, porém subnotificados.

A infecção pelo HIV é hoje um importante fator de risco para o aumento da incidência de TB, não apenas pela associação patológica, mas por uma combinação de fatores que favorecem a evolução da doença em ambas as condições, como o atraso no diagnóstico da TB, rastreamento inadequado, forma de TB extrapulmonar e multidroga resistente e outras comorbidades (MEMBERU, 2016). Dos 10 milhões de casos de TB que ocorreram no mundo em 2017, 9% eram em PVHIV (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018). No Brasil, no ano de 2017, quase 11.000 pessoas apresentaram a coinfeção (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018).

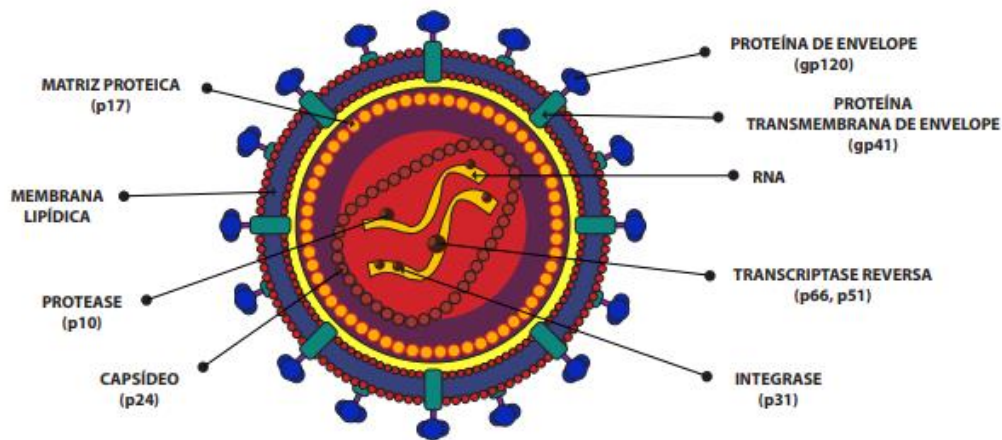
2.2 *Mycobacterium tuberculosis* e HIV: caracterização e estrutura

A tuberculose é uma doença crônica, infectocontagiosa, causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) (BERTOLOZZI et al., 2014; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2017). As micobactérias, representantes da família *Mycobacteriaceae*, são um grupo de grande importância médica com mais de 120 espécies conhecidas, sendo a maioria patogênica para o homem. Essa família é dividida em dois gêneros, *Mycobacterium* e *Mycobacterium*, sendo esse último o grupo onde se encontra o Mtb (BERTOLOZZI et al., 2014).

O bacilo da TB mede de 0,2 a 0,6 milímetros (mm) de diâmetro por 1 a 10mm de comprimento. São bactérias imóveis, não esporuladas, não capsuladas, aeróbios estritos que se desenvolvem de preferência na temperatura de 35° à 37°C (CAMPOS, 2006). Sua estrutura é composta de uma parede celular com lipídeos de alto peso molecular. Essa parede é uma das responsáveis pela resistência a grande parte dos antimicrobianos utilizados para tratamento (CAMPOS, 2006).

O HIV é um retrovírus que pertence ao gênero Lentivirus, família Retroviridae e subfamília Lentiviridae, que possui período de incubação prolongado. Ele infecta as células do sangue, preferencialmente os linfócitos T CD4+ responsáveis pela defesa do organismo (OKOYE; PICKER, 2013). Esse vírus tem uma estrutura esférica que mede de 100 a 120 nanômetros (nm) de diâmetro e apresenta duas cópias de ácido ribonucleico (RNA) de cadeia simples, encapsuladas por uma camada proteica e um envelope externo (Figura 1) (BRASIL, 2016a). São conhecidos dois tipos principais, o HIV-1 e o HIV-2 (BRASIL, 2016a).

Figura 1. Representação esquemática da estrutura do HIV-1

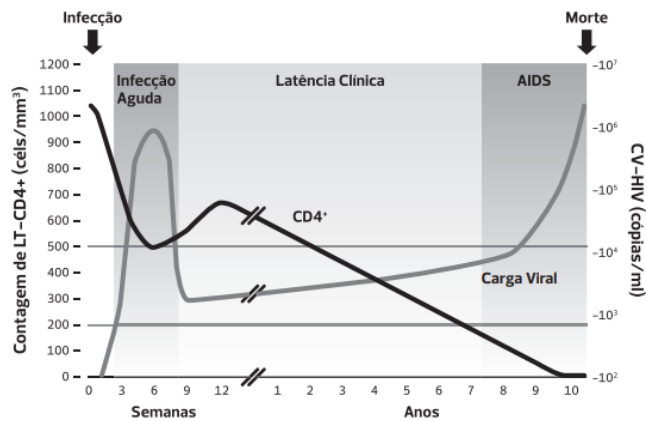


Fonte: Brasil (2016)

A infecção pelo HIV apresenta três fases: a fase aguda, a fase latente e a fase sintomática. Na primeira, o paciente apresenta carga viral (CV) aumentada e queda dos linfócitos T CD4+, sendo uma fase altamente infectante (BRASIL, 2017c). Nesta fase, o indivíduo não apresenta sintomas ou quando esses são sentidos, são semelhantes aos sintomas virais gerais como febre, cefaleia, exantema ou dor de garganta (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018). A seguir, o vírus entra em período de latência, onde sua atividade é diminuída e cessam os sintomas (BRASIL, 2017c). Esse período pode se prolongar por anos (Figura 2). O estágio mais

avançado da infecção pelo HIV é a síndrome da imunodeficiência adquirida (do inglês Acquired immunodeficiency syndrome - Aids), que pode ocorrer depois de dois a 15 anos após a infecção (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018). A Aids é a presença da doença que pode ser concomitante ao aparecimento de câncer, infecções ou outras manifestações clínicas severas (BRASIL, 2017c; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018).

Figura 2. História natural da infecção pelo HIV



Fonte: Brasil (2017)

2.3 Tuberculose e TB/HIV: histórico na Saúde Pública

A TB é uma das doenças mais antigas que se têm notícia. Bacilos conservados foram encontrados em tumbas datadas de 3.000 a.C. (PINHEIRO, 2016). Somente em 1882 o *Mycobacterium tuberculosis* foi de fato descoberto por Robert Koch (Figura 3), sendo nesta ocasião, descrito pela primeira vez e recebeu o nome de bacilo do Koch em homenagem ao seu descobridor (BERTOLOZZI et al., 2014; KOCH, 1882).

Figura 3. Robert Koch



Fonte: Wikipédia (2017)

No século XIX a doença tomou grandes proporções no Brasil, principalmente, em meio à população mais pobre que se aglomerava em cortiços, ambiente extremamente favorável para a proliferação do bacilo, chegando em 1898 a ser a principal causa de morte entre a população menos favorecida (UJVARI, 2003).

Durante esse período, os esforços da saúde pública no Brasil se concentravam em conter a febre amarela, que também assolava a população, relegando a TB em segundo plano, o que favoreceu ainda mais a sua disseminação (Figura 4) (PINHEIRO, 2016; UJVARI, 2003).

Figura 4. Cortiços do século XIX



Fonte: Rendering freedom (2013)

Com o avançar do tempo, a TB tornou-se cada vez mais influenciada pelas condições socioeconômicas da população, sendo agravada pelo processo de industrialização que gerou uma enorme população de baixa renda, com condições de vida precárias (PINHEIRO, 2016). Durante esse período, ocorreu uma forte estigmatização da doença (PINHEIRO, 2016). Isso se devia em parte ao tratamento aplicado na época, que recomendava isolamento do paciente, geralmente em clínicas distantes (PINHEIRO, 2016). Além disso, por ser um agravo altamente transmissível, que deteriorava a saúde, principalmente de pessoas em idade economicamente ativa e afetava principalmente populações de piores condições sociodemográficas, havia a tendência de o indivíduo esconder a doença, com medo do isolamento social. Isso aumentava ainda mais a disseminação da TB, estendendo o período de transmissibilidade e colocando em risco as pessoas do convívio do doente (MFINANGA et al., 2008; PINHEIRO, 2016).

O Estado só teve uma posição mais firme com relação à TB, quando essa tornou-se uma ameaça social, por volta de 1920 (NASCIMENTO, 1997). Nessa mesma época, iniciaram-se os testes experimentais da vacina BCG (Bacilo de

Calmette e Guérin), como forma de imunizar crianças e adolescentes contra a doença (RUFFINO-NETTO, 2002). Logo em seguida, por volta de 1940, surgem os primeiros antibióticos para o tratamento da TB (ALMEIDA, 2014).

Durante muito tempo, vários tipos de antibióticos foram testados e implementados na rotina do tratamento para TB, como a estreptomicina, o ácido paraaminossalicílico, a isoniazida, a rifampicina, a pirazinamida e o etambutol (ALMEIDA, 2014). Com o uso desses antibióticos de forma isolada, cepas resistentes foram surgindo, e tornando o tratamento da TB mais desafiador (ALMEIDA, 2014). Dessa forma, em 1960, foi recomendado o tratamento através de esquemas terapêuticos que associavam duas ou mais drogas no combate à doença (ALMEIDA, 2014).

O tratamento atual da TB compreende duas fases, uma intensiva e outra de manutenção (BERTOLOZZI et al., 2014). Inicialmente é utilizado rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, por dois meses (BERTOLOZZI et al., 2014). Para os quatro meses seguintes, utiliza-se rifampicina e isoniazida (BERTOLOZZI et al., 2014). Além desses, existem esquemas especiais utilizados para pacientes com hepatotoxicidade, hipersensibilidade ou resistências a essas drogas. Ocorrendo, também casos de maior duração do tratamento, como em coinfectados e casos de TB óssea (BERTOLOZZI et al., 2014).

Para pacientes coinfectados, recomenda-se que seja iniciado o tratamento para TB tão logo seja diagnosticado e, que em seguida, em até oito semanas, inicia-se o tratamento para o HIV (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018). Estudos tem demonstrado que a terapia antirretroviral (TARV) pode reduzir o risco de morte em PVHIV, mas os pacientes não tratados para TB que iniciam TARV podem ser expostos a síndrome inflamatória da reconstituição imune que está associada ao incremento da morbidade e potencial mortalidade (BRASIL, 2017c; LINGUISSI et al., 2014). Estudos observacionais (MANOSUTHI et al., 2006; SANGUANWONGSE et al., 2008; VELASCO et al., 2009) e ensaios clínicos controlados (BLANC et al., 2011; HAVLIR et al., 2011; KARIM et al., 2010; MARCY et al., 2014) indicam que o início concomitante da TARV e do tratamento da TB é efetivo na redução da mortalidade dos pacientes com as duas doenças. A estratégia recomendada pela OMS é iniciar o uso de TARV dentro de duas a oito semanas após o início do tratamento para TB, a depender do caso (BRASIL, 2017c; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2012).

Com a emergência do HIV, a TB voltou a ser motivo de preocupação no cenário da saúde pública. Não é de hoje que ela vem figurando nos debates de saúde pública como uma doença que apesar de muito se ter desenvolvido em termos de prevenção, diagnóstico e tratamento ainda causa grandes danos à saúde da população, bem como aos indivíduos acometidos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2017). O desafio atual proposto pela OMS com relação ao combate à TB é o fim da TB, com o objetivo de zerar o número de mortes, de ocorrência da doença e o sofrimento decorrente dela (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2015a).

2.4 Transmissão e imunidade

A TB é transmitida após o contato com um paciente bacilífero, aquele que elimina bacilos através da tosse, fala ou espirro, possibilitando que pessoas ao seu redor possam se infectar com o Mtb (BERTOLOZZI et al., 2014; MOTA et al., 2015). Esta infecção vai depender da carga bacilar do doente, do ambiente de contato, do tempo de exposição e das condições do hospedeiro (FRANCO; ZANETTA, 2004). Uma vez desenvolvendo a infecção, a resposta inicial é uma reação de hipersensibilidade tardia, com a formação do nódulo de Ghon, usualmente situado no pulmão, progredindo por disseminação linfática para linfonodos regionais (mediastinal ou de hilo pulmonar), formando o complexo de Ghon ou complexo primário (BERTOLOZZI et al., 2014).

Em aproximadamente 95% dos indivíduos o sistema imunológico consegue bloquear o complexo primário contendo a infecção, com raros ou nenhum sintoma. Os sintomas, quando presentes, são autolimitados como infecções virais ou reações de hipersensibilidade (BERTOLOZZI et al., 2014). Contudo, em alguns indivíduos (5%), a infecção não é contida e a TB doença se desenvolve, configurando a TB primária. Mais de 90% dos casos ocorre entre os primeiros 2 a 12 meses após a infecção (BERTOLOZZI et al., 2014).

A imunidade para TB é mediada pelo sistema imunológico celular, timo-dependente, através da interação entre linfócitos T helper ativados e macrófagos, com a liberação de citocinas específicas, especialmente interferon-gama (IFN- γ), principal citocina inflamatória observada na TB (RAJA, 2004).

O controle da infecção é realizado através de células T CD4+, bem como as citocinas interleucina 12 (IL-12), interferon gama (IFN- γ), e fator de necrose tumoral

(TNF), porém pouco se sabe sobre os fatores que determinam o porquê de alguns indivíduos controlarem a infecção, enquanto outros não conseguem, mas sabe-se que, fatores genéticos e do próprio patógeno podem ser associados com o risco aumentado de desenvolvimento da TB ativa (RAJA, 2004).

A história natural da TB mostra que a grande maioria dos indivíduos é resistente à infecção, possivelmente devido à capacidade de gerar uma eficiente resposta imunológica ao Mtb, embora seja incapaz de eliminar completamente a lesão (SHARMA; MOHANAN; SHARMA, 2012). Após a inalação, alguns casos podem apresentar resposta imunológica contra o Mtb, e enquanto outros desenvolvem a infecção latente pelo Mtb. Na TB latente (ILTB) paciente não apresenta sintomas, nem evidência clínica ou radiológica da doença. Em apenas 5-10% desses indivíduos a infecção progride, transformando-se em TB ativa (RAJA, 2004). Em algumas circunstâncias, pode ocorrer desequilíbrio na resposta imune do hospedeiro, levando a reativação da infecção latente (LÖNNROTH et al., 2009). Das pessoas expostas ao Mtb, cerca de 90% permanecem com infecção latente, com bacilos retidos dentro do granuloma, que é uma estrutura tecidual, circundada por macrófagos, que formam um “muro de proteção” contra a ativação do bacilo (SANTOS; LIMA, 2017).

Durante o período de latência, há possibilidade de adoção de medidas medicamentosas denominadas atualmente de tratamento da infecção da TB latente (ILTB), em substituição ao termo profilaxia (RAJA, 2004). O tratamento da ILTB é essencial para o controle da doença e diminuição dos óbitos, estudos tem demonstrado uma eficácia de 60 a 90% desse tratamento (CAILLEAUX-CEZAR, 2012; GETAHUN et al., 2011a; NUERMBERGER; BISHAI; GROSSET, 2004; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018). Para as PVHIV é fortemente recomendado a testagem para TB latente e o início do tratamento ILTB ao ser afastado a possibilidade de TB ativa (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018).

É relatado na literatura que o efeito do HIV sobre a queda das células T CD4+ leva a um aumento do risco da TB doença (RIOU et al., 2016; SONNENBERG et al., 2005). Além disso, a quantidade de interferon γ (INF- γ) é inversamente proporcional à carga viral referente ao HIV, quanto mais HIV, menos INF- γ é encontrado (RIOU et al., 2016). O vírus afeta de forma direta as células de defesa que são relacionadas ao controle da TB e é dependente da capacidade funcional do indivíduo (RIOU et al., 2016). Estudos feitos em macacos observaram que há uma queda brusca das

células T CD4+ do pulmão após a entrada do vírus no organismo (FOREMAN et al., 2016). Na verdade, o HIV age desregulando toda a cascata de processos químicos para contenção do bacilo da TB, de tal forma que ele é liberado e assim ocorre a reativação da TB latente (FOREMAN et al., 2016; KANWAR; FAVRE; MCCUNE, 2010).

2.5 Diagnóstico da TB e TB/HIV

A tuberculose pulmonar é a forma mais frequente da doença, porém o bacilo pode atingir em outras partes do corpo, sendo denominada TB extrapulmonar (GLICKMAN; JACOBS, 2001; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2017). Apesar disso, o paciente com TB pulmonar inspira mais cuidados do ponto de vista da saúde pública, uma vez que esse indivíduo pode ser uma fonte de infecção, eliminando os bacilos através de tosse e secreções. É o denominado paciente bacilífero (GLICKMAN; JACOBS, 2001).

A detecção do paciente com TB ativa, pode ser feita de forma passiva, quando o paciente procura o serviço de saúde com sintomas da doença, ou de forma ativa, quando o profissional de saúde investiga a existência da doença, através da busca de sintomáticos respiratórios ou de comunicantes, sendo esse processo oito a nove vezes mais eficiente para a identificação do doente do que a detecção passiva (KAKINDA; MATOVU; OBUKU, 2016).

O diagnóstico da TB se baseia principalmente no exame de escarro (BALCHA et al., 2014). Dessa forma, a detecção de pacientes com TB extrapulmonar é mais difícil, uma vez que podem não apresentar escarro, e o diagnóstico deve se basear em evidências clínicas e epidemiológicas, com a ajuda de exames complementares como tomografia computadorizada, ressonância magnética, além de exames em líquidos corporais ou outras secreções, através de procedimentos invasivos (BETHLEM, 2012).

A baciloscopia do escarro é o método mais comum utilizado para o diagnóstico da TB pulmonar, principalmente em países em desenvolvimento, devido às reduzidas exigências de infraestrutura e ao baixo custo do exame (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2017; STEINGART et al., 2014). No entanto, esse teste apresenta baixa acurácia. Somente 56% de todos os casos de TB pulmonar têm confirmação bacteriológica através do exame de escarro. Isso

demonstra que boa parte dos indivíduos não é diagnosticada por essa técnica, ou porque o exame se apresenta falso-negativo ou porque o paciente não produz escarro para realização do mesmo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2017; STEINGART et al., 2014). Situações como esta podem levar ao atraso do diagnóstico, com aumento da morbimortalidade e perpetuação da cadeia de transmissão (STEINGART et al., 2014).

Somando-se a isso, a efetividade da baciloscopia em PVHIV é ainda pior, uma vez que nessa população a produção de escarro é reduzida e quando realizada a amostra é paucibacilar, resultando por vezes em falsos negativos e atrasando o diagnóstico (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2013, 2015b).

A cultura de escarro é outro método utilizado para o diagnóstico de TB, sendo mais sensível do que a baciloscopia (PFYFFER et al., 1997) e considerada o padrão ouro para o diagnóstico da doença (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2017; PARSONS et al., 2011), porém, requer cerca de seis semanas para detectar o bacilo, o que por vezes dificulta sua utilização, levando ao atraso do tratamento (PARSONS et al., 2011; PFYFFER et al., 1997).

Porém, a cultura esbarra nas mesmas dificuldades encontradas na baciloscopia para PVHIV, amostras paucibacilares, quando disponível, e um grande contingente de falsos negativos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2013, 2015b).

A radiografia de tórax é um exame importante que auxilia no diagnóstico da TB, mas, as alterações de imagem não são consideradas patognomônicas, além de cerca de 15% dos casos de TB pulmonar não apresentarem alterações na imagem do pulmão em PVHIV. Contudo, esse exame ajuda a descartar outras doenças que também acometem o órgão (BERTOLOZZI et al., 2014). Além disso, em PVHIV os achados na radiografia são, por vezes, inespecíficos, levando a diagnósticos incorretos (ALBUQUERQUE et al., 2001; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2015c; PITCHENIK; RUBINSON, 1985; POZNIAK et al., 1995). Estudos tem demonstrado que, diferentemente dos pacientes negativos para HIV, em PVHIV as radiografias apresentam ausência de cavitação, que é um achado típico relacionado a TB em imunocompetentes (ALBUQUERQUE et al., 2001). Esses achados que diferem do padrão usual de casos de TB podem levar a diagnósticos errados ou mesmo ao atraso deles, prejudicando ainda mais a condição do paciente frente a doença.

Com o avanço do diagnóstico molecular, surgiu a oportunidade de uso de métodos mais sensíveis, específicos e rápidos para o diagnóstico da TB (BRASIL, 2016b; PFYFFER et al., 1997; SHARMA et al., 2015). Em 2011, um teste novo, rápido e automatizado, baseado na amplificação do ácido desoxirribonucleico (DNA), chamado teste GeneXpert MTB/RIF foi autorizado pela OMS para o diagnóstico da TB (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2011b). Em 2013 esse teste foi incorporado como nova tecnologia para o diagnóstico na rede pública brasileira (BRASIL, 2013, 2016d). O Ministério da Saúde recebeu os equipamentos em março de 2014 e em maio começou a distribuição (BRASIL, 2016b). O teste GeneXpert MTB/RIF foi incorporado para maximizar a sensibilidade e a especificidade do exame do escarro, comparado a testes comumente utilizados como a baciloscopia, com valores que chegam a 89% e 99%, respectivamente (STEINGART et al., 2014).

Esse teste, além de fazer o diagnóstico da TB, também verifica a resistência a rifampicina, que é uma das drogas utilizadas no tratamento da TB (LAWN et al., 2011a). O teste GeneXpert MTB/RIF é realizado em um equipamento composto por módulos de cartucho de uso único onde se deposita a amostra para a detecção através de reação em cadeia da polimerase (DUROVNI et al., 2014; TRAJMAN et al., 2015). O exame libera o resultado em duas horas e não exige condições especiais de acondicionamento e utilização (DUROVNI et al., 2014; TRAJMAN et al., 2015).

Um dos objetivos principais da implantação do teste, seria para o diagnóstico de amostras paucibacilares, como as encontradas em PVHIV, melhorando com isso um dos grandes problemas do diagnóstico nessa população (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2011b). Uma de suas limitações é o volume de material que deve ser utilizado (mínimo de 1mL por cartucho), não sendo possível seu processamento com material insuficiente (DUROVNI et al., 2014; LIMA et al., 2017; TRAJMAN et al., 2015). Outra limitação do teste GeneXpert MTB/RIF é que o lugar ideal do processamento do exame devem ser os locais de atendimento aos pacientes, de tal forma que não precisasse grandes deslocamentos para realização do teste. Entretanto, hoje no Brasil, as máquinas ainda estão alocadas nos laboratórios centrais dificultando o acesso ao exame (BRASIL, 2016c).

Apesar de haver métodos de diagnóstico efetivos para TB, seja por baciloscopia, cultura ou testes moleculares, ainda existe dificuldade para o diagnóstico das formas paucibacilares da doença, quando o paciente apresenta

escarro com poucos bacilos ou não produz escarro (WEYER et al., 2013; ZUMLA et al., 2012). Isso leva muitas vezes a resultados negativos mascarando a ocorrência da TB, atrasando o tratamento e levando a um pior prognóstico, além de possibilitar a transmissão por mais tempo (WEYER et al., 2013; ZUMLA et al., 2012). Casos assim são evidenciados com certa frequência em PVHIV e em indivíduos com TB droga resistente (WEYER et al., 2013; ZUMLA et al., 2012).

