

**Universidade de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Departamento de Enfermagem  
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem**

JOSIANE MARIA OLIVEIRA DE SOUZA

**PROVA TUBERCULÍNICA E O QUANTIFERON-TB *GOLD IN-TUBE* NA  
IDENTIFICAÇÃO DA INFECÇÃO LATENTE PELO *MYCOBACTERIUM  
TUBERCULOSIS* EM PESSOAS VIVENDO COM AIDS**

BRASÍLIA

2014

**Universidade de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Departamento de Enfermagem  
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem**

JOSIANE MARIA OLIVEIRA DE SOUZA

**PROVA TUBERCULÍNICA E O QUANTIFERON-TB *GOLD IN-TUBE* NA  
IDENTIFICAÇÃO DA INFECÇÃO LATENTE PELO *MYCOBACTERIUM*  
*TUBERCULOSIS* EM PESSOAS VIVENDO COM AIDS**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade de Brasília.

**Área de Concentração:** Políticas, Práticas e Cuidado em Saúde e Enfermagem.

**Linha de Pesquisa:** Gestão da atenção a saúde e organização dos serviços em saúde.

Orientador: *Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Maria do Socorro Nantua Evangelista*

BRASÍLIA

2014

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de Brasília. Acervo 1018128.

S729p Souza, Josiane Maria Oliveira de.  
Prova tuberculínica e o quantiferon-tb gold in-tube na identificação da infecção latente pelo mycobacterium tuberculosis em pessoas vivendo com aids / Josiane Maria Oliveira de Souza. -- 2014.  
123 f. : il. ; 30 cm.

Tese (doutorado) - Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Departamento de Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, 2014.  
Inclui bibliografia.  
Orientação: Maria do Socorro Nantua Evangelista.

1. Tuberculose - Testes. 2. Pessoas HIV-positivo.  
3. Infecção - Diagnóstico. I. Evangelista, Maria do Socorro Nantua. II. Título.

CDU 616.24-002.5

**JOSIANE MARIA OLIVEIRA DE SOUZA**

**PROVA TUBERCULÍNICA E O QUANTIFERON-TB *GOLD IN-TUBE* NA  
IDENTIFICAÇÃO DA INFECÇÃO LATENTE PELO *MYCOBACTERIUM*  
*TUBERCULOSIS* EM PESSOAS VIVENDO COM AIDS**

Tese apresentada como requisito parcial para a  
obtenção do Título de Doutor em Enfermagem  
pelo Programa de Pós-Graduação em  
Enfermagem da Universidade de Brasília.

Aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profª Drª Maria do Socorro Nantua Evangelista  
Universidade de Brasília  
Presidente

---

Profª Drª Cristine Alves Costa de Jesus  
Universidade de Brasília  
Membro

---

Profª Drª Maria Cristina Soares Rodrigues  
Universidade de Brasília  
Membro

---

Dr. Josué Nazareno de Lima  
Programa Nacional de Controle da Tuberculose - Ministério da Saúde  
Membro externo

---

Dr. Lenildo de Moura  
Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS/OMS)  
Membro externo

*À Deus, que esteve comigo em toda esta longa caminhada, me capacitando e fortalecendo, com o amor todo especial de Pai e Mestre.*

*À minha família, que sempre me incentivou e ajudou em todas as etapas de minha formação, por meio do sorriso de meus filhos Christian Mateus e Miguel, do companheirismo do meu marido Joseph, e da provisão e amor de meus pais, Ernani e Sônia.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que sempre me proveu com seu amor, graça e consolo; que me capacitou e abriu todos os caminhos que permitiram chegar até o término deste Doutorado.

Aos meus irmãos na fé que intercederam por mim, nesta caminhada, em especial, aos pastores Antônio e Olíbia.

À minha família, pelo amor e incentivo durante a trajetória, que tanto contribuiu em todas as conquistas e etapas da minha vida.

À Professora Doutora Maria do Socorro Nantua Evangelista, minha orientadora e incentivadora na realização deste trabalho, que, com paciência e competência, conduziu a orientação deste com dedicação e brilhantismo.

A todos os pacientes que se propuseram a participar deste estudo com grande altruísmo e desejo de melhoria da vida de todos os pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), pela demonstração do compromisso e envolvimento com a qualidade da assistência e desenvolvimento científico do País.

A todos os profissionais da saúde e equipe de pesquisa, fundamentais para operacionalização desta pesquisa e preciosos parceiros no desenvolvimento do estudo, em especial, as enfermeiras Sandra, Madalena, Joana e Maria Cândida; bem como a farmacêutica Graziela – atores essenciais na viabilização da pesquisa e retorno aos pacientes.