Estudos têm sido feitos para encontrar condições de risco para TB em PVHIV. A adoção dos critérios de gravidade clínica é um exemplo. Ele se baseia na presença de sinais como CD4 baixo, IMC baixo e anemia (BATISTA et al., 2013).

O diagnóstico da TB em PVHIV é um desafio para os serviços de saúde. Estudos têm mostrado que um contingente importante de casos de TB permanece sem ser diagnosticados (CORBETT; MACPHERSON, 2013; LAWN et al., 2008). Esse fato foi confirmado recentemente por estudos que encontraram alta prevalência de TB em PVHIV em sua primeira consulta, para iniciar tratamento antirretroviral, em um serviço de referência para HIV (CAIN et al., 2010; HANIFA et al., 2012; KHAN et al., 2014; LÖNNROTH et al., 2013).

Antes da epidemia do HIV, casos com baciloscopia negativa e TB extrapulmonar ocorriam com menos frequência, sendo pacientes menos infecciosos e que tinham menor mortalidade. A partir do surgimento do HIV as taxas de TB com baciloscopia negativa e TB extrapulmonar têm aumentado, ocasionando uma dificuldade no diagnóstico, visto que a baciloscopia tem pouca sensibilidade para esses casos (GETAHUN et al., 2007; HANIFA et al., 2012; HARRIES, 2011; LINGUISSI et al., 2014; PADMAPRIYADARSINI et al., 2013). O retardo, ou mesmo ausência de diagnóstico da TB representa perda de oportunidades para início do tratamento, que tem como consequência a manutenção da cadeia de transmissão da doença. Isso tem levado a sugestão de novas intervenções e tecnologias para melhorar o diagnóstico da TB nesses pacientes tais como, triagem de pacientes a partir de um algoritmo baseado em sinais e sintomas da doença e uso do teste GeneXpert MTB/RIF (CORBETT; MACPHERSON, 2013; PADMAPRIYADARSINI et al., 2013).

Por muito tempo a TB vem figurando nos debates de saúde pública como uma doença que apesar de muito se ter desenvolvido em termos de prevenção, diagnóstico e tratamento ainda causa grandes danos à saúde da população, bem como aos indivíduos acometidos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2017).

Mais recentemente, no ano de 2015, a OMS lançou uma proposta desafiadora com relação ao combate à TB, onde determina metas para o controle da doença a fim de zerar as mortes, a ocorrência da doença e o sofrimento decorrente da TB (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2015a). Isso significa retomar a detecção de casos ativos da doença como prioridade para a saúde pública, principalmente em populações vulneráveis com maior risco de mortalidade por TB.

Diante da dificuldade de se diagnosticar TB em PVHIV a OMS também vem recomendando a triagem para TB em todos as PVHIV. Uma metanálise de estudos observacionais foi realizada para identificar um conjunto de sintomas na investigação de TB em PVHIV. A presença de pelo menos um dos seguintes sintomas: tosse de qualquer duração, febre, suores noturnos e perda de peso teve a sensibilidade de 78,9% para a detecção de TB. O achado de anormalidades na radiografia de tórax aumentou a sensibilidade em 11% (GETAHUN et al., 2011c).

Essas evidências levaram a sugestão de introdução de tratamento empírico, ou seja, tratamento de tuberculose sem confirmação microbiológica, com o objetivo de reduzir a mortalidade por tuberculose não diagnosticada nesta população (LAWN et al., 2011b; MACPHERSON et al., 2011; ZENNER et al., 2013). Esse tipo de tratamento tem aumentado cada vez mais, chegando a cerca de 50% dos tratamentos realizados em 2017 no mundo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018).

2.6 TB/HIV: Implicações para a saúde pública

A TB é a principal causa de óbito por doenças infecciosas em PVHIV (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO [DA] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2017b). Além disso, PVHIV tem 29 vezes mais chances de desenvolver TB ativa do que pessoas que não são infectadas pelo HIV (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2015c). A OMS recomenda a integração dos programas de controle da TB e da Aids, com o objetivo de reduzir a carga das doenças (HERMANS et al., 2012; HOWARD; EL-SADR, 2010; LAWN et al., 2011b; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2013). Desde 2004 foi lançado pela OMS um conjunto de ações colaborativas TB/HIV para atingir esse objetivo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2015c). A partir de 2011, foi incluído nesse programa a recomendação de triagem para TB em PVHIV, através do

questionamento de sintomas de TB, a partir da primeira consulta, com repetição em todas as consultas subsequentes BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO [DA] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2017b; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2011a).

Nos países endêmicos para TB, com o surgimento do HIV, houve um aumento significativo da carga da doença (KWAN; ERNST, 2011). Apesar dos esforços feitos para o diagnóstico precoce dessa coinfeção, no ano de 2015, apenas 55% dos casos de TB notificados no mundo possuíam algum resultado de testagem para HIV, com 15% de positividade dentre os testados, demonstrando o quanto ainda precisamos avançar na detecção da coinfeção (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2017). Dados nacionais mostram maiores percentuais que a média mundial, com 73,2% dos casos de TB com realização de testagem para HIV. O estado de Pernambuco apesar de ficar atrás da média nacional, ainda supera os índices mundiais com 62% dos casos novos de TB sendo testados para HIV (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO [DA] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2017b).

A triagem para TB em PVHIV tem como objetivo principal promover a detecção precoce da TB ativa, de tal forma que contribua com a redução do risco de um pior desfecho do tratamento (óbito), sequelas e consequências socioeconômicas adversas para o indivíduo, bem como para a saúde pública. Essa estratégia vem a contribuir diretamente para a redução da prevalência de TB e de taxas de mortalidade por TB. Além disso, a triagem para TB auxilia na redução da transmissão de TB devido à diminuição do tempo de infecciosidade, contribuindo assim com a redução da incidência (LÖNNROTH et al., 2013; UPLEKAR et al., 2013).

Estudos têm mostrado que essa triagem da TB sugerida pela OMS mediante interrogação dos sintomas, associado à radiografia de tórax apresenta alta sensibilidade e especificidade (BALCHA et al., 2014; MENBERU, 2016). Entretanto estimativas do Valor Preditivo Positivo (VPP) e do Valor Preditivo Negativo (VPN), que auxiliam na tomada de decisão clínica, não são bem caracterizados. Esses indicadores variam de acordo com a prevalência da doença, de tal modo que quanto maior a prevalência de TB, maior será o VPP e quanto menor a prevalência, maior o VPN (MENBERU, 2016). Um estudo mostrou que o VPN obtido através da triagem recomendada pela OMS em uma população com prevalência de TB de 5% foi de

97,7% (MEMBERU, 2016), observando variação em outras regiões com valores de prevalência diferentes (GETAHUN et al., 2011; KAKINDA; MATOVU; OBUKU, 2016).

3 JUSTIFICATIVA

Coinfectados TB/HIV apresentam o diagnóstico laboratorial mais complexo, pois apresentam pouco escarro para realização de exame, ou quando apresentam são paucibacilares. A radiografia de tórax é inespecífica nesses casos e as apresentações clínicas de TB extrapulmonar e disseminada são mais comuns que na população imunocompetente. Essas características levam a uma alta mortalidade. Diante disso, existe a necessidade de outras ações para diagnóstico e início do tratamento mais precocemente, o que pode levar a diminuição da mortalidade.

4 PERGUNTA CONDUTORA

A triagem para TB em PVHIV é efetiva para a detecção de TB não previamente detectada, para melhores desfechos e para a sobrevida global ao final dos primeiros seis meses a partir do diagnóstico do HIV?

5 OBJETIVO GERAL

Analisar a efetividade da triagem recomendada pela OMS para TB em pessoas recém diagnosticadas com HIV, comparando com a abordagem rotina do serviço, quanto à detecção de casos de TB, melhores desfechos e a sobrevida global dos pacientes nos primeiros seis meses de acompanhamento após o diagnóstico do HIV.

5.1 Objetivos específicos

- a) Comparar os grupos intervenção e controle quanto às variáveis sociodemográficas, hábitos de vida, antecedentes de TB e características laboratoriais;
- b) Determinar as taxas de TB confirmada e presumida nos dois grupos;
- c) Analisar os desfechos de tratamento de TB para cada grupo;
- d) Determinar as taxas de mortalidade, bem como a sobrevida global durante os seis meses de acompanhamento após o diagnóstico do HIV.

6 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

A metodologia foi descrita a partir do desenho, período, local e população de estudo, critério de exclusão, recrutamento, randomização, grupo de intervenção, grupo de controle, seguimento dos indivíduos, variável dependente, variáveis independentes, cálculo de amostra, análise estatística e ética em pesquisa.

6.1 Desenho de Estudo

Trata-se de um ensaio clínico pragmático com randomização individual. O presente estudo foi realizado com randomização individual, para comparação dos grupos de estudo: intervenção e controle. Os grupos foram alocado a uma proporção de 2:1, sendo dois pacientes no grupo intervenção para um no grupo controle.

6.2 Período de estudo

O recrutamento dos pacientes se deu entre março de 2014 e abril de 2016, com o acompanhamento dos desfechos por seis meses, considerando a data da entrada do último paciente, sendo realizado até outubro de 2016. Para verificação dos desfechos de tratamento para tuberculose, utilizou-se a busca em prontuários médicos, busca ativa de pacientes que foram diagnosticados em outros serviços e pelo sistema de informação de agravos de notificação (Sinan) e pelo Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), considerando também aqueles casos em que o desfecho da TB ocorreu após os seis meses de acompanhamento. Para a realização da análise de sobrevida, utilizou-se o tempo total de acompanhamento de cada indivíduo.

6.3 Local do Estudo

O estudo foi desenvolvido no Hospital Correia Picanço (HCP) que é o principal Serviço de Referência para HIV/Aids em Pernambuco, sendo responsável pelo atendimento de cerca de 50% das PVHIV e Aids neste estado. Atualmente, o serviço tem em registro ativo de 8.000 pacientes dos quais, aproximadamente 85% utilizam de terapia antirretroviral.

O Serviço realiza atendimentos em caráter ambulatorial, em regime de hospital dia e de internamento. A assistência ambulatorial, exclusiva para os pacientes com HIV/Aids, é realizada por uma equipe multiprofissional, composta por médicos, enfermeiras, psicólogas, assistentes sociais, farmacêuticos, nutricionista e odontólogos que realizam cerca de 3.000 atendimentos/mês.

6.4 População do Estudo

A população de estudo compreendeu indivíduos recém diagnosticados para HIV, idade ≥ 18 anos, residentes em Pernambuco, com menos de um mês de uso de TARV, sem TB ativa (sem diagnóstico ou tratamento nos últimos três meses). Os pacientes eram oriundos da demanda espontânea, encaminhados de outros serviços de saúde ou do setor de urgência e enfermarias do HCP e que foram acompanhados nesse serviço de saúde.

Indivíduos recém diagnosticados compreendem aqueles pacientes que não sabia da existência anterior da infecção pelo HIV, descobrindo através do teste rápido, ou aqueles que já havia realizado um teste rápido anterior, mas que nunca trataram por período maior ou igual a um mês a infecção pelo HIV.

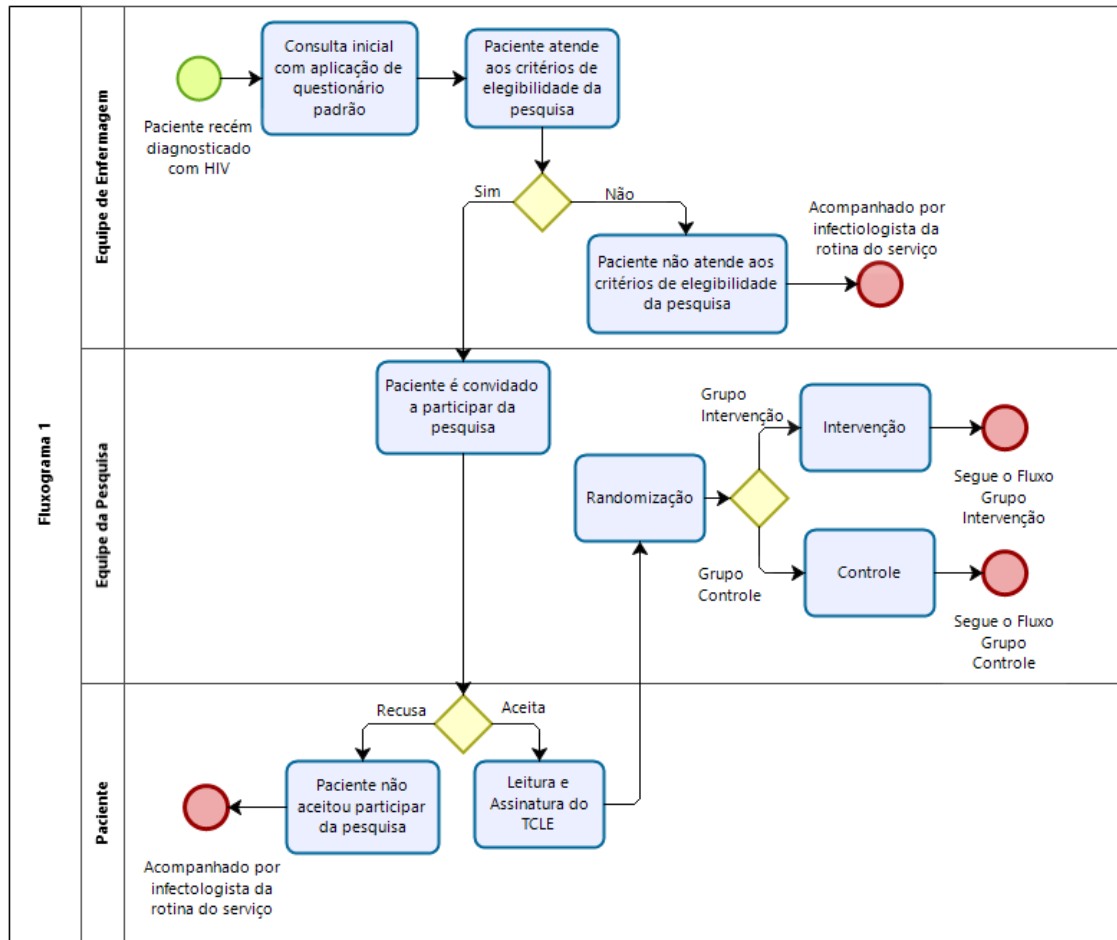
6.5 Critério de Exclusão

Foram excluídos os pacientes privados de liberdade e aqueles com teste confirmatório para HIV negativo.

6.6 Recrutamento

Os pacientes foram recrutados para o estudo após a primeira consulta realizada pela enfermagem do ambulatório do HCP, que constou na aplicação de um questionário padronizado elaborado para esta pesquisa. Nessa ocasião foi explicado o objetivo da pesquisa e solicitada a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para aqueles que concordaram em participar da pesquisa (Figura 5).

Figura 5. Critérios de elegibilidade



Fonte: a autora

6.7 Randomização

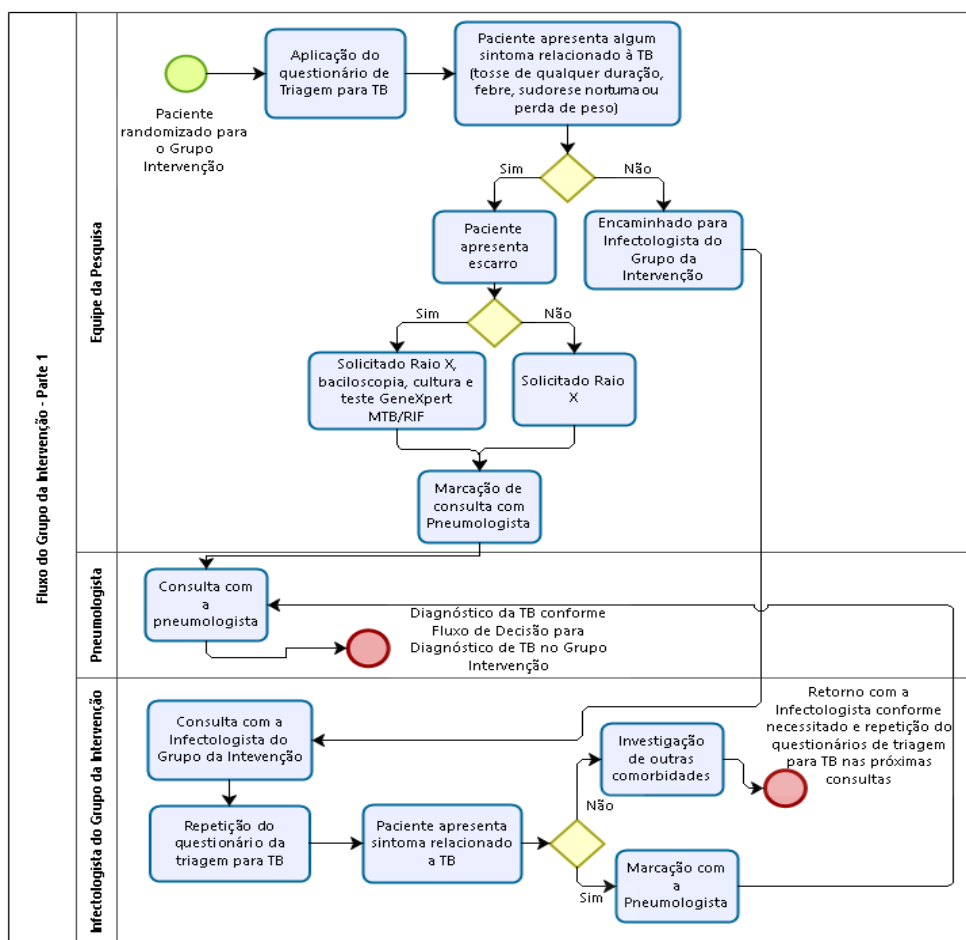
Após a assinatura do TCLE, os pacientes foram randomizados para os grupos de intervenção e rotina. A randomização foi baseada em uma lista de números aleatórios com realização binária (0 ou 1) e $p=0,667$, correspondendo uma proporção de $2/3$ para o grupo 1 (intervenção). Os números eram dispostos em envelopes lacrados, confeccionados por pessoas da equipe, que eram abertos sequencialmente a partir da entrada do paciente na pesquisa.

6.8 Grupo Intervenção

Os pacientes alocados no grupo intervenção eram questionados sobre a presença dos sintomas (tosse de qualquer duração, febre, sudorese noturna e perda de peso), recomendados pela OMS para a triagem de TB, a partir da primeira

consulta, sendo repetida a cada consulta com a infectologista da intervenção para aqueles sem TB ativa. Aos pacientes que na triagem inicial reportaram algum desses sintomas foi solicitado radiografia de tórax, quando disponível, e na presença de escarro foi solicitado baciloscopia, cultura e o teste GeneXpert MTB/RIF para o escarro, conforme possível. Todos que apresentaram pelo menos uma baciloscopia de escarro positiva ou GeneXpert MTB/RIF positivo iniciaram o tratamento para TB e foram definidos como TB bacteriologicamente confirmada (Figura 6).

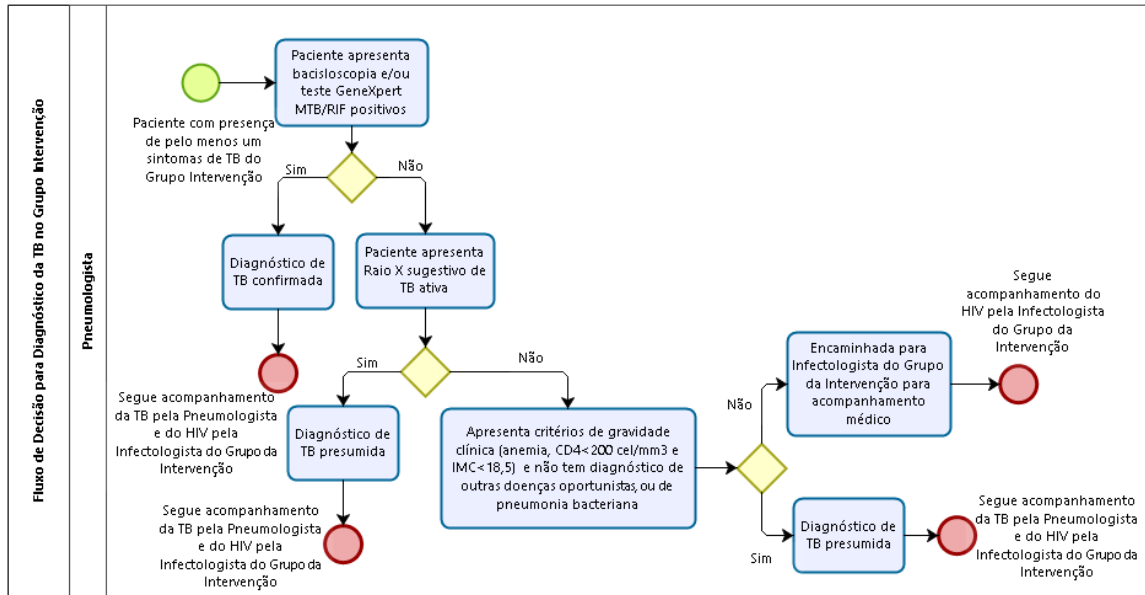
Figura 6. Fluxo do Grupo Intervenção



Fonte: a autora

Pacientes que na primeira investigação reportaram pelo menos um dos sintomas e apresentaram baciloscopia de escarro negativa e teste GeneXpert MTB/RIF negativo (ou não apresentaram escarro) e, além disso, apresentaram radiografia de tórax sugestiva de TB em atividade foram considerados casos de TB presumida e foi iniciado o tratamento empírico para a doença (Figura 7).

Figura 7. Fluxo de Decisão para o Diagnóstico da TB no Grupo Intervenção



Fonte: a autora

Pacientes que reportaram alguns dos sintomas, porém apresentaram baciloscopia de escarro e teste GeneXpert MTB/RIF negativos (ou não apresentaram escarro) e além disso apresentaram radiografia de tórax normal ou com alterações não sugestivas de TB tiveram os critérios de gravidade clínica avaliados: presença de anemia, contagem de linfócito T CD4 < 200 cel/mm³ e Índice de Massa Corporal (IMC) < 18,5. No caso da presença de pelo menos dois desses critérios e afastado o diagnóstico de outras doenças oportunistas, ou de pneumonia bacteriana, o paciente foi considerado caso de TB presumida e iniciou-se o tratamento empírico para a doença.

A adoção dos critérios de gravidade clínica para fundamentar o diagnóstico clínico da TB baseou-se nos resultados de estudo de coorte prospectivo, realizado no mesmo serviço de saúde onde se desenvolveu a presente pesquisa, que teve como objetivo identificar os fatores associados aos casos de TB incidentes em PVHIV (BATISTA et al., 2013). Na ausência dos critérios de gravidade clínica e afastado o diagnóstico de outras doenças oportunistas ou de pneumonia bacteriana o paciente retornou para a consulta em período definido por um dos médicos responsáveis pela intervenção que estava atendendo o paciente, em média de um a dois meses após diagnóstico do HIV. Tempo esse necessário para a realização dos exames complementares solicitados no momento do diagnóstico. No retorno médico, era novamente questionado sobre os sintomas de TB. Sendo assim a triagem era

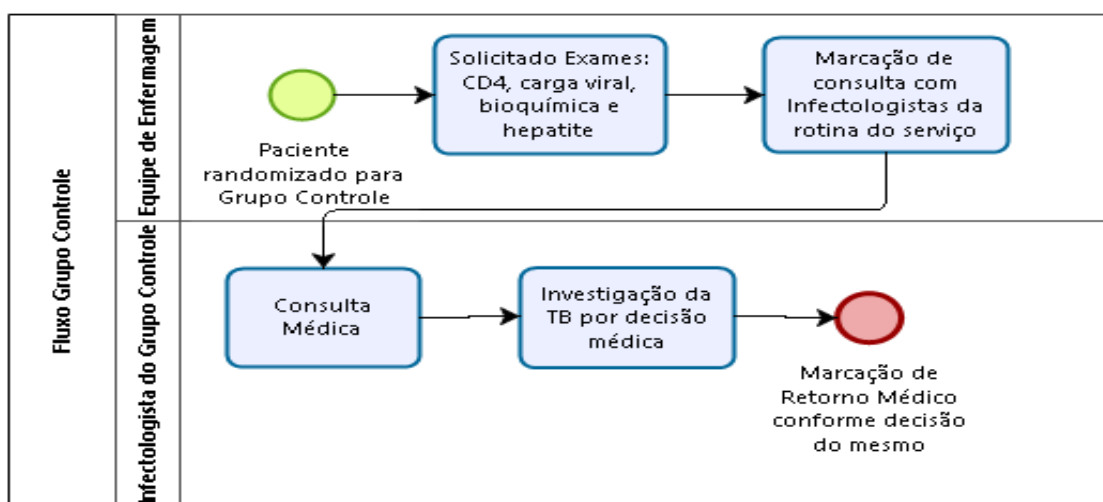
repetida em todas as consultas com os infectologistas para aqueles pacientes sem TB ativa.

Para todos os pacientes da intervenção foi solicitada sorologia para hepatite, hemograma, glicemia de jejum, VDRL, CD4 e carga viral. O tratamento com antirretrovirais foi iniciado entre duas a oito semanas depois de iniciado o tratamento para TB.

6.9 Grupo Controle

Os pacientes alocados no grupo controle foram encaminhados para os médicos assistentes do serviço que realizaram ou não a investigação e diagnóstico para TB a seu critério (Figura 8). Apesar da recomendação da OMS, o questionamento dos sintomas não é praticado de forma sistemática por todos os médicos. Sendo a investigação da TB, quando realizada, feita de formas diversas entre os médicos do serviço. Quando necessário, encaminhava-se o paciente para a pneumologista do serviço, ou iniciava-se o tratamento com o próprio infectologista. Em casos mais graves, encaminhava-se direto para o internamento.

Figura 8. Fluxo dos pacientes alocados no Grupo Controle



Fonte: a autora

A periodicidade média entre o diagnóstico do HIV e a primeira consulta com o infectologista era em torno de um a dois meses. Os retornos tinham tempo variado a depender do estado de saúde do paciente e da disponibilidade da agenda médica, sendo em torno de três meses.

O resgate das informações desse grupo era realizado através do prontuário médico, com busca de sintomas relacionados a TB e solicitações de exames de escarro ou radiografia de tórax.

Para todos os pacientes do grupo controle foi solicitada sorologia para hepatite, hemograma, glicemia de jejum, VDRL, CD4 e carga viral.

6.10 Seguimento dos indivíduos

A data final do seguimento, para o último paciente que entrou na pesquisa, foi outubro de 2016, com desfechos do tratamento e acompanhamento, obtidos através da busca em prontuário médico, busca ativa em outros serviços de saúde e do relacionamento de dados entre o banco da pesquisa e os Sistemas, de Informação de Agravos de Notificação de Tuberculose (Sinan TB) e de Informação de Mortalidade (SIM), do estado. O relacionamento de dados foi realizado utilizando o software RecLink III (CAMARGO JR.; COELI, 2000).

A busca ativa era realizada pela equipe do projeto, a partir do reconhecimento de qualquer óbito ou tratamento de TB iniciado em outro serviço de saúde. Era realizado a busca dos dados de cada caso no serviço onde o paciente havia sido internado, através de visita ao hospital e coleta de informações em prontuário médico local. Esse procedimento, auxiliou na complementação de dados de TB e de óbitos para realização das análises.

6.11 Variável Dependente

Foram utilizadas duas variáveis dependentes, uma para cada tipo de análise. Para a análise de efetividade da triagem baseada na detecção de TB, a variável dependente foi a taxa de detecção de TB verificada através do prontuário médico, busca ativa e pela notificação ao Sinan (caso de TB detectado e notificado), sendo localizados através de relacionamento probabilístico com o banco de dados da pesquisa. Dessa forma, foram também considerados os tratamentos de TB confirmada e empírica, bem como TB pulmonar e extrapulmonar na estratificação dos casos. Para a efetividade da triagem baseada na sobrevida global ao final do período de acompanhamento de seis meses foi considerada variável dependente o tempo desde o diagnóstico do HIV até o óbito (falha) e para todos aqueles que não

foram a óbito (censura), a data em que completaram seis meses de acompanhamento.

6.12 Variáveis Independentes

As variáveis independentes (características dos pacientes) foram utilizadas para a descrição da população estudada e comparação entre os grupos de estudo com o objetivo de verificar a efetividade da randomização. As variáveis foram agrupadas em: características sociodemográficas (sexo, idade, raça autorreferida, companheiro fixo, grau de instrução, município de residência e renda mensal), hábitos de vida (alcoolismo, tabagismo, uso de drogas ilícitas e categoria de exposição sexual), antecedentes de TB (contato intradomiciliar e tratamento prévio) e características laboratoriais (contagem de células CD4 e hemoglobina). Dados sobre o consumo de álcool foram obtidos utilizando perguntas validadas do Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT) (2001), cujas respostas foram pontuadas e o nível de consumo classificado de acordo com o somatório dos pontos obtidos: nunca bebeu (0 pontos), consumo de baixo risco (1 a 7 pontos), uso de risco (8 a 15 pontos), uso nocivo (16 a 19 pontos) e provável dependência (20 ou mais pontos) (BABOR et al., 2001). A variável uso de drogas ilícitas foi considerada a partir do relato de uso de pelo menos uma das seguintes drogas: maconha, cocaína e crack. A anemia foi categorizada baseada na contagem de hemoglobina, considerando anemia para mulheres quando a hemoglobina for < 12 g/dL e para homens quando < 14 g/dL (MOCROFT et al., 1999).

6.13 Cálculo de Amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado na proporção de óbitos entre o grupo exposto (intervenção) e o grupo não exposto (controle). Na população de PVHIV o percentual de óbitos foi de 7%, estimativa calculada com base na medida aproximada da taxa de mortalidade por HIV em Pernambuco no ano de 2014 que foi de 6,2% (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO [DA] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2016). Considerando a proporção de expostos para não expostos à intervenção de 2:1, , uma redução de 50% nos óbitos, um poder do estudo de 80%, Intervalo de Confiança (IC) 95% e erro alfa de 5%, foi calculado um

tamanho de amostra de 483 pacientes, sendo 322 do grupo intervenção e 161 do grupo controle.

6.14 Análise Estatística

A análise estatística compreendeu quatro fases principais: análise comparativa entre os grupos, análise de acurácia, análise de efetividade e análise de sobrevida.

6.14.1 Análise comparativa entre os grupos

Inicialmente foi feita uma análise comparativa entre os grupos de intervenção e controle verificando a existência de diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em relação às características da população, com o objetivo de analisar a efetividade do processo de randomização.

6.14.2 Análise de acurácia

A acurácia foi definida a partir dos valores de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN da triagem recomendada pela OMS, considerando como padrão ouro os casos encontrados através do resgate de informações nos prontuários médicos, busca ativa e notificados ao SINAN. Adicionalmente, verificou-se a acurácia de outras combinações de sinais e sintomas relacionados a TB, incluindo fadiga, falta de ar, presença de nódulo ou dor pelo corpo, bem como a inclusão da radiografia de tórax.

6.14.3 Análise de efetividade

A efetividade da triagem para TB foi mensurada de duas formas distintas: através da detecção de TB e da análise de sobrevida global nos primeiros seis meses após o diagnóstico para HIV. Na primeira análise a efetividade foi considerada a partir da comparação das taxas de detecção de TB (confirmada ou empírica), percentual de cura ao final do tratamento, o percentual de desfechos desfavoráveis (abandono e óbito) e os tempos entre o diagnóstico de HIV, a suspeita

e início de tratamento para TB. A data da suspeita de TB foi considerada como a data da solicitação do exame (baciloscopia, cultura ou GeneXpert) ou data de relato de sintoma associado a TB. Para o cálculo da taxa de detecção utilizou-se o número de casos diagnosticados de TB em ambos os grupos pelo total de indivíduos de cada grupo, sendo verificada a existência de diferença estatisticamente significativa através do teste χ^2 , com cálculo do valor de p. Para categorias menores que cinco, utilizou-se o teste Exato de Fisher, com cálculo de valor de p. Para a comparação das médias e medianas foi utilizado os testes T-student e Kruskal-Wallis, respectivamente.

6.14.4 Análise de sobrevida

Para a análise de sobrevida global utilizou-se o estimador de Kaplan-Meier, sendo comparando através do score Z do teste log rank. O óbito foi considerado como falha e os casos sobreviventes até a data em que completaram seis meses de acompanhamento após o diagnóstico do HIV foram as censuras. A comparação das curvas de sobrevida global foi feita através do teste log-rank.

6.15 Ética em pesquisa

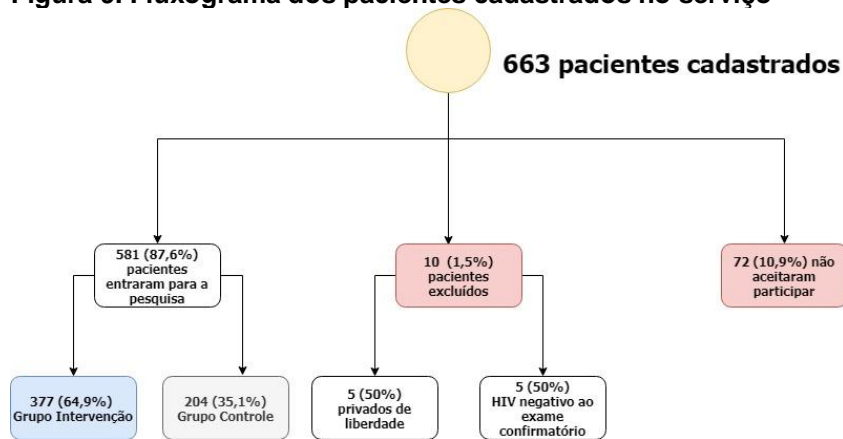
Os procedimentos utilizados nesta pesquisa obedeceram à resolução número 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta as diretrizes e normas de pesquisa envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012). O projeto faz parte de um projeto maior intitulado Impacto na mortalidade e custo-efetividade da implantação de um protocolo para diagnóstico e tratamento de tuberculose com baciloscopia negativa em pessoas vivendo com HIV que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fiocruz-PE, com o parecer de número 279.324. O ensaio clínico também foi aprovado pelo Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) com o número de registro RBR-22t943.

7 RESULTADOS

Durante o período de estudo, foram cadastrados no hospital 663 pacientes que preenchiam o critério de inclusão na pesquisa, desses 82 (12,4%) não fizeram parte da pesquisa. 72 (10,9%) recusaram-se a participar e 10 (1,5%) foram excluídos. Dos excluídos, cinco foram devido ao exame de confirmação diagnóstica de HIV ter sido negativo e cinco por serem pacientes do sistema prisional.

Dos 581 pacientes incluídos na pesquisa, 377 (64,9%) foram alocados ao grupo de intervenção do estudo e 204 (35,1%) formaram o grupo da rotina (controle). Os participantes do estudo foram acompanhados durante o tratamento da infecção pelo HIV até 31 de outubro de 2016, seis meses após a entrada do último paciente na pesquisa (Figura 9).

Figura 9. Fluxograma dos pacientes cadastrados no serviço



Fonte: a autora

A maioria dos indivíduos estudados era do sexo masculino (71,8%), com média de idade de 35 anos. A observação dos grupos, separadamente, mostrou que a distribuição por sexo e idade apresentou valores similares, com proporção de homens de 71% no grupo de intervenção e 74% no grupo de controle, bem como média de idade de 35 e 34 anos para a intervenção e controle, respectivamente. Essas e outras distribuições analisadas podem ser observadas nas tabelas 1 e 2, que de modo geral foram semelhantes entre os grupos de estudo, demonstrando a efetividade da alocação aleatória.

Tabela 1. Distribuição das características biológicas e sócio demográficas nos grupos de Intervenção e Controle, Recife, 2014-2016

	Grupo Intervenção n (%)	Grupo Controle n (%)	Valor de p*
<u>Variáveis Biológicas</u>			
Sexo (n=581)			
Feminino	111 (29,4)	53 (26,0)	0,376
Masculino	266 (70,6)	151 (74,0)	
Idade (n=581)			
18 a 40 anos	255 (67,6)	148 (72,6)	0,220
41 anos ou mais	122 (32,4)	56 (27,5)	
Raça (n=581)			
Branca	144 (38,2)	88 (43,1)	0,246
Outras	233 (61,8)	116 (56,9)	
<u>Variáveis Demográficas</u>			
Parceiro Fixo (n=581)			
Sim	192 (50,9)	112 (54,9)	0,360
Não	185 (49,1)	92 (45,1)	
Cidade de Residência (n=581)			
Recife	241 (63,9)	127 (62,3)	0,690
Outros	136 (36,1)	77 (37,7)	
Alfabetismo (n=581)			
Sim	345 (91,5)	186 (91,2)	0,891
Não	32 (8,5)	18 (8,8)	
Renda Mensal (n=511)			
> 1SM	132 (40,0)	81 (44,8)	0,297
≤ 1SM	198 (60,0)	100 (55,2)	

Fonte: a autora

Nota: *Valor de p do teste χ^2

Tabela 2. Distribuição das características de hábitos de vida, relacionadas à TB e clínico laboratoriais nos grupos de Intervenção e Controle, Recife, 2014-2016

	Grupo Intervenção n (%)	Grupo Controle n (%)	Valor de p
<u>Variáveis de Hábitos de Vida</u>			
Consumo de Alcool (n=581)			
Nunca bebeu	158 (41,9)	76 (37,3)	0,433*
Consumo de baixo risco	72 (19,1)	52 (24,5)	
Uso de risco	76 (20,2)	42 (20,6)	
Consumo nocivo	28 (7,4)	15 (7,3)	
Provável dependência	43 (11,4)	19 (9,3)	
Fumo (n=581)			
Nunca fumou	214 (56,8)	110 (53,9)	0,804*
Ex-fumante	55 (14,6)	32 (15,7)	
Fumante	108 (28,7)	62 (30,4)	
Drogas (n=724)			
Nunca usou	235 (62,3)	130 (63,7)	0,740*
Usou alguma vez na vida	142 (37,7)	74 (36,3)	
Categoria Sexual (n=581)			
Heterossexual	220 (58,4)	115 (56,4)	0,644*
Outros	157 (41,6)	89 (43,6)	
<u>Variáveis Relacionadas a TB</u>			
Contato Intradomiciliar de TB (n=126)			
Não	29 (37,2)	16 (33,3)	0,662*
Sim	49 (62,8)	32 (66,7)	
Tratamento prévio de TB (n=573)			
Não	367 (98,9)	199 (98,5)	0,672**
Sim	4 (1,1)	3 (1,5)	
<u>Variáveis Clínico-laboratoriais</u>			
Anemia (n=475)			
Não	156 (51,0)	86 (50,9)	0,985*
Sim	150 (49,0)	83 (49,1)	
CD4 (n=504)			
≥ 500 cel/mm ³	94 (29,0)	43 (23,9)	0,215*
<500 cel/mm ³	230 (71,0)	137 (76,1)	
IMC (n=564)			
≥18,5kg/m ²	325 (89,3)	173 (87,4)	0,495*
<18,5kg/m ²	39 (10,7)	25 (12,6)	

Fonte: a autora

Nota: *Valor de p do teste χ^2 **Valor de p do teste exato de Fisher

Os indivíduos do grupo de intervenção, 213 relataram pelo menos um sintoma de TB, o que significa uma prevalência de triagem positiva de 56,5% (IC 95%: 51,3%-61,3%). A perda de peso (47,9%) foi a queixa mais frequente, seguida de tosse (30%), febre (18,9%) e suores noturnos (12,8%) (Tabela 3).

A triagem para TB recomendada pela OMS teve sensibilidade moderada (85,3%) e baixa especificidade (46,4%). O VPP foi muito baixo (13,6%), enquanto o VPN, probabilidade de o paciente não ter TB, dado que a triagem foi negativa foi de 97%. Apesar da triagem apresentar-se moderada baixa, observamos que a triagem recomendada pela OMS apresentou os melhores resultados quando comparado com outras combinações de sintomas, como dor no corpo, falta de ar e nódulos pelo corpo. A inclusão da radiografia de tórax na triagem não apresentou melhora, com variação máxima de 2,4% nos parâmetros avaliados, com a sensibilidade se mantendo igual, e os demais em queda, especificidade com 44%, VPP 13,1% e VPN 96,8%.

A acurácia de outras combinações de sintomas que foram testadas, com inclusão de outros sinais e sintomas como falta de ar, fadiga, entre outros. Os resultados dessas análises podem ser observados na tabela 3.

Tabela 3. Prevalência, valores preditivos, sensibilidade e especificidade dos sintomas da triagem da TB e outros relacionados, Recife, 2014-2016
(continua)

Sintomas	Prevalência na população	Prevalência entre os casos de TB	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
Tosse	30 (25,4-34,9)	71 (52,5-84,9)	70,6 (53,9-83,2)	74,1 (69,2-78,4)	21,2 (14,7-29,7)	96,2 (93,2-97,9)
Febre	18,9 (15,1-23,2)	50 (32,4-67,6)	50 (34,1-65,9)	84,2 (80,0-87,7)	23,9 (15,5-35,0)	94,4 (91,3-96,5)
Sudorese Noturna	12,8 (9,6-16,6)	29,4 (15,1-47,5)	29,4 (16,8-46,2)	88,9 (85,1-91,8)	20,8 (11,7-34,3)	92,7 (89,3-95,0)
Perda de Peso	47,9 (42,7-53,1)	82,4 (65,5-93,2)	82,4 (66,5-91,7)	55,6 (50,3-60,7)	15,6 (11,0-21,6)	96,9 (93,5-98,6)
Triagem OMS	56,5 (51,3-61,3)	85,3 (68,9-95,0)	85,3 (69,9-93,6)	46,4 (41,2-51,6)	13,6 (9,7-18,9)	97,0 (93,1-98,7)
Outros sintomas relacionados à TB						
Falta de ar	18,4 (14,6-22,6)	35,3 (19,7-53,5)	35,3 (21,5-52,1)	83,3 (79,0-86,9)	17,4 (10,2-28,0)	92,8 (89,4-95,2)
Fraqueza	38,6 (33,6-43,7)	70,6 (52,5-84,9)	70,6 (53,8-83,2)	64,6 (59,4-69,5)	16,6 (11,4-23,5)	95,7 (92,2-97,6)
Dor no peito ou nas costas	20,7 (16,8-25,2)	44,1 (27,2-62,1)	44,1 (28,9-60,6)	81,6 (77,1-85,3)	19,2 (12,0-29,3)	93,6 (90,3-95,9)
Caroço	15,7 (12,2-19,8)	26,5 (12,9-44,4)	26,5 (14,6-43,1)	85,4 (81,2-88,7)	15,3 (8,2-26,5)	92,1 (88,6-94,6)
Outras combinações de sintomas						
Triagem OMS + Radiografia de tórax	58,6 (53,5-63,6)	85,3 (68,9-95,0)	85,3 (69,9-93,6)	44,0 (38,9-49,3)	13,1 (9,3-18,2)	96,8 (92,7-98,6)
Pelo menos 2 sintomas OMS	33,0 (28,2-38,0)	82,4 (65,5-93,2)	82,4 (66,5-91,7)	71,9 (66,9-76,4)	22,6 (16,1-30,7)	97,6 (94,9-98,9)
Pelo menos 3 sintomas OMS	15,4 (11,9-19,5)	54,9 (35,1-70,2)	52,9 (36,7-68,6)	88,3 (84,5-91,3)	31,0 (20,6-43,8)	95,0 (92,0-96,9)
Pelo menos 4 sintomas OMS	4,8 (2,9-7,5)	8,8 (1,9-23,7)	8,8 (3,0-23,0)	95,6 (92,9-97,3)	16,7 (5,8-39,2)	91,3 (88,0-93,8)

Tabela 3. Prevalência, valores preditivos, sensibilidade e especificidade dos sintomas relacionados a TB e da triagem, Recife, 2014-2016

(conclusão)

Sintomas	Prevalência na população	Prevalência entre os casos de TB	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
Tosse + Febre	1,3 (0,4-3,1)	0 (0-10,3)	0 (0-10,2)	98,5 (96,6-99,4)	0 (0-43,5)	89,6 (86,1-92,3)
Tosse + sudorese noturna	0,5 (0-1,9)	0 (0-10,3)	0 (0-10,2)	99,4 (97,9-99,8)	0 (0-65,8)	90,9 (87,6-93,4)
Tosse + perda de peso	9,3 (6,6-12,7)	17,6 (6,7-34,5)	17,7 (8,3-33,5)	91,5 (88,1-94,0)	17,1 (8,1-32,7)	91,8 (88,4-94,3)
Febre + Sudorese noturna	-	-	-	-	-	-
Febre + Perda de peso	4,5 (2,7-7,1)	5,9 (0,7-19,7)	5,9 (1,6-19,1)	95,6 (92,9-97,3)	11,8 (3,3-34,3)	91,1 (87,7-93,6)
Sudorese Noturna + Perda de peso	1,9 (0,7-3,8)	5,9 (0,7-19,7)	5,9 (1,6-19,1)	98,5 (96,6-99,4)	28,6 (8,2-64,1)	91,3 (88,0-93,8)
Tosse + Febre + Sudorese noturna	02, (0-1,4)	2,9 (0-15,3)	2,9 (0,5-14,9)	100 (98,9-100)	100 (20,7-100)	91,2 (87,9-93,7)
Tosse + Febre + Perda de peso	5,6 (3,5-8,4)	29,4 (15,1-47,5)	29,4 (16,8-46,2)	96,8 (94,3-98,2)	47,6 (28,3-67,6)	93,2 (90,1-95,4)
Tosse + Sudorese noturna + Perda de peso	2,4 (1,1-4,5)	2,9 (0-15,3)	2,9 (0,5-14,9)	97,7 (95,5-98,8)	11,1 (2,0-43,5)	91,0 (87,6-93,5)
Triagem OMS + Falta de ar	15,4 (11,9-19,5)	32,4 (17,4-50,5)	32,4 (19,1-49,1)	86,2 (82,2-89,5)	19,0 (10,9-30,9)	92,8 (89,4-95,1)
Triagem OMS + Fraqueza	32,2 (27,5-37,2)	64,7 (46,5-80,3)	64,7 (47,9-78,5)	71,1 (66,0-75,6)	18,2 (12,3-26,0)	95,3 (92,0-97,3)
Triagem OMS + Dor no peito ou nas costas	18,4 (14,6-22,6)	44,1 (27,2-62,1)	44,1 (28,9-60,6)	84,2 (80,0-87,7)	21,7 (13,6-32,8)	93,8 (90,5-96,0)
Triagem OMS + Caroço	10,6 (7,7-14,2)	23,5 (10,7-41,2)	23,5 (12,4-40,0)	90,6 (87,1-93,3)	20 (10,5-34,8)	92,3 (88,9-94,7)
Triagem OMS + Falta de ar + Fraqueza + Dor no peito ou nas costas + Caroço	2,4 (1,1-4,5)	11,8 (3,3-27,5)	11,8 (4,7-26,6)	98,5 (96,6-99,4)	44,4 (18,9-73,3)	91,8 (88,6-94,2)
Triagem OMS + Pelo menos um sinal (falta de ar ou fraqueza ou dor ou caroço)	41,8 (36,7-46,9)	67,6 (49,5-82,6)	67,7 (50,8-80,9)	60,8 (55,6-65,8)	14,7 (10,0-21,0)	95,0 (91,2-97,2)
Triagem OMS considerando apenas tosse a mais de 2 meses	52,4 (47,2-57,5)	85,3 (68,9-95,0)	85,3 (69,9-93,6)	50,9 (45,6-56,1)	14,7 (10,5-20,3)	97,2 (93,6-98,8)

Fonte: a autora

Durante o período de acompanhamento, foram detectados 53 casos de TB (34 no grupo intervenção e 19 no controle), com taxas de detecção de TB similares nos dois grupos: 9% (IC 95%: 6,3%-12,4) e 9,3% (IC 95%: 5,7%-14,2%), respectivamente ($p=0,906$) (APÊNDICE E).