A todos os membros da banca examinadora: as professoras Cristine, Maria Cristina; Doutor Josué e Doutor Lenildo, pela disponibilidade em avaliar e contribuir para a formação do presente estudo.

À Doutora Anete Trajman e ao Doutor João Paulo Toletto, pelas valorosas e essenciais contribuições no desenvolvimento dos artigos advindos deste estudo.

À Universidade de Brasília (UnB), *campus* Ceilândia, pelo incentivo à minha capacitação, com favorecimento de um afastamento para o término deste Doutorado.

A todos os professores do colegiado de Enfermagem da Faculdade de Ceilândia/Universidade de Brasília (FCE/UnB), pelo incentivo e apoio para a conclusão deste trabalho, em especial, aos professores Carlos Eduardo dos Santos e Mani Indiana Funez – coordenadores do curso no momento de meu afastamento, bem como as professoras Walterlânia Silva Santos e Anna Carolina Faleiros Martins – pela providente substituição nas minhas ausências decorrentes de férias e afastamento.

A Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF), pelo financiamento desta através da aprovação do edital de Projetos de Pesquisa para o SUS-PPSUS n. 058/2010, Processo n. 193.000.357/2010.

A Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES-DF), pela parceria e disponibilização de toda estrutura humana, física e logística para a realização desta pesquisa.

Ao Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde (PNCT/MS), pela disponibilização de insumos e profissionais habilitados para o treinamento dos técnicos e enfermeiros dos serviços de assistência especializados em DST/HIV/aids do Distrito Federal, na aplicação e leitura da Prova Tuberculínica.

A todos aqui não nomeados, que direta ou indiretamente, contribuíram para execução deste estudo.

*Seja bendito o nome de Deus para todo o sempre, porque dele é a sabedoria e a força; ele muda os tempos e as horas; ele remove os reis e estabelece os reis; ele dá sabedoria aos sábios e ciência aos entendidos (Daniel 2, 20-21).*



## RESUMO

Souza, JMO. **Prova tuberculínica e QuantiFERON-TB *Gold in-Tube* na identificação da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* em pessoas vivendo com aids.** 2014. 123p. Tese (Doutorado) – Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

A tuberculose (TB) é a mais freqüente e fatal doença oportunista em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA), em função do maior risco de seu desenvolvimento após a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*. O diagnóstico e tratamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) na PVHA é fundamental para evitar a progressão para doença e morte por TB. O presente estudo tem por objetivo analisar o uso dos testes Prova Tuberculínica (PT) e QuantiFERON-TB *Gold in-Tube* (QTF-GIT) na identificação da ILTB em pessoas vivendo com aids. A pesquisa utilizou os modelos epidemiológicos do tipo transversal, série de casos e estudo de caso. A amostra consistiu de 300 pacientes com HIV/aids, selecionados em oito serviços de assistência especializados em DST/HIV/aids do Distrito Federal, entre 2011 e 2013, com seguimento até maio de 2014. A análise dos dados transversais revelou uma média de CD4 de 477,5 células/mm<sup>3</sup>, sendo que 18 pacientes (6%, IC95%:3,6-9,3) apresentaram ILTB a partir do resultado positivo da PT e/ou QTF-GIT. Destaca-se que quatro pacientes (1,3%, IC95%:0,04-2,63) apresentaram uma PT positiva e oito pacientes (2,7%, IC95%:0,8-4,5) apontaram para o teste QTF-GIT positivo, sendo que seis pacientes (2%, IC95%:0,4-3,6) obtiveram resultados positivos para ambos os testes – aumento de 81,8% na detecção de ILTB pelo QTF-GIT em relação à PT. A concordância entre os dois testes foi de 96% (kappa=0,48). Do total de casos, 295 pacientes (98,3%) utilizavam terapia antirretroviral. No seguimento, dezessete pacientes foram identificados com ILTB (5,1%), sendo que doze casos (70,6%) realizaram a terapia preventiva com isoniazida (TPI) – nenhum destes adoeceu por TB. A média de proteção após a TPI foi de 495,4 dias para QTF-GIT+ e de 540 dias, a PT $\geq$ 5mm. Os resultados revelaram baixa prevalência de ILTB a partir dos resultados da PT e QTF-GIT na referida população em cenário de baixa carga da TB e média renda, o que limitou a capacidade de avaliar os fatores preditores associados aos resultados positivos dos testes. Na população com imunossupressão moderada houve melhor resposta ao QTF-GIT do que a PT, para detecção da ILTB. No seguimento dos casos identificaram-se dois casos de TB pulmonar entre os pacientes com resultado negativo do QTF-GIT e PT, com atipia na apresentação clínica e laboratorial, além de boas condições socioeconômicas e moderada contagem de CD4, o que demonstrou que mesmo com uso adicional de um teste, não foi possível identificar e tratar todos os pacientes