Em relação à TB confirmada bacteriologicamente, foram detectados sete (20,6%) casos no grupo da intervenção e dois (10,5%) na rotina, diferença estatisticamente não significativa ($p= 0,297$). A forma de TB predominante nos dois grupos foi a TB pulmonar, com destaque para o grupo intervenção que teve mais casos dessa forma de TB quando comparado com o controle, porém sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,748$). Entre os 34 casos de TB do grupo intervenção, apenas 10 (30,3%) tiveram desfecho “cura”, enquanto no grupo controle, nove (50%) apresentaram esse desfecho, sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,454$) (Tabela 4).

Tabela 4. Detecção de casos de TB e óbito entre os grupos de Intervenção e Controle, Recife, 2014-2016

	Grupo Intervenção n (%)	Grupo Controle n (%)	Valor de p
Tuberculose			
Não	343 (91,0)	185 (90,7)	0,906*
Sim	34 (9,0)	19 (9,3)	
Forma TB			
Pulmonar	18 (52,9)	8 (42,1)	0,748*
Extrapulmonar	9 (26,5)	6 (31,6)	
Disseminada	7 (20,6)	5 (26,3)	
Tuberculose confirmada			
Sim	7 (20,6)	6 (31,6)	0,372*
Não	27 (79,4)	13 (68,4)	
Desfecho tuberculose			
Cura	10 (30,3)	9 (50,0)	0,454**
Abandono	6 (18,2)	4 (22,2)	
Óbito por TB	6 (18,2)	3 (16,6)	
Óbito por outras causas	7 (21,2)	1 (5,6)	
Transferência	4 (12,1)	1 (5,6)	
Desfecho tuberculose			
Cura	10 (30,3)	9 (50,0)	0,164*
Outro	23 (69,7)	9 (50,0)	
Óbito			
Não	351 (93,1)	194 (95,1)	0,341*
Sim	26 (6,9)	10 (4,9)	

Fonte: a autora

Nota: *Valor de p do teste χ^2 **Valor de p do teste exato de Fisher

Dos 53 casos de TB, 47 (88,7%) casos têm registrados o local onde foram notificados, 26 (68,4%) do grupo intervenção e 12 (31,6%) do controle foram diagnosticados e notificados no HCP. Dos 26 casos de TB diagnosticados no grupo intervenção, nove (34,6%) tiveram o diagnóstico no internamento do HCP, os demais ocorreram no ambulatório. O grupo controle apresentou valores similares de distribuição de locais de notificação, foram quatro (33,3%) casos ocorridos no internamento contra oito (66,7%) no ambulatório.

Entre os 26 casos de TB diagnosticados no grupo intervenção no HCP, três (11,5%) apresentaram confirmação através do exame de escarro (baciloscopia, cultura ou GeneXpert), quatro (15,4%) foram considerados TB presumida não apresentando confirmação bacteriológica, porém a radiografia de tórax era sugestiva de TB, 11 (42,3%) outros iniciaram tratamento para TB empiricamente, a partir do critério de severidade clínica (presença de pelo menos dois sinais, sejam eles CD4 baixo, desnutrição ou anemia) e oito (30,8%) iniciaram tratamento por decisão do médico que os atendeu.

Para fins de comparação, no grupo controle, entre os 12 com diagnósticos de TB ocorridos no HCP, não houve registro de sintomas no prontuário de nenhum caso. Um diagnóstico foi confirmado por exame de escarro, oito (66,7%) apresentaram critério de severidade e os demais não apresentaram registro que justificassem o início do tratamento.

Quando a forma de TB daqueles diagnosticados no HCP, o grupo intervenção apresentou 12 (46,2%) casos pulmonares, oito (30,8%) extrapulmonares e seis (23%) casos de TB disseminada. Enquanto no grupo controle foram cinco (41,7%) pulmonares, quatro (33,3%) extrapulmonares e três (25%) disseminadas.

Entre os diagnósticos de TB ocorridos na intervenção, ainda no HCP, nove (34,6%) tiveram desfecho óbito, dois (22,2%) deles associados a TB e os demais por outras causas. Os óbitos associados a TB tiveram seu diagnóstico realizado no internamento do HCP. Ambos apresentaram triagem positiva, porém sem realização de exames. Um deles apresenta a data do início do tratamento para TB como a mesma data do óbito. Dos demais óbitos, apenas dois (28,6%) apresentaram exames, sendo um positivo e outro negativo. No grupo controle só

ocorreu um óbito, não sendo relacionado a TB, o paciente não apresentava exames e não foram encontrados registros de sintomas relacionados a TB.

Ainda entre aqueles diagnosticados no HCP, seis (23,1%) pacientes do grupo intervenção abandonaram o tratamento, nenhum deles apresenta TB confirmada. No grupo controle, quatro (33,3%) tiveram esse mesmo desfecho, também sem confirmação bacteriológica. O grupo intervenção ainda apresentou três (11,5%) casos de transferência. Dessa forma, foram nove (34,6%) desfechos de tratamento como cura no grupo intervenção e sete (58,3%) no controle ($p=0,153$).

Nove casos de TB foram diagnosticados durante o internamento fora do HCP, cinco (55,6%) do grupo intervenção e quatro do grupo controle (44,4%) (Tabela 4). Dentre esses, apenas um paciente da intervenção apresentava triagem negativa e seu internamento foi decorrente de uma complicação da neurotoxoplasmose, levando a associação com tuberculose neural registrada a partir da Declaração de Óbito (DO). Dois outros pacientes que foram internados em outro hospital, também do grupo intervenção, tiveram a TB diagnosticada no óbito, como causa do óbito, sendo um deles com exame de escarro positivo na véspera do óbito. Dentre os demais pacientes do grupo intervenção, um deles realizou exame de escarro com resultado negativo. Para todos os pacientes que realizaram exame de escarro, o início do tratamento (quando aplicável) foi realizado após a liberação do resultado do exame. O último caso do grupo intervenção não apresentava escarro e o desfecho foi transferência.

No grupo controle, dos quatro pacientes internados em outros hospitais, ocorreram dois óbitos, sendo um deles no dia posterior ao início do tratamento da TB com exame de confirmação positivo e resultado liberado no dia do óbito (Tabela 5). Os demais não apresentaram escarro para realização do exame.

Tabela 5. Características dos casos de TB entre os grupos de Intervenção e Controle, Recife, 2014-2016

	Grupo Intervenção n (%)	Grupo Controle n (%)	Valor de p
Características dos casos de TB			
Tempo em dias de diagnóstico HIV até suspeita TB (mediana)	1	34	0,027
Tempo em dias de suspeita TB até início do tratamento TB (mediana)	30	17	0,925
Tempo em dias do diagnóstico HIV até início do tratamento TB (mediana)	40	50	0,344
Exames realizados			
Baciloscopia	17 (81,0)	4 (19,0)	0,228*
GeneXpert	3 (60,0)	2 (40,0)	0,400*
Cultura	7 (87,5)	1 (12,5)	0,875*
Radiografia de tórax	11 (64,7)	6 (35,3)	0,353*
Exames positivos			
Baciloscopia	2 (50,0)	2 (50,0)	0,228*
GeneXpert	3 (100,0)	0 (0,0)	0,400*
Cultura	1 (100,0)	0 (0,0)	0,875*
Radiografia de tórax	5 (31,3)	1 (16,7)	0,353*
Local de diagnóstico			
HCP	26 (68,4)	12 (31,6)	0,358*
Outros serviços	5 (55,6)	4 (44,4)	
Local de diagnóstico no HCP			
Ambulatório	17 (70,8)	7 (29,2)	0,602*
Internamento	9 (69,2)	4 (30,8)	
TARV			
Sim	28 (66,7)	14 (33,3)	0,342*
Não	6 (54,6)	5 (45,5)	

Fonte: a autora

Nota: *Valor de p do teste χ^2 **Valor de p do teste exato de Fisher

Seis (11,3%) com diagnóstico de TB não apresentavam local de notificação registrado no Sinan, sendo três (50%) da intervenção e três (50%) do controle ($p=0,366$). Um paciente do grupo intervenção apresentava TB confirmada. Dentre os demais, um fez exame, porém com resultado negativo e o outro não apresentou exames. A triagem foi positiva para dois (75%) casos. Os três casos foram classificados como TB pulmonar, sendo que dois evoluíram para óbito (um por TB e um por outras causas), com diagnóstico no momento do óbito.

Para o grupo controle, dentre os três casos sem local de diagnóstico definido, um foi TB (33,3%) confirmada. Com relação ao local de acometimento da TB, dois (66,7%) foram extrapulmonar e um pulmonar que evoluiu para óbito com diagnóstico ocorrido no óbito. Dentre os demais, um evoluiu para cura e o outro não apresenta informações sobre o desfecho da TB.

Ao serem analisados para todos os casos de TB, o período de tempo decorrido, entre o diagnóstico do HIV e a suspeita clínica de TB, encontrou-se que o tempo mediano foi diferente entre os grupos, sendo menor no grupo da intervenção (mediana de 1 e intervalo interquartil (IQR) de 0-5 dias) comparado com o controle (mediana de 34 e IQR de 11-39) ($p=0,027$). Observando-se o período a partir da suspeita clínica até o início do tratamento para TB, o grupo da intervenção teve um tempo mediano de 30 dias (IQR=14-67 dias) enquanto para o grupo controle foi 17 dias (IQR=13-90) ($p=0,925$).

Considerando o tempo total entre o diagnóstico do HIV e o início do tratamento da TB, a intervenção mostrou-se mais rápida (tempo mediano de 40 dias, contra 50 dias do controle), contudo, sem diferença estatisticamente significativa (valor de $p=0,344$).

Durante o período de acompanhamento ocorreram 36 óbitos, com uma mortalidade geral cumulativa da população de estudo foi 62 óbitos por 1.000 habitantes. Analisados por grupo, ocorreram 26 óbitos no grupo intervenção e 10 no controle ($p=0,341$). Com coeficientes de mortalidade cumulativa correspondentes de 69 por 1.000 hab. para intervenção e 49 por 1.000 hab. para o grupo controle ($p=0,341$).

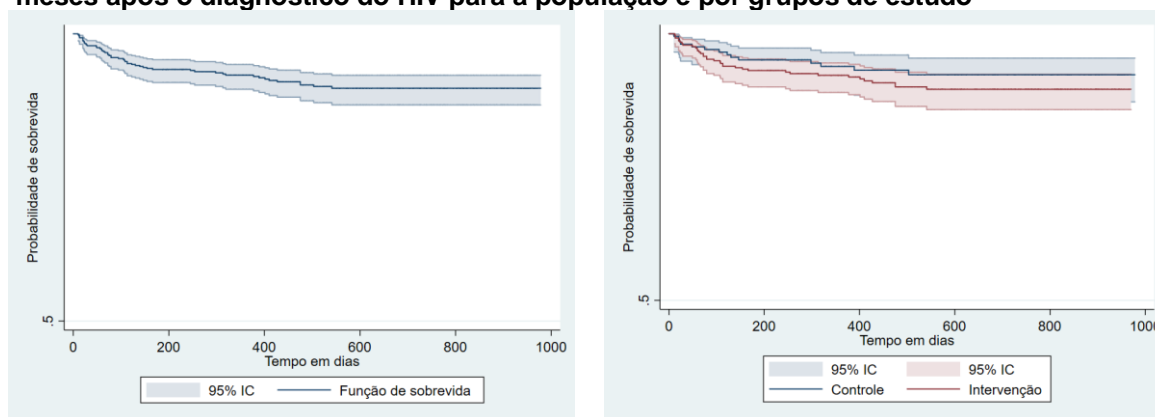
Dentre os óbitos, nove foram relacionados à TB, seis deles na intervenção e quatro no outro grupo, com uma taxa de mortalidade por TB de 17,2 por 1.000 habitantes na população do estudo, 18,6 por 1.000 habitantes no grupo intervenção e 14,7 por 1.000 no controle, diferença sem significância estatística ($p=0,705$).

Dentre os seis óbitos ocorridos no grupo da intervenção relacionados a TB, quatro estavam em tratamento antirretroviral e em três desses casos, esse tratamento iniciou-se com um tempo de 26 dias em média antes do tratamento da tuberculose. Com relação ao grupo controle, dos quatro óbitos relacionados a TB, dois iniciaram TARV no dia do início do tratamento para TB e os demais não chegaram a usar o tratamento antirretroviral.

A análise de sobrevida global mostrou que o tempo médio de acompanhamento de toda a coorte foi de 175,9 dias. O total de pessoas-ano em risco foi 266 dias, e a taxa de mortalidade foi de 1,4 mortes por 100 pessoas-ano. A Figura 10 mostra a probabilidade de Kaplan-Meier de sobrevida global nos

primeiros seis meses de acompanhamento após o diagnóstico do HIV: 94% até o final do seguimento. Ao analisar por grupo de estudo, observou-se que o tempo médio de acompanhamento foi de 175 dias para a intervenção e 177,4 para o controle. O total de pessoas-ano em risco foi de 172,3 para o grupo intervenção e 93,7 para o controle, com taxa e mortalidade de 15,1 e 10,7 por 100 pessoas-ano para a intervenção e a rotina, respectivamente. A probabilidade de Kaplan-Meier de sobrevida global nos primeiros seis meses de acompanhamento foi de 93,1% e 95,1% para os grupos intervenção e controle, respectivamente, sem diferenças estatisticamente significantes pelo teste log-rank ($p=0,343$) (Figura 10).

Figura 10 - Gráficos Kaplan Meier da probabilidade de sobrevida global nos primeiros seis meses após o diagnóstico do HIV para a população e por grupos de estudo



Fonte: a autora

8 DISCUSSÃO

O ensaio clínico pragmático desenvolvido no HCP mostrou que a triagem recomendada pela OMS para TB, realizada na rotina de SAE para HIV/Aids, teve sensibilidade moderada e baixa especificidade. Chama atenção o alto valor preditivo negativo da triagem, o que se reveste de importância para a assistência clínica, uma vez que diante de um PVHIV que negue a presença de tosse, febre, sudorese noturna e perda de peso, a probabilidade de não ser um caso de TB é de 97%. Por outro lado, esses achados demonstram também a complexidade do diagnóstico clínico da TB em PVHIV, visto que diversas outras comorbidades cursam com a presença de sintomas que podem confundir o diagnóstico.

Não encontramos diferenças significativas entre os grupos intervenção e controle, com relação a confirmação bacteriológica da TB e aos desfechos de seu tratamento, bem como a taxa de mortalidade e sobrevivência global. Entretanto, o período entre o diagnóstico do HIV e a suspeita da TB foi mais curto no grupo intervenção comparado ao controle, mostrando que a triagem detecta mais precocemente os casos suspeitos de TB que a abordagem da rotina do serviço. Com relação ao tempo entre suspeita de TB e início de tratamento para TB e diagnóstico do HIV e início de tratamento para TB, não houve diferenças estatísticas, sendo a intervenção mais rápida quando considerado o tempo total. Essa diferença poderia ser maior se fosse possível assegurar com precisão todas as datas de suspeita de TB no grupo controle, possibilitando o cálculo do período. Nesse grupo foram feitas poucas solicitações de exames relacionados a TB e a busca em registros médicos relacionada a suspeita de TB mostrou que na maioria dos casos não existe registro específico. Em casos isolados, encontrou-se anotações sobre presença de tosse, febre ou perda de peso, mas sem registro de exames solicitados.

Além disso, o intervalo de tempo entre a suspeita de TB e o início do tratamento poderia ter sido ainda mais curto no grupo de intervenção se os exames GeneXpert MTB/RIF fossem realizados no serviço de saúde, de acordo com o planejamento da OMS (BRILL, 2018; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2011b). Estudo desenvolvido na África do Sul mostra que a instalação de equipamentos de teste GeneXpert MTB/RIF em pontos centralizados leva a um

atraso diagnóstico comparado ao procedimento padrão (baciloscopia) (COHEN et al., 2014).

A partir da recomendação da OMS de utilizar a triagem para TB em PVHIV, com questionamento dos quatro sintomas, alguns estudos foram realizados para sua avaliação (DRAIN et al., 2016; FLORIDIA et al., 2017; GETAHUN et al., 2011b; KAKINDA; MATOVU; OBUKU, 2016; KHAN et al., 2014; KUFA et al., 2012; MODI et al., 2016; RANGAKA et al., 2012; SWINDELLS et al., 2013), porém, não encontramos nenhum realizado exclusivamente no Brasil. As análises em diferentes cenários são de extrema importância para caracterizar a efetividade da triagem para TB (GETAHUN et al., 2011b).

Grande parte dos estudos foram realizados no continente africano, assim como aqueles utilizados na metanálise que serviu como base para a recomendação da OMS para triagem de sintomas (DRAIN et al., 2016; FLORIDIA et al., 2017; GETAHUN et al., 2011b; KAKINDA; MATOVU; OBUKU, 2016; KHAN et al., 2014; KUFA et al., 2012; MODI et al., 2016; RANGAKA et al., 2012; SWINDELLS et al., 2013). Quase todos os estudos encontrados apresentaram taxas de detecção de TB maiores do que a observada em nosso estudo (variando de 10% a 18%). Apenas um deles, estudo multicêntrico, realizado em diversos países apresentou taxa de detecção menor (8%), possivelmente por ser a média de TB entre países da África (Botsuana, Malawi, África do Sul e Zimbábwe), Índia, Peru e Brasil. Além disso, na metanálise realizada por Gentahun et al. (2011), a detecção de TB encontrada foi bem abaixo do nosso estudo (5,8%). Entretanto, essas mudanças de valores de taxa de detecção não alteraria a sensibilidade e especificidade da triagem, enquanto, é sabidamente reconhecido que, o VPP e o VPN são diretamente influenciados pela prevalência do agravo (MENBERU, 2016).

A prevalência de sintomáticos no grupo intervenção foi de cerca de 60%, com a perda de peso como o sintoma mais prevalente. A alta prevalência dos sintomas questionados na triagem, foi semelhante ao encontrado por Modi et al. (2016) em estudo realizado no Quênia com PVHIV triados para TB. Entretanto, esses valores foram menores aos encontrados por Drain et al. (2016), Khan et al. (2013) e Kufa et al. (2012), 63%, 71% e 88%, respectivamente. Por outro lado,

Rangaka et al. (2012) encontraram apenas 24% de sintomáticos para TB, na população estudada, muito abaixo do encontrado em nosso estudo.

Dentre os sintomas relacionados a TB, é consenso na literatura que a perda de peso é o mais frequente, assim como o observado em nosso estudo (MODI et al., 2016; RANGAKA et al., 2012). A perda de peso é um sintoma comum a vários agravos que acometem a população vivendo com HIV/Aids, sendo pouco específico para a TB (MENDES; BARBOSA, 2003), conforme evidenciado como o sintoma com menor especificidade para a TB em nosso estudo. A alta prevalência de seu relato demonstra a complexidade do diagnóstico clínico da TB em PVHIV, visto que diversas outras comorbidades cursam com a presença desse sintoma.

Considerando o desempenho da triagem recomendada pela OMS nos diversos cenários encontrados, podemos verificar que os valores de sensibilidade e especificidade de nosso estudo estão próximos a média de valores dos demais (DRAIN et al., 2016; FLORIDIA et al., 2017; KHAN et al., 2014; MODI et al., 2016; SWINDELLS et al., 2013). Vale ressaltar que o estudo de Rangaka et al. (2012) encontrou valores fora do padrão, quando comparado aos outros estudos, inclusive ao nosso, com sensibilidade bem abaixo e especificidade bem acima dos demais.

A OMS recomenda que triagens para TB tenham sensibilidade em torno de 90% e especificidade de 70%, valores não alcançados por nosso estudo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2014). É possível que a introdução de outros sinais e sintomas relacionados à TB, ou exames específicos, aumentassem a sensibilidade da triagem, contudo, isso a tornaria mais complexa, o que não é objetivo dela, além de dificultar sua aplicação na rotina de serviços de saúde.

Enquanto para triagens de TB populacionais, os principais indicadores são a sensibilidade e especificidade, a prática clínica tem nos valores preditivos positivo e negativo o seu maior foco. A triagem realizada no presente ensaio teve como cenário um serviço de saúde que presta assistência especializada às PVHA. No estudo realizado por Getahun et al. (2011) encontrou-se um VPN de 97,7%, para uma prevalência de 5%, valores semelhantes aos encontrados em nosso estudo, com prevalência de TB de 9% e VPN de 97%.

Dos demais estudos que avaliaram a triagem recomendada pela OMS, não encontramos VPN maior do que o nosso, porém o menor valor foi de 89%, pouco abaixo do nosso estudo (DRAIN et al., 2016). O VPN representa a proporção de verdadeiros negativos, isso quer dizer que quanto maior o VPN, maior a chance de não ser TB uma vez que a triagem foi negativa. Esse é um dos objetivos propostos pela OMS, no contexto do tratamento da TB latente como forma de prevenção da TB doença (GETAHUN et al., 2011b).

Por outro lado, o VPP dos estudos de avaliação da triagem proposta pela OMS, inclusive o nosso, apresenta valores baixos (DRAIN et al., 2016; GETAHUN et al., 2011b; KHAN et al., 2014; MODI et al., 2016; RANGAKA et al., 2012; SWINDELLS et al., 2013). Um VPP baixo, significa que a probabilidade de se estar diante de um caso de TB, apesar da triagem ser positiva é baixa, e observa-se que o VPP aumenta quando a prevalência aumenta.

Apesar de alguns estudos alcançarem níveis interessantes de acurácia e valores preditivos, inúmeros outros têm reforçado a necessidade de uma triagem mais efetiva da TB em PVHIV, demonstrando que análises feitas não obtiveram valores consideráveis de sensibilidade e especificidade em determinados cenários. Ressalta-se o expressivo número de falsos positivos, que coloca a triagem em situação desfavorável para diagnóstico de TB (GETAHUN et al., 2011b; KHAN et al., 2014; KUFA et al., 2012; SWINDELLS et al., 2013).

Apesar de todas as limitações, a triagem baseada em sintomas é uma ótima opção para países em desenvolvimento, pois não necessita de equipamentos caros e metodologias dispendiosas. Por esse motivo vem sendo utilizado em diversos cenários (DRAIN et al., 2016; FLORIDIA et al., 2017; KAKINDA; MATOVU; OBUKU, 2016; KHAN et al., 2014; KUFA et al., 2012; MODI et al., 2016; RANGAKA et al., 2012; SWINDELLS et al., 2013). Entretanto, existe a necessidade de melhorar a sua acurácia, como já citado, para uma maior efetividade.

Alguns estudos vêm considerando a inclusão de alterações radiológicas para melhorar a acurácia da triagem. Entretanto, esses resultados ainda não são conclusivos, ocorrendo por vezes melhora na sensibilidade, como o caso do estudo de Gentahun et al. (2011), com acréscimo de 11,7% da sensibilidade, e no estudo de Drain et al. (2016) e Modi et al. (2016) e, em outros casos não havendo

alterações significantes. Em nosso estudo, a ausência de melhora significativa da sensibilidade com a inclusão da radiografia de tórax pode ser justificada pelo fato que esse exame não fazia parte do protocolo e durante mais da metade do período de estudo, a sua solicitação foi prejudicada por fatores inerentes à gerência do serviço, somente sendo realizada em casos de extrema necessidade.

Grande parte dos estudos encontrados tiveram como objetivo a avaliação considerando apenas casos de TB confirmados bacteriologicamente, seja por baciloscopia de escarro, cultura ou GeneXpert (DRAIN et al., 2016; FLORIDIA et al., 2017; KHAN et al., 2014; MODI et al., 2016; SWINDELLS et al., 2013). A triagem de TB no nosso ensaio, teve o objetivo de detectar não somente a TB confirmada, mas também a presumida. A análise exclusiva de casos confirmados restringiria a população estudada, somente àqueles em que foi possível a realização do exame de escarro. Sabe-se que a produção e liberação de escarro em PVHIV é baixíssima, e levando-se em conta que o serviço onde foi realizado a pesquisa, não contava com uma estrutura que possibilitasse a indução da liberação de escarro, um estudo baseado apenas na positividade da bacteriologia iria restringir muito a amostra.

Considerar a TB presumida é um ponto importante de nosso estudo, dado a peculiaridade da TB em PVHIV, e essa questão não tem sido analisada em outros estudos. Sabe-se que a TB presumida em PVHIV vem crescendo a cada ano e que quase metade dos casos notificados no mundo em 2017 foram de TB presumida. Têm-se, portanto, a necessidade de avaliações de triagens que enfoquem não só os casos confirmados, mas também aqueles em que o diagnóstico é baseado no critério clínico-epidemiológico (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018).

A taxa de detecção de TB, no presente estudo, foi semelhante nos dois grupos, entretanto, o número de casos de TB pulmonar foi pouco maior no grupo intervenção. Isso pode ser explicado em parte pelo direcionamento que a triagem dá para casos de TB pulmonar, uma vez que os sintomas questionados estão diretamente relacionados a essa forma específica de TB (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2011a). Estudos têm demonstrado que outros sintomas podem estar relacionados a TB extrapulmonar e poderia ser incluído em uma triagem mais ampla, o que não é bem explorado nos estudos de efetividade de

triagem que por vezes focam mais em TB pulmonar (GETAHUN et al., 2011b). Levando-se em consideração que a TB extrapulmonar é responsável por cerca de 15% dos casos globalmente e que em algumas regiões pode ultrapassar 20% dos casos, considerá-la em uma triagem pode vir a ser necessário (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018).

A ausência, ou presença de sintomas pouco específicos em uma população com HIV/Aids podem vir a prejudicar o diagnóstico da TB, assim como exames negativos, ou dificuldades para realização desses exames de escarro em PVHIV que, em sua maioria, são paucibacilares. Estudos demonstram que a triagem por sintomas pode perder até $\frac{1}{4}$ dos casos de TB ativa (DRAIN et al., 2016; GETAHUN et al., 2011b). Essa situação pode levar a um prejuízo para o paciente, uma vez que a triagem é voltada para quem tem sintomas. Além disso, o exame considerado padrão-ouro, a cultura de escarro, demora cerca de seis semanas para liberação do resultado, assim esse paciente pode estar sendo diagnosticado tardiamente e levando a uma piora do quadro (PARSONS et al., 2011; PFYFFER et al., 1997). Portanto, a implementação do GeneXpert, um teste com maior sensibilidade do que a baciloscopia no serviço onde se atende os pacientes, deve ser uma meta a ser alcançada nos SAEs para HIV/Aids. Essa estratégia pode melhorar a detecção precoce nesses casos, garantindo que o paciente apresente a melhor evolução possível.

A triagem diagnóstica é mais eficiente para o diagnóstico de TB quando comparado com aqueles que procuram o serviço com alguma queixa (CLAASSENS et al., 2017; KRANZER et al., 2013). Porém, o impacto da triagem é dependente de diversos fatores, como a frequência com que ela é feita, a sensibilidade do método, a idade do paciente e o estágio do HIV (BORGDORFF; FLOYD; BROEKMANS, 2002; CLAASSENS et al., 2017; MTEI et al., 2005; REID; SHAH, 2009). Para exemplificar, quando a contagem de CD4 é baixa os sintomas podem se apresentar atípicos ou mesmo ausentes (CORBETT et al., 2004; MWACHARI et al., 1998; REID; SHAH, 2009; SWAMINATHAN et al., 2004).

Outra característica que devemos levar em consideração ao comparar triagens de TB em PVHIV refere-se ao padrão ouro utilizado. Muitos estudos usam como padrão ouro a positividade na cultura e/ou baciloscopia, enquanto que nosso estudo utilizou a notificação ao Sinan (DRAIN et al., 2016; GETAHUN et al.,

2011b; KHAN et al., 2014; MODI et al., 2016; SWINDELLS et al., 2013). Na maioria dos casos, as PVHIV são paucibacilares ou não apresentam escarro para realização do exame e o serviço onde foi realizado o estudo não tinha estrutura para realização de procedimentos de indução do escarro.

Dentre os estudos de avaliação da triagem proposta pela OMS encontrados, nenhum analisou os desfechos dos tratamentos para TB e sua implicação no óbito. Não encontramos diferenças estatisticamente significantes com relação a taxa de mortalidade, nem em relação a outros desfechos do tratamento entre os grupos, isso pode ser devido aos diversos fatores já discutidos acima, seja pelo baixo impacto da triagem na rotina desse serviço ou pela organização assistencial que esse serviço apresenta, com profissionais capacitados que já na rotina seguem as recomendações da OMS.

O presente estudo apresentou algumas limitações: a ausência de radiografias de tórax de todos os pacientes, o que poderia ter um impacto positivo na triagem e a falha na realização do teste GeneXpert, no local do atendimento dos pacientes, devido à falta do equipamento no serviço, causando atrasos na confirmação pelo teste.

Por outro lado, nossos resultados adicionam conhecimento para a área de estudo. A análise da efetividade da triagem de TB, mediante um ensaio clínico pragmático, constatou que não é necessário a realização de uma entrevista específica para a sua detecção, uma vez que esse procedimento parece já ter sido incorporado pelos médicos assistentes em suas rotinas de cuidados. A generalização desses achados é possível, visto que é possível supor a mesma situação para os SAEs para HIV/Aids de todo o país.

9 CONCLUSÃO

- a) A triagem recomendada pela OMS se apresentou pouco efetiva quando comparada as atividades de rotina no serviço especializado para HIV, local do estudo realizado;
- b) Não houve diferenças quanto as taxas de TB confirmada e presumida entre os grupos de estudo;
- c) O VPN foi alto, sendo de grande importância para a clínica;
- d) Não houve diferenças com relação aos desfechos de tratamentos entre os grupos de estudo;
- e) O grupo de intervenção apresentou período mais curto, desde o diagnóstico do HIV até a suspeita clínica da TB;
- f) Verificou-se que a triagem não apresentou impacto efetivo nas taxas de mortalidade, sendo semelhantes entre os grupos;
- g) A sobrevida global nos primeiros seis meses de tratamento do HIV foi semelhante entre os grupos.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, M. F. M. et al. Radiographic features of pulmonary tuberculosis in patients infected by HIV: is there an objective indicator of co-infection?

Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Rio de Janeiro, v. 34, 2001.

Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v34n4/5419.pdf>. Acesso em: 16 maio 2018.

ALBUQUERQUE, M. F. P. M. et al. Empirical treatment for TB in HIV: lessons from a cohort study of people living with HIV treated in Recife, Brazil. **BMC public health**, Londres, v. 14, p. 289, 29 mar. 2014.

BABOR, T. F. et al. **The Alcohol Use Disorders Identification Test Guidelines for Use in Primary Care, 2001**. 2001. Disponível em:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67205/1/WHO_MSD_MSB_01.6a.pdf.

Acesso em: 1 dez. 2017.

BALCHA, T. T. et al. A Clinical Scoring Algorithm for Determination of the Risk of Tuberculosis in HIV-Infected Adults: A Cohort Study Performed at Ethiopian Health Centers. **Open Forum Infectious Diseases**, Oxônia, p. 1–9, 2014.

Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4324227/pdf/ofu095.pdf>. Acesso em: 1 dez. 2017.

BATISTA, J. D. L. et al. Incidence and Risk Factors for Tuberculosis in People Living with HIV: Cohort from HIV Referral Health Centers in Recife, Brazil. **PLoS ONE**, São Francisco, v. 8, n. 5, p. e63916, 10 maio 2013. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3651200/pdf/pone.0063916.pdf>.

Acesso em: 30 nov. 2017.

BERTOLOZZI, M. R. et al. O controle da tuberculose um desafio para a saúde pública. **Revista de Medicina (São Paulo)**, São Paulo, v. 93, n. 2, p. 83–89, 2014.

BETHLEM, E. P. Clinical Manifestations of Tuberculosis in the Pleura, Lymph Nodes, Urogenital System, and Central Nervous System. **Pulmão RJ Sistema Nervoso Central**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 19–22, 2012.

BIRLIE, A. et al. Time to death and associated factors among tuberculosis patients in dangila woreda, northwest Ethiopia. **PLoS ONE**, São Francisco, v. 10, n. 12, p. 1–10, 2015. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4687639/pdf/pone.0144244.pdf>. Acesso em: 28 nov. 2017.

BLANC, F. X. et al. Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis. **New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 365, n. 16, p. 1471–1481, 20 out. 2011.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO [DA] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. Brasília: Ministério da Saúde, v. 47, n. 13, 2016.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO [DA] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. Brasília: Ministério da Saúde, v. 48, n. 8, 2017a. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/23/2017-V-48-N-8-Indicadores-priorit-rios-para-o-monitoramento-do-Plano-Nacional-pelo-Fim-da-Tuberculose-como-Problema-de-Sa--de-P--blica-no-Brasil.pdf>. Acesso em: 23 abr. 2017.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO [DA] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. Brasília: Ministério da Saúde, n. 47, 2017b. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/janeiro/05/2016_034-Aids_publicacao.pdf. Acesso em: 4 jul. 2018.

BORGDORFF, M. W.; FLOYD, K.; BROEKMANS, J. F. Interventions to reduce tuberculosis mortality and transmission in low- and middle-income countries. **Bulletin of the World Health Organization**, Genova, v. 80, n. 3, p. 217–227, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução Nº466, de 12 de dezembro de 2012**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/reso466.pdf>. Acesso em: 17 jul. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria no 48, de 10 de setembro de 2013**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2013/prt0048_10_09_2013.html. Acesso em: 2 fev. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº204 de 17 de fevereiro de 2016**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016a. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204_17_02_2016.html. Acesso em: 14 fev. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Rede de Teste Rápido para Tuberculose no Brasil Primeiro ano da implantação Rede de Teste Rápido para Tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016c. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/19/rtr-tb-15jan16-isbn-web.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Indicadores e Dados Básicos da Aids nos Municípios Brasileiros**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <http://indicadores.aids.gov.br/>. Acesso em: 14 fev. 2018.

CAILLEAUX-CEZAR, M. Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis. **Revista Pulmão RJ**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 41–45, 2012.

CAIN, K. P. et al. An Algorithm for Tuberculosis Screening and Diagnosis in People with HIV. **New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 362, n. 8, p. 707–716, 25 fev. 2010.

CAMARGO JR., K. R. DE; COELI, C. M. Reclink: aplicativo para o relacionamento de bases de dados, implementando o método probabilistic record linkage. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 2, p. 439–447, jun. 2000.

CAMPOS, H. S. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. **Revista Pulmão RJ**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 29–35, 2006.

CHEN, Z. Immunology of AIDS Virus and Mycobacterial Co-Infection. **Current HIV Research**, São Francisco, v. 2, n. 4, p. 351–355, 1 out. 2004.

CLAASSENS, M. M. et al. Symptom screening rules to identify active pulmonary tuberculosis: Findings from the Zambian South African Tuberculosis and HIV/AIDS Reduction (ZAMSTAR) trial prevalence surveys. **PLoS ONE**, São Francisco, v. 12, n. 3, p. 1–12, 2017. Disponível em:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0172881>. Acesso em: 28 nov. 2017.

COIMBRA, I. et al. Associated factors for treatment delay in pulmonary tuberculosis in HIV-infected individuals: a nested case-control study. **BMC Infectious Diseases**, Londres, v. 12, n. 1, p. 208, 7 dez. 2012.

COHEN GM, DRAIN PK, NOUBARY F, CLOETE C, BASSETT IV. Diagnostic delays and clinical decision-making with centralized Xpert MTB/RIF testing in Durban, South Africa. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, Hagerstown, 2014 Nov 1. 67(3).

CORBETT, E. L. et al. Human immunodeficiency virus and the prevalence of undiagnosed tuberculosis in African gold miners. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, Nova York, v. 170, n. 6, p. 673–679, 2004.

CORBETT, E. L.; MACPHERSON, P. Tuberculosis screening in high human immunodeficiency virus prevalence settings: turning promise into reality [State of the art series. Active case finding/screening. Number 5 in the series]. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 17, n. 9, p. 1125–1138, 1 set. 2013.

DRAIN, P. K. et al. Rapid urine lipoarabinomannan assay as a clinic-based screening test for active tuberculosis at HIV diagnosis. **BMC Pulmonary Medicine**, Londres, v. 16, n. 1, p. 1–7, 2016. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5109839/pdf/12890_2016_Article_316.pdf. Acesso em: 28 nov. 2017.

DUROVNI, B. et al. Operational lessons drawn from pilot implementation of Xpert MTB/Rif in Brazil. **Bulletin of the World Health Organization**, Genova, v. 92, n. 8, p. 613–617, 1 ago. 2014.

FERREIRA DE ALMEIDA, D. **Tuberculose Multirresistente: A descoberta de novos fármacos**. 2014. Dissertação (Mestrado). Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

FLORIDIA, M. et al. Tuberculosis Case Finding with Combined Rapid Point-of-Care Assays (Xpert MTB/RIF and Determine TB LAM) in HIV-Positive Individuals Starting Antiretroviral Therapy in Mozambique. **Clinical infectious diseases: an**

official publication of the Infectious Diseases Society of America, Chicago, v. 65, n. 11, p. 1878–1883, 2017.

FOREMAN, T. W. et al. CD4 + T-cell-independent mechanisms suppress reactivation of latent tuberculosis in a macaque model of HIV coinfection. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Washington v. 113, n. 38, p. E5636–E5644, 2016.

FRANCO, C.; ZANETTA, D. M. T. Tuberculose em profissionais de saúde: medidas institucionais de prevenção e controle. **Arquivo de Ciências da Saúde**, São José do Rio Preto, v. 11, n. 4, p. 244–52, 2004.

GETAHUN, H. et al. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. **Lancet**, London, England, v. 369, n. 9578, p. 2042–9, 16 jun. 2007.

GETAHUN, H. et al. Development of a Standardized Screening Rule for Tuberculosis in People Living with HIV in Resource- Constrained Settings: Individual Participant Data Meta- analysis of Observational Studies. **PLoS Currents**, São Francisco, v. 8, n. 1, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3022524/pdf/pmed.1000391.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2017.

GLICKMAN, M. S.; JACOBS, W. R. Microbial pathogenesis of Mycobacterium tuberculosis: dawn of a discipline. **Cell**, Cambridge, v. 104, n. 4, p. 477–85, 23 fev. 2001.

GUPTA, A. et al. Early Mortality in Adults Initiating Antiretroviral Therapy (ART) in Low- and Middle-Income Countries (LMIC): A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS ONE**, São Francisco, v. 6, n. 12, p. e28691, 2011.

HANIFA, Y. et al. Tuberculosis among adults starting antiretroviral therapy in South Africa: the need for routine case finding. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 16, n. 9, p. 1252–1259, 1 set. 2012.

HARRIES, A. D. Paying attention to tuberculosis suspects whose sputum smears are negative [Editorial]. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 15, n. 4, p. 427–428, 1 abr. 2011.

HAVLIR, D. V. et al. Timing of Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection and Tuberculosis. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 365, n. 16, p. 1482–1491, 20 out. 2011.

HERMANS, S. M. et al. Integration of HIV and TB Services Results in Improved TB Treatment Outcomes and Earlier Prioritized ART Initiation in a Large Urban HIV Clinic in Uganda. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Hagerstown, v. 60, n. 2, p. e29–e35, 1 jun. 2012.

HOWARD, A. A.; EL-SADR, W. M. Integration of Tuberculosis and HIV Services in Sub-Saharan Africa: Lessons Learned. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 50, n. s3, p. S238–S244, 15 mai. 2010.

KAKINDA, M.; MATOVU, J. K. B.; OBUKU, E. A. A comparison of the yield of three tuberculosis screening modalities among people living with HIV: A retrospective quasi-experimental study. **BMC Public Health**, Londres, v. 16, n. 1, p. 1–7, 2016. Disponível em: <https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12889-016-3763-9>. Acesso em: 22 abr. 2017.

KANWAR, B.; FAVRE, D.; MCCUNE, J. M. Th17 and regulatory T cells: implications for AIDS pathogenesis. **Current Opinion in HIV and AIDS**, Hagerstown, v. 5, n. 2, p. 151–157, mar. 2010.

KARIM, S. S. A. et al. Timing of Initiation of Antiretroviral Drugs during Tuberculosis Therapy. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 362, n. 8, p. 697–706, 25 fev. 2010.

KHAN, F. A. et al. Performance of symptom-based tuberculosis screening among people living with HIV: not as great as hoped. **AIDS**, London, England, v. 28, n. 10, p. 1463–72, 19 jun. 2014.

KOCH, R. The etiology of tuberculosis. **The germ theory of disease**, Londres, p. 109–115, 1882.

KRANZER, K. et al. The benefits to communities and individuals of screening for active tuberculosis disease: a systematic review [State of the art series. Case finding/screening. Number 2 in the series]. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 17, n. 4, p. 432–446, 2013.

KUFA, T. et al. Undiagnosed tuberculosis among HIV clinic attendees: Association with antiretroviral therapy and implications for intensified case finding, isoniazid preventive therapy, and infection control. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Hagerstown, v. 60, n. 2, p. 22–28, 2012.

KWAN, C. K.; ERNST, J. D. HIV and Tuberculosis: a Deadly Human Syndemic. *Clinical Microbiology Reviews*. **Clinical microbiology reviews**, Washington, v. 24, n. 2, p. 351–376, 1 abr. 2011.

LAWN, S. D. et al. Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. **AIDS**, Londres, v. 22, n. 15, p. 1897–1908, 1 out. 2008.

LAWN, S. D. et al. Tuberculosis during the first year of antiretroviral therapy in a South African cohort using an intensive pretreatment screening strategy. **AIDS**, Londres, June, v. 1, n. 249, p. 1323–1328, 2010.

LAWN, S. D. et al. Potential utility of empirical tuberculosis treatment for HIV-infected patients with advanced immunodeficiency in high TB-HIV burden settings. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 15, n. 3, p. 287–295, 2011a.

LAWN, S. D. et al. Delays in starting antiretroviral therapy in patients with HIV-associated tuberculosis accessing non-integrated clinical services in a South African township. **BMC Infectious Diseases**, Londres, v. 11, n. 1, p. 258, 30 dez. 2011b.

LIMA, T. M. et al. Teste rápido molecular GeneXpert MTB/RIF para diagnóstico da tuberculose GeneXpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Ananindeua, v. 8, n. 217, p. 67–78, 2017.

LINGUISSI, L. S. G. et al. Prevalence of national treatment algorithm defined smear positive pulmonary tuberculosis in HIV positive patients in Brazzaville, Republic of Congo. **BMC research notes**, Londres, v. 7, p. 578, 28 ago. 2014.

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

LÖNNROTH, K. et al. Systematic screening for active tuberculosis: rationale, definitions and key considerations [State of the art series. Active case finding/screening. Number 1 in the series]. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 17, n. 3, p. 289–298, 1 mar. 2013.