com risco de desenvolvimento da TB entre as PVHA. O único óbito ocorrido no estudo não foi relacionado à TB. Concluiu-se que é preciso a execução de demais estudos que avaliem outros fatores de risco e biomarcadores para ILTB entre as PVHA, mesmo diante dos resultados negativos, além da necessidade de maior tempo de seguimento para avaliar a durabilidade da proteção pela isoniazida e de estudos que explorem a relação custo-efetividade do uso do QTF-GIT entre as PVHA.

**Descritores:** Infecção latente, tuberculose, vírus da imunodeficiência humana, prova tuberculínica, QuantiFERON-TB.

## ABSTRACT

Souza, JMO. **Tuberculin skin testing and QuantiFERON-TB Gold in-Tube in the identification of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in people living with AIDS.** 2014 123p. Thesis (Ph.D) – Department of Nursing, Faculty of the Health Sciences, University of Brasília, Brasília, 2014.

Tuberculosis (TB) is the most frequent and fatal opportunistic infection in people living with HIV/AIDS (PLWHA), due to the higher risk of developing TB after infection with *Mycobacterium Tuberculosis*. Hence, the diagnosis and treatment of latent *Mycobacterium Tuberculosis* infection (LTBI) in PLWHA is essential to prevent disease progression and death from TB. The study aims to analyze the use of two tests Tuberculin skin testing (TST) and QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QTF-GIT) in the identification of LTBI in people living with AIDS. Used the cross-sectional epidemiological models, case series and case study. The sample consisted of 300 patients with HIV/AIDS of the Federal District, between 2011 and 2013, with follow-up through May 2014 the analysis of cross-sectional data revealed in the average CD4 count of 477.5 cells/mm<sup>3</sup> and 18 patients (6%, 95% CI: 3.6-9.3) had LTBI positive result from the TST and/or QTF-GIT. Four patients (1.3%, 95% CI: 0.04-2.63) had a positive TST-eight (2.7%, 95% CI: 0.8-4.5) tested positive QTF-GIT, and six (2%, 95% CI 0.4-3.6) had positive results for both tests. That is, a relative increase of 81.8% in detecting LTBI by QTF-GIT compared to the TST. The agreement between the two tests was 96% (kappa =0.48). Of the total cases, 295 patients (98.3%) were using antiretroviral therapy. Following seventeen patients were identified with LTBI (5.1%), while 12 cases (70.6%) underwent isoniazid preventive therapy (IPT), and among them, none became ill with TB. The average protection after IPT was 495.4 days for QTF-GIT + and 540 days, TST<sub>≥</sub>5mm. The results showed a low tuberculosis burden and middle income, which limited the ability to assess the predictive factors associated with positive test results scenario. Individuals with moderate immunosuppressant responded better to QTF-GIT than the TST, to detect LTBI. Following the cases, there were limitations in identifying all patients susceptible to developing TB. During follow-up there were two cases of Pulmonary tuberculosis among patients with negative results of QTF-GIT and TST, with atypical in clinical and laboratory presentation, but good socioeconomic conditions and moderate CD4 count. What has shown that even with the additional use of a diagnostic test was not possible to identify and promptly treat all patients with HIV/AIDS at risk of developing TB. The only death in the study was not related to tuberculosis. Finally, we suggest further studies that assess other risk factors and

biomarkers for LTBI among PLWHA, despite the negative results. Besides being required longer follow-up to evaluate the durability of protection by isoniazid and studies exploring the cost-effectiveness of using QTF-GIT among PLWHA relationship.

**Descriptors:** latent infection, tuberculosis, human immunodeficiency virus, tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB.

## RESUMEN

Souza, JMO. **Prueba tuberculínica y Quantiferon-TB Gold in-Tube en la identificación de la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* en personas que viven con el sida.** 2014. 123p. Tesis (Doctorado) – Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Brasília, Brasília, 2014.