MACPHERSON, P. et al. Risk factors for mortality in smear-negative tuberculosis suspects: a cohort study in Harare, Zimbabwe. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 15, n. 10, p. 1390–1396, 1 out. 2011.

MANOSUTHI, W. et al. Survival Rate and Risk Factors of Mortality Among HIV/Tuberculosis-Coinfected Patients With and Without Antiretroviral Therapy. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Hagerstown, v. 43, n. 1, p. 42–46, set. 2006.

MARCY, O. et al. Causes and Determinants of Mortality in HIV-Infected Adults With Tuberculosis: An Analysis From the CAMELIA ANRS 1295-CIPRA KH001 Randomized Trial. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, Chicago, v. 59, n. 3, p. 435–445, 1 ago. 2014.

MENBERU, M. A. Performance of the WHO 2011 TB Symptom Screening Algorithm for Pulmonary TB Diagnosis among HIV-Infected Patients in Gondar University Referral Hospital, Ethiopia. **International Journal of Microbiology**, Cairo, v. 2016, 2016.

MENDES, R.; BARBOSA, R. Nutritional assessment in patients infected with Human. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 16, n. 4, p. 461–470, 2003.

MFINANGA, S. G. et al. The magnitude and factors associated with delays in management of smear positive tuberculosis in Dar es Salaam, Tanzania. **BMC health services research**, Londres, v. 8, p. 158, 27 jul. 2008.

MOCROFT, A. et al. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. EuroSIDA study group. **AIDS**, London, England, v. 13, n. 8, p. 943–50, 28 maio 1999.

MODI, S. et al. Performance of clinical screening algorithms for tuberculosis intensified case finding among people living with HIV in Western Kenya. **PLoS ONE**, São Francisco, v. 11, n. 12, p. 1–14, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5147932/pdf/pone.0167685.pdf>. Acesso em: 16 out. 2017.

MOTA, L. M. H. et al. Orientações preliminares da Sociedade Brasileira de Reumatologia para avaliação e tratamento da tuberculose infecção latente em pacientes com artrite reumatoide na indisponibilidade do teste tuberculínico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, Rio de Janeiro, v. 55, n. 4, p. 390–393, 2015.

MTEI, L. et al. High Rates of Clinical and Subclinical Tuberculosis among HIV-Infected Ambulatory Subjects in Tanzania. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, Chicago, v. 40, n. 10, p. 1500–1507, 2005.

MWACHARI, C. et al. Chronic diarrhoea among HIV-infected adult patients in Nairobi, Kenya. **Journal of Infection**, Londres, v. 37, n. 1, p. 48–53, 1998.

NAIDOO, K. et al. The Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome After Antiretroviral Therapy Initiation in Patients With Tuberculosis: Findings From the SAPIt Trial. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 157, n. 5, p. 313, 4 set. 2012.

NASCIMENTO, D. R. A doença e o poder público ou o poder das doenças. **Revista de História Regional**, Ponta Grossa, p. 173–186, 1997.

NUERMBERGER, E.; BISHAI, W. R.; GROSSET, J. H. Latent tuberculosis infection. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 25, n. 3, p. 317–336, 2004.

OKOYE, A. A.; PICKER, L. J. CD4 + T cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. **Immunological reviews**, Copenhagen, v. 254, n. 1, p. 54–64, 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **A guide to monitoring and evaluation for collaborative TB/HIV activities**. Genova: OMS, 2015c. Disponível em: www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/inde. Acessado em: 16 fev. 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Automated Real-time Nucleic Acid Amplification Technology for Rapid and Simultaneous Detection of Tuberculosis and Rifampicin Resistance: Xpert MTB/RIF System**. Genova: OMS, 2011b. Disponível em:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44586/1/9789241501545_eng.pdf. Acesso em: 7 fev. 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Global Tuberculosis Control**, Genova: OMS, 2011a. Disponível em: http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html. Acesso em: 14 nov. 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Global tuberculosis report**. Genova: OMS, 2016. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 25 out. 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Global tuberculosis report 2017**. Genova: OMS, 2017. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Acesso em: 14 nov. 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **HIV**. Genova: OMS, 2018. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/en/>. Acesso em: 14 fev. 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings**. Genova: OMS, 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations**. Genova: OMS, 2015b. Disponível em: <http://www.who.int/tb/tbscreening/en/>. Acesso em: 16 fev. 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **The end TB strategy**. Genova: OMS, 2015a. Disponível em: http://www.who.int/tb/End_TB_brochure.pdf. Acesso em: 16 fev. 2018a.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes**. Genova: OMS, 2012. Disponível em: http://www.who.int/tb/features_archive/new_treatment_guidelines_may2010/en/. Acesso em: 16 fev. 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **WHO policy on collaborative TB/HIV activities Guidelines for national programmes and other stakeholders**. Genova: OMS, 2013. Disponível em:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44789/1/9789241503006_eng.pdf?ua=1&ua=1. Acesso em: 7 fev. 2018.

PADMAPRIYADARSINI, C. et al. Evaluation of a Diagnostic Algorithm for Sputum Smear–Negative Pulmonary Tuberculosis in HIV-Infected Adults. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Hagerstown, v. 63, n. 3, p. 331–338, 1 jul. 2013.

PARSONS, L. M. et al. Laboratory Diagnosis of Tuberculosis in Resource-Poor Countries: Challenges and Opportunities. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 24, n. 2, p. 314–350, 1 abr. 2011.

PEREIRA, M. et al. Pacientes vivendo com HIV/AIDS e coinfeção tuberculose: dificuldades associadas à adesão ou ao abandono do tratamento. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, Porto Alegre, v. 33, n. 2, p. 139–145, 2012.

PFYFFER, G. E. et al. Comparison of the Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) with radiometric and solid culture for recovery of acid-fast bacilli. **Journal of clinical microbiology**, Washington, v. 35, n. 2, p. 364–8, fev. 1997.

PINHEIRO, S. A. G. **Tuberculose, representação e preconceito: breve estudo da história da tuberculose em São José dos Campos/SP (1900-1940)**. Monografia (Graduação – Programa de Graduação em História). Universidade do Vale do Paraíba, São Jose dos Campos, 2016.

PITCHENIK, A. E.; RUBINSON, H. A. The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS. **The American review of respiratory disease**, New York, v. 131, n. 3 PG-393–6, p. 393–396, 1985.

POZNIAK, A. L. et al. Clinical and chest radiographic features of tuberculosis associated with human immunodeficiency virus in Zimbabwe. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 152, n. 5 I, p. 1558–1561, 1995.

RAJA, A. Immunology of tuberculosis. **Indian journal of medical research and pharmaceutical sciences**, Indore, v. 120, n. 4, p. 213–232, 2004.

RANGAKA, M. X. et al. Effect of antiretroviral therapy on the diagnostic accuracy of symptom screening for intensified tuberculosis case finding in a South African

HIV clinic. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, Chicago, v. 55, n. 12, p. 1698–1706, 2012.

RAVIMOHAN, S. et al. Early immunologic failure is associated with early mortality among advanced HIV-infected adults initiating antiretroviral therapy with active tuberculosis. **The Journal of infectious diseases**, Chicago, v. 208, n. 11, p. 1784–93, 1 dez. 2013.

RAVIMOHAN, S. et al. Immunological profiling of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and non-immune reconstitution inflammatory syndrome death in HIV-infected adults with pulmonary tuberculosis starting antiretroviral therapy: a prospective obse. **The Lancet. Infectious diseases**, New York, v. 15, n. 4, p. 429–38, 2015.

REID, M. J.; SHAH, N. S. Approaches to tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV in resource-limited settings. **The Lancet. Infectious Diseases**, New York, v. 9, n. 3, p. 173–184, 2009.

RIOU, C. et al. Selective reduction of IFN- γ single positive mycobacteria-specific CD4+ T cells in HIV-1 infected individuals with latent tuberculosis infection. **Tuberculosis**, New York, v. 101, p. 25–30, 2016.

RUFFINO-NETTO, A. Tuberculose: a calamidade negligenciada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 1, p. 51–58, 2002.

SAAVEDRA, A. et al. Causes of death and factors associated with early mortality of HIV-infected adults admitted to Korle-Bu teaching hospital. **The Pan African Medical Journal**, Kampala, v. 27, p. 1–7, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5554638/pdf/PAMJ-27-48.pdf>. Acesso em 22 mar. 2018.

SANGUANWONGSE, N. et al. Antiretroviral Therapy for Hiv-infected Tuberculosis Patients Saves Lives but Needs to Be Used More Frequently in Thailand. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Hagerstown, v. 48, n. 2, p. 181–189, 1 jun. 2008.

SANTOS, A. F. S.; DE LIMA, A. F. Tuberculose Pulmonar E a Formação Do Granuloma: Uma Revisão De Literatura. **Cadernos De Graduação**, Recife, v. 4, p. 111–124, 2017.

SHARMA, S. K.; MOHANAN, S.; SHARMA, A. Relevance of Latent TB Infection in Areas of High TB Prevalence. **Chest**, Chicago, v. 142, n. 3, p. 761–773, set. 2012.

SHARMA, S. K. et al. Evaluating the diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF assay in pulmonary tuberculosis. **PLoS ONE**, Londres, v. 10, n. 10, p. 1–9, 2015.

Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4619889/pdf/pone.0141011.pdf>.

Acesso em: 14 set. 2017.

SILVA, D. M. et al. Avaliação de desempenho de Serviços da Atenção Básica para o tratamento da tuberculose. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, 48(6):1044-53, 2014.

SONNENBERG, P. et al. How Soon after Infection with HIV Does the Risk of Tuberculosis Start to Increase? A Retrospective Cohort Study in South African Gold Miners. **Journal Infection Disease**, Chicago, v. 191, p. 7–12, 2005.

STEINGART, K. R. et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. **The Cochrane database of systematic reviews**, Oxford, n. 1, p. CD009593, 21 jan. 2014.

SWAMINATHAN, S. et al. Unrecognised tuberculosis in HIV-infected patients: Sputum culture is a useful tool. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 8, n. 7, p. 896–898, 2004.

SWINDELLS, S. et al. Screening for pulmonary tuberculosis in HIV-infected individuals: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5253. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 17, n. 4, p. 532–539, 1 abr. 2013.

THE WORLD BANK. **Incidence of tuberculosis (per 100.000 people)**. 2018. Disponível em: <https://data.worldbank.org/indicator/SH.TBS.INCD?view=chart>. Acessado em: 30 jun 2019.

TRAJMAN, A. et al. Impact on Patients' Treatment Outcomes of XpertMTB/RIF Implementation for the Diagnosis of Tuberculosis: Follow-Up of a Stepped-Wedge Randomized Clinical Trial. **PLoS One**, Londres, v. 10, n. 4, p. e0123252, 27 abr. 2015. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4411054/pdf/pone.0123252.pdf>.

Acesso em: 12 out. 2017.

UJVARI, S. C. **A História e Suas Epidemias**. 2. ed. 2003.

UNAIDS. **Vivendo com HIV mas morrendo de tuberculose**. Disponível em: <http://unaid.org.br/2017/11/vivendo-com-hiv-mas-morrendo-de-tuberculose/#more-7621>. Acesso em: 8 nov. 2017.

UPLEKAR, M. et al. Programmatic approaches to screening for active tuberculosis [State of the art series. Active case finding/screening. Number 6 in the series]. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 17, n. 10, p. 1248–1256, 1 out. 2013.

VELASCO, M. et al. Effect of Simultaneous Use of Highly Active Antiretroviral Therapy on Survival of HIV Patients With Tuberculosis. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Hagerstown, v. 50, n. 2, p. 148–152, 1 fev. 2009.

WEYER, K. et al. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF. **European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 42, n. 1, p. 252–271, jul. 2013.

ZENNER, D. et al. Active case finding for tuberculosis among high-risk groups in low-incidence countries [State of the art series. Case finding/screening. Number 3 in the series]. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 17, n. 5, p. 573–582, 1 maio 2013.

ZUMLA, A. et al. Drug-Resistant Tuberculosis—Current Dilemmas, Unanswered Questions, Challenges, and Priority Needs. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 205, n. suppl_2, p. S228–S240, 15 maio 2012.

ZUMLA, A. et al. The WHO 2014 Global tuberculosis report—further to go. **The Lancet. Global Health**, Londres, v. 3, n. 1, p. e10–e12, jan. 2015.

APÊNCIDE A – TERMO DE CONSENTIMENTO



Ministério da Saúde

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome da Pesquisa: **IMPACTO NA DETECÇÃO PRECOCE, CURA DA TUBERCULOSE E CUSTO-EFETIVIDADE DA IMPLANTAÇÃO DE TRIAGEM DA TUBERCULOSE EM PESSOAS VIVENDO COM HIV A PARTIR DA 1ª CONSULTA AO SERVIÇO DE REFERÊNCIA PARA HIV/AIDS.**

Coordenadora do Projeto: Profa. Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque
 Endereço: Av. 17 de agosto, 1820 – apto. 301 – Casa Forte, Recife-PE. CEP: 52061-540.
 Assistente de Coordenação do Projeto: Dra. Magda Maruza Melo de Barros Oliveira
 Endereço: Estrada Real do Poço, nº 373, Poço da Panela. Recife/PE. CEP: 52.061.200

Prezado Sr (a).

O senhor (a) está sendo convidado a participar de um estudo que estamos fazendo neste hospital. Antes de o (a) senhor (a) decidir se quer participar é importante entender porque a pesquisa está sendo feita e o que cada pessoa que participar irá fazer. Por favor, leia com calma e atenção as informações que estamos dando sobre o estudo.

É importante investigar a presença da tuberculose em pessoas que vivem com o HIV porque várias pesquisas mostram que a tuberculose é a principal causa de morte em pessoas que tem o vírus da Aids. Isso acontece porque é difícil diagnosticar a tuberculose pulmonar em pessoas com HIV, porque em geral o exame de escarro é negativo. Por conta disso, estamos realizando uma investigação para tuberculose já na primeira consulta ambulatorial da pessoa que vive com o HIV, atendida no Hospital Correia Picanço. Queremos saber se uma investigação padronizada, isto é, perguntando a todos os pacientes se eles sentem alguns dos sintomas característicos da tuberculose e solicitando os exames rotineiros para o diagnóstico da doença permitiria que o tratamento da tuberculose fosse iniciado mais cedo para aqueles que preenchem os critérios para diagnóstico da doença, tanto para os que têm exame de escarro positivo, quanto para quem têm exame de escarro negativo.

Queremos saber se iniciar o tratamento com remédios para tuberculose mais cedo para aqueles que apresentam sintomas da doença aumenta a chance dessas pessoas se curarem da tuberculose e viverem por mais tempo. Para que este ambulatório de 1ª consulta seja instalado no Hospital Correia Picanço e em outros serviços de referência para o HIV/Aids os gestores do Sistema Único de Saúde (SUS) precisam saber se ele é uma alternativa custo efetiva. Ou seja, se os custos para a implantação do ambulatório justificam os benefícios clínicos gerados para os pacientes, como por exemplo, a cura da tuberculose e melhoria na sobrevida.



Centro de Pesquisas
AGGEU MAGALHÃES



Ministério da Saúde

O senhor (a) não é obrigado a participar, mas, como esta é sua primeira visita ao Hospital Correia Picanço, o (a) estamos convidando. Para fazer parte desse estudo é preciso responder algumas perguntas sobre as suas condições de vida (profissão, renda familiar e escolaridade), seus hábitos de vida (uso de bebidas alcoólicas, drogas ou se fuma) e sobre alguns sintomas que o senhor (a) apresenta. Suas respostas serão anotadas em um questionário. Vamos também perguntar sobre resultados de exames e remédios que o senhor (a) tomou ou está tomando.

Muitas vezes os pacientes que tem o vírus da aids apresentam a tuberculose pulmonar de forma diferente daqueles que não têm o vírus. Isto causa dificuldade em se encontrar o bacilo da tuberculose através dos exames costumeiros, como por exemplo, o exame de escarro. Assim precisamos coletar o escarro para fazer outros exames como a cultura para o bacilo da tuberculose e o teste para ver quais remédios devemos usar para lhe tratar.

Como ainda não sabemos se essa nova forma de investigar a tuberculose é melhor do que aquela que já é feita de rotina no Hospital Correia Picanço, iremos comparar o resultado do tratamento da tuberculose nesse novo ambulatório com o resultado observado em pessoas atendidas do jeito que já é a rotina do hospital. Assim, esperamos ver qual é a melhor forma de atendimento. Para termos certeza de que as pessoas que farão parte dos dois grupos sejam semelhantes, em relação à idade, sexo, hábitos de vida e características clínicas, os pacientes serão colocados em um grupo ou outro por sorteio.

A tuberculose é uma doença que já tem remédio há muito tempo, mas muita gente continua adoecendo. Esse estudo poderá ajudar muitas pessoas que vivem com o HIV e estão com tuberculose, mas não sabem. Se encontrarmos alguém com tuberculose o tratamento será iniciado o mais rápido possível, para que a pessoa seja curada e não passe o germe para outras pessoas.

Além disso, o Sr (a) pode saber o resultado de todos os seus exames. Esses resultados só serão entregues para o Senhor (a) e as pessoas que estão lhe tratando. Se o Senhor (a) concordar, pedimos que assine este papel dizendo que entendeu as explicações e que está concordando em participar.

Se o Sr (a) não quiser participar, isso não vai mudar o seu atendimento no Hospital Correia Picanço, e os exames que o seu médico solicitar serão realizados do mesmo jeito.

Eu, _____ RGn° _____

abaixo assinado, tendo recebido as informações acima, e ciente dos meus direitos abaixo relacionados, concordo em participar.

- 1 - A garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa.
- 2 - A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo sem que isso traga prejuízo à continuação dos meus cuidados e tratamento.



Centro de Pesquisas
AGGEU MAGALHÃES



Ministério da Saúde

3 - A segurança de que não serei identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a minha privacidade.

4 - O compromisso de me proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade de continuar participando.

Tenho ciência do exposto acima e concordo em participar deste estudo.

Recife, _____ de _____ de 20 ____

Assinatura do paciente ou do responsável: _____

1ª testemunha: _____

2ª testemunha: _____

Coordenador: _____

III - AUDIT - Teste para Identificação de Problemas Relacionados ao Uso de Álcool - Validade para o Brasil				
Orientação para o início da entrevista: "Agora vou fazer algumas perguntas sobre seu consumo de álcool ao longo dos últimos 12 meses"				
37 - Com que frequência você consome bebidas alcoólicas? 1 - Nunca (valor 0) (vá para a questão 48) 2 - Uma ou menos de uma vez por mês (valor 1) <input type="checkbox"/> 3 - De 2 a 4 vezes por mês (valor 2) 4 - De 2 a 3 vezes por semana (valor 3) 5 - 4 ou mais vezes por semana (valor 4)		38 - Quantas doses de bebida alcoólica você consome num dia típico quando você está bebendo? (por dose entenda-se uma garrafa de cerveja, uma taça de vinho, ...) 1 - Nenhuma (valor 0) <input type="checkbox"/> 2 - 1 ou 2 (valor 1) 3 - 3 ou 4 (valor 2) 4 - 5 ou 6 (valor 3) 5 - 7 a 9 (valor 4) 6 - 10 ou mais (valor 5)		
39 - Com que frequência você consome seis ou mais doses de uma vez? 1 - Nunca (valor 0) 2 - Menos do que uma vez ao mês (valor 1) 3 - Mensalmente (valor 2) 4 - Semanalmente (valor 3) <input type="checkbox"/> 5 - Todos ou quase todos os dias (valor 4) Se a soma das questões 37 e 38 for 0, avance para a questão 48		40 - Quantas vezes ao longo dos últimos 12 meses você achou que não conseguiria parar de beber uma vez tendo começado? 1 - Nunca (valor 0) 2 - Menos do que uma vez ao mês (valor 1) <input type="checkbox"/> 3 - Mensalmente (valor 2) 4 - Semanalmente (valor 3) 5 - Todos ou quase todos os dias (valor 4)		
41 - Quantas vezes ao longo dos últimos 12 meses você, por causa do álcool, não conseguiu fazer o que era esperado de você? 1 - Nunca (valor 0) 2 - Menos do que uma vez ao mês (valor 1) <input type="checkbox"/> 3 - Mensalmente (valor 2) 4 - Semanalmente (valor 3) 5 - Todos ou quase todos os dias (valor 4)		42 - Quantas vezes ao longo dos últimos 12 meses você precisou beber pela manhã para poder se sentir bem ao longo do dia após ter bebido bastante no dia anterior? 1 - Nunca (valor 0) <input type="checkbox"/> 2 - Menos do que uma vez ao mês (valor 1) 3 - Mensalmente (valor 2) 4 - Semanalmente (valor 3) 5 - Todos os quase todos os dias (valor 4)		
43 - Quantas vezes ao longo dos últimos 12 meses você se sentiu culpado ou com remorso depois de ter bebido? 1 - Nunca (valor 0) <input type="checkbox"/> 2 - Menos do que uma vez ao mês (valor 1) 3 - Mensalmente (valor 2) 4 - Semanalmente (valor 3) 5 - Todos ou quase todos os dias (valor 4)		44 - Quantas vezes ao longo dos últimos 12 meses você foi incapaz de lembrar o que aconteceu devido a bebida? 1 - Nunca (valor 0) <input type="checkbox"/> 2 - Menos do que uma vez ao mês (valor 1) 3 - Mensalmente (valor 2) 4 - Semanalmente (valor 3) 5 - Todos ou quase todos os dias (valor 4)		
45 - Você já foi criticado pelo resultado das suas bebedeiras? 1 - Não (valor 0) <input type="checkbox"/> 2 - Menos que uma vez ao mês (valor 1) 3 - Mensalmente (valor 2) 4 - Semanalmente (valor 3) 5 - Todos ou quase todos os dias (valor 4)		46 - Algum parente, amigo ou médico já se preocupou com o fato de você beber ou sugeriu que você parasse? 1 - Não (valor 0) <input type="checkbox"/> 2 - Menos do que uma vez ao mês (valor 1) 3 - Mensalmente (valor 2) 4 - Semanalmente (valor 3) 5 - Todos ou quase todos os dias (valor 4)		
47 - Resultado da soma do AUDIT (Preenchido pelo coordenador de campo) Classificação (WHO, 2001): 1 - Consumo de baixo risco (0-7) <input type="checkbox"/> 2 - Uso de risco (8-15) 3 - Uso nocivo (16-19) 4 - Provável dependência (20 ou mais)				
IV - HÁBITOS DE VIDA - Tabagismo				
48 - Você fuma cigarros atualmente? 1 - Sim 2 - Nunca fumei (vai para questão 59) <input type="checkbox"/> 3 - Fumei mas parei 4 - Não informado	49 - Quantos cigarros você fuma ou fumava por dia? 88 - Não sabe informar 99 - Não se aplica	50 - Com que idade começou a fumar? 88 - Não sabe informar 99 - Não se aplica	51 - Por quanto tempo você fuma (ou fumou)? 88 - Não sabe 99 - Não se aplica	51.1 - Por quanto tempo você fuma (ou fumou)? 1. Dias <input type="checkbox"/> 2. Meses _____ 3. Anos _____ 8. Não sabe informar 9 - Não se aplica Preenchida pelo coordenador de campo

Questões 52 a 58 são apenas para os FUMANTES responderem				
v. Questionário de Tolerância Fagerström Tabagismo				
52 - Quanto tempo após acordar você fuma seu primeiro cigarro? 1 - Após 60 minutos (valor 0) <input type="checkbox"/> 2 - De 31 a 60 minutos (valor 1) 3 - Entre 6 e 30 minutos (valor 2) 4 - Dentro de 5 minutos (valor 3)	53 - Você acha difícil não fumar em locais onde o fumo é proibido (como igrejas, bibliotecas, etc.)? 1 - Não (valor 0) <input type="checkbox"/> 2 - Sim (valor 1)	54 - Qual o cigarro do dia que traz mais satisfação (ou que mais detestaria deixar de fumar)? 1 - O primeiro da manhã (valor 1) <input type="checkbox"/> 2 - Outros (valor 0)	55 - Quantos cigarros você fuma por dia? 1 - 10 ou menos (valor 0) <input type="checkbox"/> 2 - 11 a 20 (valor 1) 3 - 21 a 30 (valor 2) 4 - 31 ou mais (valor 3)	
56 - Você fuma mais frequentemente pela manhã (ou nas primeiras horas do dia) que no resto do dia? 1 - Não (valor 0) <input type="checkbox"/> 2 - Sim (valor 1)	57 - Você fuma mesmo quando está doente que precisa ficar de cama a maior parte do tempo? 1 - Não (valor 0) <input type="checkbox"/> 2 - Sim (valor 1)	58 - Resultado da soma de Fagerström (Preenchido pelo coordenador de campo) Categorização: 1 - Muito baixo (0-2) 4 - Elevado (6-7) <input type="checkbox"/> 2 - Baixo (3-4) 5 - Muito elevado (8-10) 3 - Médio (5)		
VI - USO DE OUTRAS SUBSTÂNCIAS				
59 - Você já experimentou MACONHA 1 - Nunca usei <input type="checkbox"/> 2 - Usei alguma vez na vida, mas não usei no último ano <input type="checkbox"/> 3 - Não usei no último ano <input type="checkbox"/> 4 - Usei no último ano <input type="checkbox"/> 8 - Não sabe informar	60 - Você já experimentou COCAÍNA 1 - Nunca usei <input type="checkbox"/> 2 - Usei alguma vez na vida, mas não usei no último ano <input type="checkbox"/> 3 - Não usei no último ano <input type="checkbox"/> 4 - Usei no último ano <input type="checkbox"/> 8 - Não sabe informar	61 - Você já experimentou CRACK 1 - Nunca usei (pipei) <input type="checkbox"/> 2 - Usei alguma vez na vida, mas não usei no último ano <input type="checkbox"/> 3 - Não usei no último ano <input type="checkbox"/> 4 - Usei no último ano <input type="checkbox"/> 8 - Não sabe informar	62 - Você já experimentou COLA 1 - Nunca usei <input type="checkbox"/> 2 - Usei alguma vez na vida, mas não usei no último ano <input type="checkbox"/> 3 - Não usei no último ano <input type="checkbox"/> 4 - Usei no último ano <input type="checkbox"/> 8 - Não sabe informar	
VII - ANTECEDENTES PESSOAIS				
63 - Qual o método diagnóstico para detectar a infecção pelo HIV? 1 - ELISA <input type="checkbox"/> 2 - Teste rápido 3 - Imunofluorescência indireta para o HIV 4 - Western blot	64 - Qual a data de realização do teste diagnóstico? _____/_____/_____ 8 - Não sabe informar <input type="checkbox"/> 9 - Não sabe informar	65 - Como você acha que se infectou com o vírus da Aids (HIV)? 1 - Hemofílico <input type="checkbox"/> 2 - Transfusão de sangue 3 - Uso de drogas injetáveis 4 - Relações heterossexuais 5 - Relações homossexuais 6 - Relações bissexuais 7 - Outra 88 - Não sabe		
66 - Você sabe há quanto tempo é portador do vírus da Aids (HIV)? _____ 88 - Não sabe	66.1 - Você sabe há quanto tempo é portador do vírus da Aids (HIV)? 1. Dias _____ 2. Meses _____ 3. Anos _____ 8. Não sabe informar <input type="checkbox"/> Preenchida pelo coordenador de campo	67 - Em qual das categorias sexuais você se classificaria? 1 - Heterossexual <input type="checkbox"/> 2 - Homossexual <input type="checkbox"/> 3 - Bissexual <input type="checkbox"/> 4 - Travesti <input type="checkbox"/> 5 - Transexual/transgênero <input type="checkbox"/> 6 - Outro _____ 8 - Não sabe	68 - Com quantos parceiros fixos você teve relação sexual nos últimos 12 meses? _____ 88 - Não sabe	68.1 - Com quantos parceiros fixos você teve relação sexual nos últimos 12 meses? 1 - Resposta em números _____ 2 - Não tem parceiros fixos <input type="checkbox"/> 8 - Não sabe informar <input type="checkbox"/> Preenchida pelo coordenador de campo
69 - Com quantos parceiros eventuais/causais você teve relação sexual nos últimos 12 meses? _____ 88 - Não sabe	69.1 - Com quantos parceiros eventuais/causais você teve relação sexual nos últimos 12 meses? 1 - Resposta em números _____ 2 - Não tem parceiros eventuais <input type="checkbox"/> 8 - Não sabe informar <input type="checkbox"/> Preenchida pelo coordenador de campo	70 - Algum de seus parceiros é HIV positivo? 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/> 8 - Não sabe informar <input type="checkbox"/> 9 - Não se aplica	71 - Seus parceiros sabem que você tem HIV/Aids? 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/> 8 - Não sabe informar <input type="checkbox"/> 9 - Não se aplica	72 - Você toma algum medicamento (coquetel) para tratar o HIV/Aids? 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não (vai para a questão 76) 8 - Não sabe informar (vai para a questão 76) <input type="checkbox"/>
73 - Qual o esquema? _____ _____ 8 - Não sabe informar <input type="checkbox"/> 9 - Não se aplica	74 - A quanto tempo você toma esses medicamentos? _____ 8 - Não sabe informar <input type="checkbox"/> 9 - Não se aplica	74.1 - A quanto tempo você toma esses medicamentos? 1. Dias _____ 2. Meses _____ 3. Anos _____ 8. Não sabe informar <input type="checkbox"/> 9 - Não se aplica <input type="checkbox"/> Preenchida pelo coordenador de campo	75 - Esse é o primeiro esquema do coquetel que você usa? 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/> 8 - Não sabe informar <input type="checkbox"/> 9 - Não se aplica	

VIII - ANTECEDENTES PESSOAIS			
76 - Você já foi internado após diagnóstico do HIV? 1 - Sim 2 - Não (vai para a questão 78) 8 - Não sabe informar	<input type="checkbox"/>	77 - Há quanto tempo esteve internado pela última vez? 8 - Não sabe 9 - Não se aplica	77.1 - Há quanto tempo esteve internado pela última vez? 1. Dias 2. Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica
Preenchido pelo coordenador de campo			
78 - Você foi informado por profissional de saúde que tem diabetes mellitus (açúcar no sangue)? 1 - Sim 2 - Não (vai para a questão 81) 8 - Não sabe informar (vai para a questão 80)	<input type="checkbox"/>	79 - Há quanto tempo você soube que tem diabetes mellitus? 88 - Não sabe informar 99 - Não se aplica	80 - Você faz uso de alguma medicação para diabetes? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica 79.1 - Qual o nome da medicação? _____
81 - Você foi informado por algum profissional de saúde que tem Câncer ou linfoma 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar	<input type="checkbox"/>	82 - Você foi informado por algum profissional de saúde que tem Doença crônica do fígado ou cirrose 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar	83 - Você foi informado por algum profissional de saúde que tem insuficiência renal crônica 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar
IX - ANTECEDENTES TUBERCULOSE			
84 - Você conhece alguém com tuberculose? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 87) 8 - Não sabe informar (vai para questão 87)	<input type="checkbox"/>	85 - Quando esta pessoa esteve doente? 88 - Não sabe 99 - Não se aplica	85.1 - Quando esta pessoa esteve doente? 1. Dias 2. Meses 3. Anos 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica
Preenchida pelo coordenador de campo			
87 - Você já realizou teste para tuberculose no braço (teste de Mantoux)? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 89) 8 - Não sabe informar (vai para questão 89)	<input type="checkbox"/>	88 - Se sim, você sabe informar o resultado? 1 - Positivo 2 - Negativo 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	89 - O seu médico alguma vez passou remédio para PREVENIR a tuberculose? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 91) 8 - Não sabe informar (vai para questão 91)
90 - Você tomou o remédio durante todo o tempo que o médico disse para tomar? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	<input type="checkbox"/>	91 - Você já TRATOU para tuberculose alguma vez na sua vida? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 96) 8 - Não sabe informar (vai para a questão 96)	92 - Quantas vezes você tratou tuberculose? 88 - Não sabe informar 99 - Não se aplica
93 - Há quanto tempo você teve a doença? 88 - Não sabe informar 99 - Não se aplica	93.1 - Há quanto tempo você teve a doença? 1. Dias 2. Meses 3. Anos 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	94 - Você tomou os remédios para tratar a tuberculose durante o período que o médico disse para o sr(a) tomar? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	95 - Você estava/está em tratamento para a tuberculose nos últimos 3 meses? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica
X - DADOS ANTROPOMÉTRICOS			
96 - Peso	97 - Altura	98 - Pressão Arterial Inicial	
98x - Circunferência da cintura _____			

XI - INCLUSÃO NA PESQUISA	
99 - O paciente está apto para ser incluído na pesquisa? 1 - Sim 2 - Não <input type="checkbox"/>	100 - Se não, qual o motivo? 1 - Em uso de TARV a mais de um mês <input type="checkbox"/> 2 - Em tratamento para tuberculose, ou cura a menos de um mês 3 - Não concordou em participar 4 - Outros _____
101 - Randomização: 0 - Rotina <input type="checkbox"/> 1 - Intervenção + Xpert	
102 - Data da Primeira Consulta: _____/_____/_____	103 - Médico da Primeira Consulta: _____
104 - Desfecho: 1 - Vivo <input type="checkbox"/> 2 - Abandono 3 - Óbito por TB 4 - Óbito por outras causas 5 - Transferência	

APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO DE TRIAGEM PARA O GRUPO DE INTERVENÇÃO

I - SINTOMAS DA TRIAGEM DE TUBERCULOSE IDENTIFICAÇÃO		
01 - Número da Pesquisa	02 - Nome	
03 - Número do prontuário	04 - Data da Entrevista ____/____/____	05 - Randomização 0 - Rotina 1 - Intervenção + Xpert <input type="checkbox"/>

II - SINTOMAS DA TRIAGEM DE TUBERCULOSE			
06 - Você está tendo tosse? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 10) 4 - Sem Informação 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica <input type="checkbox"/>	07 - Há quanto tempo você está tossindo? 1 - Dias 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica <input type="checkbox"/>	08 - Sua tosse tem catarro? 1 - Sim 2 - Não 4 - Sem Informação 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica <input type="checkbox"/>	09 - Seu catarro tem sangue? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica <input type="checkbox"/>
10 - Você está tendo febre? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 12) 4 - Sem Informação 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica <input type="checkbox"/>	11 - Há quanto tempo Você está tendo febre? 1 - Dias 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica <input type="checkbox"/>	12 - Você sua enquanto está dormindo a ponto de molhar suas roupas? 1 - Sim 2 - Não 4 - Sem Informação 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica <input type="checkbox"/>	13 - Há quanto tempo Você está suando? 1 - Dias 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica <input type="checkbox"/>
14 - Você está perdendo peso? 1 - Sim 2 - Não (vá para questão 17) <input type="checkbox"/> 4 - Sem Informação 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	15 - Há quanto tempo você está perdendo peso? 1 - Dias 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica <input type="checkbox"/>	16 - Quantos quilos você perdeu? _____, _____ Kg 888,8 - Não sabe informar 999,9 - Não se aplica	

III - SINTOMAS COMPLEMENTARES DA TUBERCULOSE		
17 - Você está sentindo falta de ar? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 19) <input type="checkbox"/> 4 - Sem Informação 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	18 - Há quanto tempo você está sentindo falta de ar? 1 - Dias 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica <input type="checkbox"/>	19 - Você está sentindo fraqueza? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 21) <input type="checkbox"/> 4 - Sem Informação 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica
20 - Há quanto tempo você está sentindo fraqueza? 1 - Dias 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica <input type="checkbox"/>	21 - Você está sentindo dor no peito ou nas costas? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 23) <input type="checkbox"/> 4 - Sem Informação 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	22 - Há quanto tempo você está sentindo dor no peito ou nas costas? 1 - Dias 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica <input type="checkbox"/>
23 - Você tem algum caroço no corpo? 1 - Sim 2 - Não (vai para a questão 25) <input type="checkbox"/> 4 - Sem Informação	24 - Qual a localização do caroço? _____	
25 - Apresenta outros sintomas gerais? 1 - Sim 2 - Não (vai para a questão 27) <input type="checkbox"/> 4 - Sem Informação	26 - Qual(is): _____	

IV - SUSPEITA DE TUBERCULOSE	
27 - Triagem Positiva (suspeita de tuberculose): 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não	28 - Data (Acabou) _____/_____/_____

V - DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE		
29 - Diagnóstico de Tuberculose durante o seguimento? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 37) <input type="checkbox"/> 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	30 - Data do diagnóstico da tuberculose _____/_____/_____	31 - Data do início do tratamento da tuberculose _____/_____/_____
32 - Tipo de Tuberculose 1 - Pulmonar 2 - Extrapulmonar 3 - Pulmonar + extrapulmonar 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica <input type="checkbox"/>	33 - Localização da tuberculose extrapulmonar _____	34 - Tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de TB: 1 - ≤ 1 mês 2 - De 1 a 3 meses 3 - ≥ 3 meses 4 - Não investigado <input type="checkbox"/>

35 – Tempo entre o diagnóstico de TB e início do tratamento específico 1 – ≤ 1 mês <input type="checkbox"/> 2 – De 1 a 3 meses 3 – ≥ 3 meses 4 – Não investigado	36 – Resposta ao tratamento específico (feita pelo médico acompanhante) 1 – Melhora clínica evidente após 30 dias de início do tratamento (resposta ao tratamento) 2 – Não houve melhora clínica evidente após 30 dias de início do tratamento (não houve resposta ao tratamento) 9 – Não se aplica <input type="checkbox"/>
36x – Desfecho do Tratamento para TB 1 – Cura <input type="checkbox"/> 2 – Abandono 3 – Óbito por TB 4 – Óbito por outras causas 5 - Transferência	

VI - INFORMAÇÃO SOBRE TRATAMENTO LATENTE

37 - Foi indicado quimioprofilaxia para TB? Data: ____/____/____ <input type="checkbox"/> 1. Sim 2. Não 9. Não se aplica	38 - Qual (is) critério (s) para a indicação da quimioprofilaxia? 1. Reação ao PPD maior ou igual a 5 mm <input type="checkbox"/> 2. Contactantes intra-domiciliares ou institucionais de TB 3. PPD não reator ou com endureção entre 0 – 4mm, com registro documental de ter sido reator ao teste tuberculíneo e não submetido à tratamento ou quimioprofilaxia na ocasião 4. Presença de cicatriz radiologia de TB sem tratamento anterior												
39 - Foi iniciada a quimioprofilaxia para tuberculose? 1. Sim Data: ____/____/____ <input type="checkbox"/> 2. Não													
40 - Mapa de quimioprofilaxia <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Droga</th> <th>Início</th> <th>Interrupção</th> <th>Reinício</th> <th>Causa</th> <th>Fim</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>INH</td> <td>/ /</td> <td>/ /</td> <td>/ /</td> <td></td> <td>/ /</td> </tr> </tbody> </table>		Droga	Início	Interrupção	Reinício	Causa	Fim	INH	/ /	/ /	/ /		/ /
Droga	Início	Interrupção	Reinício	Causa	Fim								
INH	/ /	/ /	/ /		/ /								
41 - Codificação para interrupção da quimioprofilaxia para tuberculose: 1. Abandono 2. Óbito 3. Reação adversa 4. Mudança para a coorte de tratamento 5. Transferência 6. Outro													
42 - Codificação para reação adversa para cada resposta registre 1. Sim 2. Não 9. Não se aplica 1. Hepatotoxicidade <input type="checkbox"/> 2. Intolerância gástrica <input type="checkbox"/> 3. Neuropatia periférica <input type="checkbox"/> 4. Exantema <input type="checkbox"/> 5. Artralgia <input type="checkbox"/> 6. Distúrbios hematológicos <input type="checkbox"/> 7. Outros _____													
43 - O paciente fez uso de drogas anti-retrovirais antes ou durante a quimioprofilaxia para tuberculose? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não (Siga para questão 56)	44 - Se sim, em que momento da quimioprofilaxia para tuberculose foram iniciados os anti-retrovirais? <input type="checkbox"/> 1. Antes do início da quimioprofilaxia para tuberculose; 2. Durante a quimioprofilaxia para tuberculose;												
44x – Desfecho do Tratamento para TB latente 1 – Cura <input type="checkbox"/> 2 – Abandono 3 – Óbito por TB 4 – Óbito por outras causas 5 - Transferência													

VII - DADOS SOBRE O TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL

45 - Início de ART durante o seguimento? 1 – Sim <input type="checkbox"/> 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	46 – Data do primeiro tratamento antirretroviral ____/____/____															
47 – Drogas antirretrovirais <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Droga</th> <th>Data de início</th> <th>Data de Término</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>/ /</td> <td>/ /</td> </tr> <tr> <td></td> <td>/ /</td> <td>/ /</td> </tr> <tr> <td></td> <td>/ /</td> <td>/ /</td> </tr> <tr> <td></td> <td>/ /</td> <td>/ /</td> </tr> </tbody> </table>		Droga	Data de início	Data de Término		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /
Droga	Data de início	Data de Término														
	/ /	/ /														
	/ /	/ /														
	/ /	/ /														
	/ /	/ /														

APÊNCIDE D – FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS DE EXAME

I - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES A SEREM PREENCHIDAS PELO COORDENADOR DE CAMPO			
01 – Número da Pesquisa		02 - Nome	
03 – Número do Prontuário		04 – Randomização: 0 - Rotina <input type="checkbox"/> 1 - Intervenção + Xpert <input type="checkbox"/>	05 - Entrevistadora:
II - CRITÉRIOS DE SEVERIDADE CLÍNICA			
06 – Valor da hemoglobina: <div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> , <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> </div> 99,9 – Não se aplica	07 – Data da hemoglobina <div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> </div>	08 – Anemia: 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/> 9 – Não se aplica <input type="checkbox"/> Classificação: 12 g/dL para o sexo feminino (anemia = hemoglobina < 12 g/dL); 14 g/dL para o sexo masculino (anemia = hemoglobina < 14 g/dL).	
09 – Contagem de linfócitos CD4 (valor contínuo) <div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> cél/mm³ </div> 99999 – Não se aplica	10 – Data do CD4 <div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> </div>	11 – CD4 valor categorizado 1 – CD4 < 200 cél/mm ³ <input type="checkbox"/> 2 – CD4 ≥ 200 cél/mm ³ <input type="checkbox"/>	
12 – IMC: <div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> , <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> </div> A ser calculado pelo coordenador de campo a partir dos dados antropométricos (peso/altura ²)		13 – Desnutrição: <div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/> </div> 1 – Desnutrido (IMC < 18,5kg/m ²) 2 – Eutrófico ou sobrepeso/obesidade (IMC ≥ 18,5kg/m ²)	
III - Resultado dos exames pedidos na primeira consulta ou trazidos pelo paciente			
14 – Contagem de carga viral <div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> cél/mm³ </div> 999 999 – Não se aplica		15 – Data da carga viral <div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> </div>	
16 – Contagem de linfócitos total <div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> Cópias/ml </div> 999 999 – Não se aplica		17 – Data da contagem de linfócitos totais <div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> </div>	
18 – Exames de Hepatite 1 – Positivo 2 – Negativo 3 – Inconclusivo 8 – Não realizado			
18.1 – Resultado do HBsAG <input type="checkbox"/>	18.2 - Data do HBsAG <div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> </div>	18.3 – Resultado do anti-HBs <input type="checkbox"/>	18.4 - Data do anti-HBs <div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> </div>
18.5 – Resultado do anti-HBc IgM <input type="checkbox"/>	18.6 - Data do anti-HBc IgM <div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> </div>	18.7 – Resultado do anti-HBc Total <input type="checkbox"/>	18.8 - Data do anti-HBc Total <div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> </div>
18.9 – Resultado do anti-HBe <input type="checkbox"/>	18.10 - Data do anti-HBe <div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> </div>	18.11 – Resultado do HB e Ag <input type="checkbox"/>	18.12 - Data do HB e Ag <div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> </div>
18.13 – Resultado para Hepatite C <input type="checkbox"/>	18.14 - Data da Hepatite C <div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> </div>	18.15 – Resultado do anti-HAV IgM <input type="checkbox"/>	18.16 - Data do anti-HAV IgM <div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> </div>
18.17 – Resultado do anti-HAV Total <input type="checkbox"/>		18.18 - Data do anti-HAV Total <div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> / <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> </div>	

19 – Sorologia para Citomegalovírus 1 – Positivo <input type="checkbox"/> 2 – Negativo 3 – Inconclusivo 8 – Não realizado		20 – Sorologia para Toxoplasmose 1 – Positivo <input type="checkbox"/> 2 – Negativo 3 – Inconclusivo 8 – Não realizado	
21 – Resultado do teste tuberculínico <input type="text"/> <input type="text"/> mm		22 – Tempo de leitura do teste tuberculínico 1 – 72 horas 2 – 96 horas 8 – Sem registro 9 – Não se aplica <input type="checkbox"/>	
23 – Data do teste tuberculínico ____/____/____			
24 – Baciloscopia e Cultura – codificações Espécime: 1 – escarro espontâneo 2 – Escarro induzido 3 – Lavado broncoalveolar 4 – Linfonodo 5 – Pleura 6 – LCR 7 – Pericárdio 8 – Peritônio 9 – outros Resultado: 1 – Positivo 2 – Negativo 3 – Não realizado			
24.1 – Espécime da Baciloscopia 1 <input type="checkbox"/>		24.2 – Resultado da Baciloscopia 1 <input type="checkbox"/>	
24.4 – Espécime da Baciloscopia 2 <input type="checkbox"/>		24.5 – Resultado da Baciloscopia 2 <input type="checkbox"/>	
24.7 – Espécime da Baciloscopia 3 <input type="checkbox"/>		24.8 – Resultado da Baciloscopia 3 <input type="checkbox"/>	
24.10 – Espécime da Cultura <input type="checkbox"/>		24.11 – Resultado da Cultura <input type="checkbox"/>	
24.3 – Data da Baciloscopia 1 ____/____/____			
24.6 – Data da Baciloscopia 2 ____/____/____			
24.9 – Data da Baciloscopia 3 ____/____/____			
24.12 – Data da Cultura ____/____/____			
25 – Data do início do tratamento para TB ____/____/____			
25.1 – TGO antes do tratamento para TB <input type="checkbox"/> ____/____/____		25.2 – TGO 15 dias depois de iniciado o tratamento para TB <input type="checkbox"/> ____/____/____	
25.4 – TGO 60 dias depois de iniciado o tratamento para TB <input type="checkbox"/> ____/____/____		25.5 – TGP antes do tratamento para TB <input type="checkbox"/> ____/____	
25.7 – TGP 30 dias depois de iniciado o tratamento para TB <input type="checkbox"/> ____/____/____		25.8 – TGP 60 dias depois de iniciado o tratamento para TB <input type="checkbox"/> ____/____/____	
25.3 – TGO 30 dias depois de iniciado o tratamento para TB <input type="checkbox"/> ____/____/____		25.6 – TGP 15 dias depois de iniciado o tratamento para TB <input type="checkbox"/> ____/____/____	
26 – Raio X de Tórax? 1 – Normal 2 – Alterado 3 – Não Realizado <input type="checkbox"/>		27 – Se alterado, qual o resultado? 1 – Normal 2 – Acometimento pulmonar unilateral 3 – Acometimento pulmonar bilateral 4 – Acometimento pleural unilateral 5 – Acometimento pleural bilateral 6 – Fibrose pulmonar 7 – Consolidação segmentar ou lobar 8 – Infiltrado focal 9 – Infiltrado difuso 10 – Infiltrado Miliar 11 – Cavidade simples 12 – Múltiplas cavidades 13 – Nódulos 14 – Granulomas (nódulos calcificado) 15 – Bronquiectasias 16 – Linfonodomegalia 17 – Derrame pleural 18 – Espessamento pleural 19 – Pneumotórax 20 – Fibrose cicatricial 21 – Aumento de área cardíaca <input type="checkbox"/>	
28 – Realizou PCR pré-tratamento? 1 – Sim 2 – Não <input type="checkbox"/> Data: ____/____/____		29 – Resultado 1 – Positivo 2 – Negativo 9 – Não se aplica <input type="checkbox"/>	
30 – Amostra Biológica: 1 – ___ Sangue total 2 – ___ Soro 3 – ___ Células Brancas 4 – ___ Escarro 5 – ___ Lav. Gástrico 6 – ___ Líq. Pleural 7 – ___ Biópsia de gânglio 8 – ___ Urina 9 – ___ Outros 99 – ___ Não se aplica			

APÊNDICE E – DESCRIÇÃO DOS CASOS DE TB

Características dos casos de TB do grupo intervenção, Recife, 2014-2016

(continua)

id	dtteste ¹	obito	dt_obito ²	uso_tarv ³	dt_tarv ⁴	dtsusptb ⁵	dtinicio ⁶	formatb ⁷	Confirmada ⁸	Localtb ⁹	intertb ¹⁰	desftb ¹¹	dtdesftb ¹²
23	10/3/2014	não		Sim	28/4/2014	1/4/2014	7/4/2014	pulmonar	não	HCP	não	Cura	1/4/2015
32	15/3/2014	sim	13/4/2014	Sim	11/4/2014	11/4/2014	13/4/2014	extra	não	HCP	sim	óbito por outras causas	13/4/2014
45	29/4/2014	sim		Não		29/4/2014	26/5/2014	pulmonar	sim	HCP	não	óbito por outras causas	8/1/2015
48	2/5/2014	não		Sim	30/6/2014	2/5/2014	20/5/2014	disseminada	não	HCP	não	Cura	10/5/2015
64	15/5/2014	não		Não		19/5/2014	2/6/2014	extra	não	HCP	não	transferência	8/9/2015
68	19/5/2014	não		Sim	7/7/2014	20/5/2014	3/6/2014	extra	não	HCP	não	Cura	2/3/2015
69	8/5/2014	não		Sim	15/10/2014	21/5/2014	12/8/2014	disseminada	não	HCP	não	Cura	11/9/2015
71	19/5/2014	não		Sim	8/7/2014	22/5/2014	24/6/2014	disseminada	não	HCP	não	Cura	4/3/2015
102	30/6/2014	sim	4/9/2014	Sim	29/8/2014	30/6/2014	30/8/2014	pulmonar	não	HR	sim	óbito por TB	4/9/2014
104	25/6/2014	não		Sim	1/12/2014	30/6/2014	1/9/2014	extra	não	HCP	não	abandono	3/5/2015
107	2/7/2014	não		Sim	8/9/2014	8/7/2014	8/9/2014	pulmonar	sim	HCP	sim	transferência	10/25/2014
113	11/7/2014	não		Não		11/7/2014	6/10/2014	extra	não	HCP	não	transferência	12/1/2014
133	6/8/2014	não		Sim	29/10/2014	6/8/2014	14/9/2014	pulmonar	não	HCP	sim	Cura	27/7/2015
157	28/8/2014	sim	8/11/2014	Sim	16/10/2014	29/8/2014	26/9/2014	extra	não	HCP	sim	óbito por TB	8/11/2014
181	1/10/2014	sim	17/2/2015	Sim	1/10/2014	1/10/2014	3/2/2015	pulmonar	não	HCP	não	óbito por outras causas	17/2/2015
206	6/10/2014	sim	24/12/2014	Sim	17/11/2014	27/10/2014	24/12/2014	pulmonar	não			óbito por TB	24/12/2014
209	27/10/2014	sim	11/2/2015	Sim	24/12/2014	28/10/2014	11/2/2015	extra	não	HMA	sim	óbito por TB	11/2/2015
213	23/10/2014	não		Sim	15/12/2014	4/11/2014	20/11/2014	extra	não	HCP	não	abandono	13/2/2015
233	17/11/2014	não		Sim	28/12/2014	28/11/2014	28/12/2014	disseminada	sim	HCP	não	Cura	27/9/2015
250	18/12/2014	não		Sim	12/3/2015	18/12/2014	13/3/2015	pulmonar	não	HCP	não	abandono	7/6/2015
261	5/1/2015	sim	9/3/2015	Não		8/1/2015	9/3/2015	pulmonar	não	HCP	sim	óbito por TB	9/3/2015
347	13/5/2015	não		Sim	24/8/2015	13/5/2015	18/5/2015	disseminada	sim	HUOC	sim	Cura	18/5/2016
354	19/5/2015	não		Sim	12/8/2015	19/5/2015	30/6/2015	pulmonar	não	HCP	sim	Cura	30/11/2015

Características dos casos de TB do grupo intervenção, Recife, 2014-2016

(conclusão)

id	dtteste ¹	obito	dt_obito ²	uso_tarv ³	dt_tarv ⁴	dtsusptb ⁵	dtiniciotb ⁶	formatb ⁷	Confirmada ⁸	Localtb ⁹	intertb ¹⁰	desftb ¹¹	dtdesftb ¹²
376	18/6/2015	não		Sim	30/11/2015	18/6/2015	7/10/2015	extra	não	HCP	sim	abandono óbito por outras causas	29/11/2015
381	22/6/2015	sim	13/10/2015	Não		25/6/2015	1/7/2015	pulmonar	não	HCP	sim	causas	13/10/2015
402	20/7/2015	não		Sim	4/9/2015	20/7/2015	5/8/2015	pulmonar	não	HMG	sim	transferência óbito por outras causas	3/11/2015
453	22/9/2015	sim	3/12/2015	Sim	25/9/2015	28/9/2015	16/11/2015	pulmonar	não	HCP	não	causas	3/12/2015
508	25/12/2015	não		Sim	6/3/2016	28/12/2015	28/12/2015	pulmonar	não	HCP	não	cura	26/6/2016
529	28/1/2016	não		Sim	29/2/2016	28/1/2016	4/4/2016	disseminada	não	HCP	não	abandono óbito por outras causas	30/6/2016
539	15/2/2016	sim	12/6/2016	Sim	20/4/2016	15/2/2016	31/5/2016	disseminada	não	HCP	sim	causas	2/6/2016
541	16/2/2016	sim	28/2/2016	Não		17/2/2016	28/2/2016	pulmonar	sim	SES		óbito por TB	28/2/2016
564	8/3/2016	não		Sim	20/4/2016	21/3/2016	13/4/2016	pulmonar	não	HCP	não	abandono óbito por outras causas	12/5/2016
595	13/4/2016	sim	16/7/2016	Sim	13/4/2016	13/4/2016	29/6/2016	pulmonar	sim			causas	16/7/2016
604	27/4/2016	não		Sim	6/6/2016	27/4/2016	9/5/2016	pulmonar	não			SI	

Fonte: a autora

Nota: ¹Data do teste rápido para HIV ²Se foi a óbito ³Data do óbito ⁴Se usou TARV ⁵Data do início da TARV ⁶Data da suspeita TB (presença de sintomas ou solicitação de exames para TB) ⁷Data início do tratamento para TB ⁸Forma da TB ⁹Se a TB foi confirmada bacteriologicamente ¹⁰Local onde foi diagnosticado a TB (HCP – Hospital Correia Picanço; HR – Hospital da Restauração; HMA – Hospital Miguel Arraes; HUOC – Hospital Universitário Oswaldo Cruz; HMG – Hospital Memorial Guararapes; SES – Secretaria Estadual de Saúde; HOF – Hospital Otávio de Freitas; HSJ – Hospital Santa Joana) ¹¹Se a TB foi diagnosticada no internamento ¹²Desfecho da TB ¹³Data do desfecho da TB

Características dos casos de TB do grupo controle, Recife, 2014-2016

id	dtteste ¹	obito	dt_obito ²	uso_tarv ³	dt_tarv ⁴	dtsusptb ⁵	dtinicio ⁶	formatb ⁷	Confirmada ⁸	Localtb ⁹	intertb ¹⁰	desftb ¹¹	dtdesftb ¹²
7	21/3/2014	sim	29/7/2014	Sim	5/5/2014	29/4/2014	28/7/2014	pulmonar	sim	HOF	sim	óbito por TB	29/7/2014
9	28/3/2014	não		Não		28/3/2014	29/8/2014	disseminada	não	HCP	sim	cura	21/1/2015
78	22/5/2014	sim	5/8/2014	Sim	22/5/2014		5/8/2014	pulmonar	não			óbito por TB	5/8/2014
147	7/8/2014	não		Sim	20/8/2014	18/8/2014	20/8/2014	pulmonar	sim	HCP	não	cura	10/2/2015
160	9/9/2014	não		Sim	13/10/2014		30/10/2014	pulmonar	não	HCP	sim	cura	30/10/2014
257	29/12/2014	não		Sim	20/1/2015		7/1/2015	disseminada	não	HMA	sim	cura	13/1/2016
270	19/1/2015	não		Sim	19/1/2015		24/1/2015	disseminada	Não	HCP	não	óbito por outras causas	12/2/2016
294	25/2/2015	não		Sim	13/5/2015	4/6/2015	17/6/2015	pulmonar	Não	HCP	não	cura	1/2/2016
330	14/4/2015	não		Sim	23/4/2015		14/8/2015	disseminada	Não	HUOC	sim	transferência	1/3/2016
409	28/7/2015	sim	10/11/2015	Não			28/9/2015	extra	Não	HCP	sim	óbito por TB	30/10/2015
438	28/8/2015	não		Sim	2/2/2016		12/9/2015	disseminada	Não	HCP	sim	abandono	25/12/2015
449	17/9/2015	não		Não			28/10/2015	extra	Não	HCP	não	cura	28/4/2016
462	22/9/2015	não		Sim	2/3/2016		4/11/2015	pulmonar	Não	HCP	não	cura	31/8/2016
474	19/10/2015	não		Não			16/12/2015	pulmonar	Não	HCP		abandono	1/2/2016
486	10/11/2015	não		Sim	15/2/2016		30/12/2015	extra	Não	HCP	não	abandono	30/12/2015
526	25/1/2016	não		Sim	13/4/2016		23/3/2016	extra	Não	HCP	não	cura	23/9/2016
557	8/3/2016	sim	30/3/2016	Não			24/3/2016	pulmonar	Não	HSJ	sim	óbito por TB	30/3/2016
582	31/3/2016	não		Sim	18/5/2016		9/4/2016	extra	Não			SI	
597	16/4/2016	não		Sim	7/6/2016		2/5/2016	extra	não			cura	30/11/2016

Fonte: a autora

Nota: ¹Data do teste rápido para HIV ²Se foi a óbito ³Data do óbito ⁴Se usou TARV ⁵Data do início da TARV ⁶Data da suspeita TB (presença de sintomas ou solicitação de exames para TB) ⁷Data início do tratamento para TB ⁸Forma da TB ⁹Se a TB foi confirmada bacteriologicamente ¹⁰Local onde foi diagnosticado a TB (HCP – Hospital Correia Picanço; HR – Hospital da Restauração; HMA – Hospital Miguel Arraes; HUOC – Hospital Universitário Oswaldo Cruz; HMG – Hospital Memorial Guararapes; SES – Secretaria Estadual de Saúde; HOF – Hospital Otávio de Freitas; HSJ – Hospital Santa Joana) ¹¹Se a TB foi diagnosticada no internamento ¹²Desfecho da TB ¹³Data do desfecho da TB

**APÊNDICE F – ARTIGO ENVIADO PARA A BMC HEALTH SERVICE
RESEARCH**

**EFFECTIVENESS OF SCREENING FOR TUBERCULOSIS IN PEOPLE LIVING
WITH HIV: A PRAGMATIC CLINICAL TRIAL**

Marcela L SANTOS^a (lopessantosmarcela@gmail.com), Joanna d’Arc L BATISTA^b
(joannalyra@gmail.com), Cynthia BRAGA^a (cynthiabraga27@gmail.com), Adriana
P SILVA^c (adrijohnsonae@gmail.com), Magda MARUZA^c
(magdamaruza@yahoo.com.br), Wayner V SOUZA^a (waynervieira@gmail.com),
Maria Rosimery de CARVALHO^a (rosimerycarvalho@gmail.com), Noemia Teixeira
de SIQUEIRA-FILHA^d (noemia.teixeira.siqueira@gmail.com), Maria de Fátima P.
Militão ALBUQUERQUE^a (militaofatima@gmail.com)

^aDepartment of Public Health, Aggeu Magalhães Institute

^bFaculty of Medicine, Federal University of Fronteira Sul.

^cHospital Correia Picanço

^dDepartment of Clinical Sciences, Liverpool School of Tropical Medicine

Author for correspondence and request for reprint:

Marcela L SANTOS

EQN 410/411, Bloco A, Apto 21, Asa Norte, Brasília/DF

lopessantosmarcela@gmail.com

This manuscript follows the guidelines of CONSORT.

ABSTRACT

Background: The interaction of human immunodeficiency virus (HIV) with *Mycobacterium tuberculosis* leads to an increase in mortality in people living with HIV (PLHIV). Early treatment may improve this situation. Thus, the World Health Organization (WHO) recommends screening for TB in PLHIV who report at least one of the following symptoms: cough, fever, night sweats and weight loss. This study had the objective to verify the effectiveness of newly diagnosed HIV-infected screening for tuberculosis (TB) through a clinical algorithm based on WHO recommendations.

Methods: pragmatic clinical trial with individual randomization conducted in the main tertiary health service for HIV in the state of Pernambuco. Newly diagnosed HIV-infected adults were selected, with up to one month on antiretroviral therapy and TB free. Participants were randomized into intervention and control groups. The first group was screened for TB at the hospital admission, and at the subsequent appointments. In the control group, patients were investigated for TB at the discretion of the treating physician, according to their clinical practice. The outcomes evaluated were TB detection and general death.

Results: WHO screening presented a moderate sensitivity (85.3%), low specificity (46.4%) and a low PPV (13.6%), but a high NPV (97%). Cumulative incidences of TB were similar in both groups: 9% (95% CI: 6.3%-12.4%) and 9.3% (95% CI: 5.7%-14.2%) respectively ($p = 0.906$). The period of time between HIV diagnosis and TB suspicion, TB suspicion and treatment initiation, and HIV diagnosis and TB treatment was lower in the intervention group, but not statistically significant. Survival in the first six months of follow-up after HIV diagnosis was 94% for the whole study population, 93.1% for intervention and 95.1% for control ($p = 0.343$).

Conclusions: The WHO recommended screening did not have a major impact on the number of cases detected. Also the treatment were the same in both groups. However, there was a decrease in the time between clinical suspicion and treatment initiation. Therefore, we recommend its application in the SAE routine.

Trial registration: The clinical trial was retrospectively registered by the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC) under registration number RBR-22t943, in December 15, 2014.

Key words: tuberculosis, HIV, screening, diagnosis, clinical trial

ANEXO A – PARECE DP COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CENTRO DE PESQUISAS
AGGEU MAGALHÃES/



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impacto na mortalidade e custo-efetividade da Implantação de um protocolo para diagnóstico e tratamento de tuberculose com baciloscopia negativa em pessoas vivendo com HIV

Pesquisador: Maria de Fatima Pessoa Militao de Albuquerque

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 12734113.8.0000.5190

Instituição Proponente: Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/ FIOCRUZ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 279.324

Data da Relatoria: 08/05/2013

Apresentação do Projeto:

O projeto apresenta uma proposta de investigar o impacto da adoção de um protocolo clínico padronizado para a investigação de TB a partir da 1ª consulta ao serviço de referência para pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) e início do tratamento empírico da TB (sem confirmação bacteriológica) sobre a mortalidade destes. Para tanto, haverá a realização de um ensaio clínico pragmático, com randomização individual, a ser desenvolvido no Hospital Correia Picanço, Centro de Referência para HIV do Estado de Pernambuco. Os pacientes alocados para o grupo de intervenção serão investigados para tuberculose já a partir da primeira visita ao serviço de saúde, com base no questionamento da presença de quatro sintomas clínicos (tosse, febre, suores noturnos e perda de peso) recomendados pela Organização Mundial de Saúde. Aqueles com suspeita de tuberculose e baciloscopias negativas seguirão um protocolo clínico de investigação sistematizado cujo resultado poderá ser o tratamento empírico para TB. Os pacientes alocados no grupo de comparação (controle) serão encaminhados para os médicos assistentes seguindo a rotina do serviço. O desfecho principal a ser estudado é a mortalidade: taxa de mortalidade das PVHA que iniciaram tratamento empírico nos grupos de intervenção e controle. Como desfechos intermediários destacam-se proporção de diagnóstico de TB confirmada e TB presumida (sem confirmação bacteriológica) e desfechos dos tratamentos (cura e abandono) de TB confirmada e TB

Endereço: Av. Prof. Moraes Rêgo, s/nº
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-420
UF: PE Município: RECIFE
Telefones: (81)2101-2639 Fax: (81)2101-2639 E-mail: comiteetica@cpqam.fiocruz.br

**CENTRO DE PESQUISAS
AGGEU MAGALHÃES/**



Continuação do Parecer: 379.324

presumida nos grupos de intervenção e controle.

Objetivo da Pesquisa:

Como objetivos gerais, comparar a taxa de mortalidade de PVHA que são investigadas para TB a partir da 1ª consulta utilizando um protocolo padronizado, e que têm TB com baciloscopias negativas e iniciam o tratamento empírico para TB (intervenção) com a taxa de mortalidade de PVHA que são encaminhados para serem atendidas na rotina de um serviço de referência para HIV/Aids e iniciam o tratamento empírico para TB (controle), bem como a razão custo-efetividade incremental deste protocolo do ponto de vista do SUS e da sociedade.

Os objetivos descritos abaixo também serão considerados:

- A proporção de pacientes diagnosticados com TBLI, tuberculose confirmada pela bacteriologia e tuberculose presumida;
- A proporção de pacientes recebendo tratamento para TBLI, para TB bacteriologicamente confirmada e tratamento empírico para TB;
- Estimar a taxa de mortalidade nos grupos de intervenção e controle de acordo com estar recebendo tratamento para TBLI e TB confirmada;
- Comparar os custos diretos e indiretos dos protocolos de tratamento de tuberculose em PVHA;
- Avaliar a relação de custo-efetividade para incorporação de protocolos que diminuam a mortalidade por tuberculose em PVHA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A intervenção proposta segue as diretrizes do Programa de Controle da Tuberculose e Aids do Ministério da Saúde (MS) do Brasil e Organização Mundial da Saúde. A inovação consiste em sistematizar e antecipar a investigação da tuberculose já na primeira consulta de pessoas vivendo com HIV, antes da introdução do tratamento antiretroviral, em um serviço de referência. Sendo assim, os riscos são inerentes à prática assistencial dessa população. Os benefícios estarão associados à redução da taxa de mortalidade no grupo de intervenção que recebeu tratamento empírico para TB, no grupo de intervenção que recebeu tratamento para TB bacteriologicamente confirmada e no grupo de tuberculose sem doença clínica, a princípio no serviço de referência para HIV/AIDS do Hospital Correia Picanço.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo será feito com 847 indivíduos, grupo intervenção (565 - procedimento proposto) e controle (282 - procedimento de rotina), provenientes do HCP-PE. Não haverá armazenamento de

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, s/nº	CEP: 50.670-420
Bairro: Cidade Universitária	
UF: PE	Município: RECIFE
Telefone: (81)2101-2639	Fax: (81)2101-2639 E-mail: comiteetica@cpqam.fiocruz.br

**CENTRO DE PESQUISAS
AGGEU MAGALHÃES/**



Continuação do Parecer: 379.324

amostras biológicas. Diversas informações serão coletadas através de questionários estruturados. Por fim, uma avaliação do custo-efetividade da implantação do procedimento proposto, comparado ao adotado pelo SUS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto apresenta todos os documentos obrigatórios exigidos para atender a Res.CNS 196/96, assim como os exigidos pelo CEP/CPqAM.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As solicitações referidas pelos avaliadores foram acatadas. Portanto, o projeto está aprovado em sua 2ª versão.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê avaliou e considera que os procedimentos metodológicos do Projeto em questão estão condizentes com a conduta ética que deve nortear pesquisas envolvendo seres humanos, de acordo com o Código de Ética, Resolução CNS 196/96, e complementares.

O projeto está aprovado para ser realizado em sua última formatação apresentada ao CEP e este parecer tem validade até 08 de maio de 2016. Em caso de necessidade de renovação do Parecer, encaminhar relatório e atualização do projeto.

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, s/nº		CEP: 50.670-420
Bairro: Cidade Universitária		
UF: PE	Município: RECIFE	
Telefone: (81)2101-2839	Fax: (81)2101-2839	E-mail: comiteetica@cpqam.fiocruz.br