La tuberculosis (TB) es la enfermedad oportunista más frecuente y fatal en personas que viven con VIH/sida (PVVS), en función del mayor riesgo de desarrollar TB después de infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Por consiguiente, el diagnóstico y tratamiento de la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) en las PVVS es fundamental para evitar la progresión a enfermedad y muerte por TB. El objetivo de este estudio es analizar el uso de dos pruebas, la Prueba Tuberculínica (PT) y QuantiFERON-TB Gold in-Tube (QTF-GIT) en la identificación de la ILTB en personas que viven con el sida. Se utilizaron los modelos epidemiológicos de tipo transversal, serie de casos y estudio de caso. La muestra consistió en 300 pacientes con VIH/sida, seleccionados en ocho servicios especializados en ETS/VIH/sida del DF, entre 2011 y 2013, con seguimiento hasta mayo de 2014. El análisis de los datos transversales reveló un promedio de CD4 de 477,5 células/mm<sup>3</sup> y 18 pacientes (6%, IC95%:3,6-9,3) tuvieron ILTB a partir del resultado positivo de la PT y/o QTF-GIT. Cuatro pacientes (1,3%, IC95%:0,04-2,63) presentaron una PT positiva y ocho (2,7%, IC95%:0,8-4,5) la prueba QTF-GIT positiva y seis (2%, IC95%:0,4-3,6) tuvieron resultados positivos en las dos pruebas. Es decir, un incremento relativo de 81,8% en la detección de ILTB por el QTF-GIT en relación con la PT. La concordancia entre las dos pruebas fue de 96% (kappa=0,48). Del total de casos, 295 pacientes (98,3%) utilizaban terapia antirretroviral. Siguiendo diecisiete pacientes fueron identificados con ILTB (5.1%) y 12 de estos casos (70.6%) se sometieron a la terapia preventiva con isoniazida (TPI), y, entre ellos, ninguno se enfermó de TB. La media de protección después de la TPI fue de 495,4 días para QTF-GIT+ y de 540 días, la PT $\geq$ 5mm. Los resultados mostraron una baja prevalencia de ILTB a partir de los resultados de la PT y QTF-GIT en esa población en escenario de baja carga de tuberculosis y media renta, lo que limitó la capacidad de evaluar los factores predictores asociados a los resultados positivos de las dos pruebas. Los casos con inmunosupresión moderada respondieron mejor al QTF-GIT que a la PT, para detectar la ILTB. En el seguimiento de los casos, hubo limitación en la identificación de todos los pacientes susceptibles a desarrollar TB. Durante el seguimiento hubo dos casos de tuberculosis pulmonar entre los pacientes con resultado negativo del QTF-GIT y PT, con atipia en la presentación clínica y de laboratorio, además de buenas condiciones socioeconómicas y

moderado recuento de CD4. Lo que demostró que a pesar del uso adicional de una prueba diagnóstica no fue posible identificar y tratar tempranamente a todos los pacientes con VIH/sida en riesgo de desarrollar TB. La única muerte ocurrida en el estudio no estaba relacionada con la tuberculosis. Por último, se sugiere más estudios que evalúen otros factores de riesgo y biomarcadores para ILTB entre las PVVS, a pesar de los resultados negativos. Además de la necesidad de un mayor tiempo de seguimiento para evaluar la durabilidad de la protección por la isoniazida y de estudios que exploren la relación costo-efectividad del uso del QTF-GIT entre las PVVS.

**Palabras clave:** Infección latente, tuberculosis, virus de la inmunodeficiencia humana, prueba tuberculínica, QuantiFERON-TB.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Distribuição dos casos de pacientes adultos em TARV por SAE e a amostra proporcional distribuída por serviço (n=300 pacientes), Distrito Federal, 2014.....	59
---	----

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Fluxo do desenvolvimento do estudo e seguimento dos pacientes com HIV/aids participantes do estudo, Distrito Federal, 2014.....	65
<b>Segundo artigo</b>		
Figure 1-	Patients with diagnosis of LTBI who underwent IPT in the initial cohort of 300 PLWHA, based on results of TST and QTF-GIT. Federal District, Brazil, 2014.....	93
<b>Terceiro artigo</b>		
Figure 1-	Evolution of TCD4 cell count of both during the follow up period.....	100



## LISTA DE TABELAS

### **Primeiro artigo**

Table 1-	Characteristics of 300 participants with AIDS according to the presence of LTBI detected by TST or QFT-GIT in Brasilia - Federal District, Brazil.....	75
Table 2-	Agreement between TST and QFT test results in 300 patients with AIDS in Brasilia - Federal District, Brazil.....	76
Table 3-	TST results according to characteristics of 300 patients with AIDS in Brasilia - Federal District, Brazil.....	77
Table 4-	QFT-GIT results according to characteristics of 300 patients with AIDS in Brasilia - Federal District, Brazil.....	78
Table 5-	Discordant and concordant results of QTF-GIT and TST according to characteristics of 300 patients with AIDS in Brasilia - Federal District, Brazil.....	79

### **Segundo artigo**

Table 1-	Clinical profile and follow up of 17 PLWHA and diagnosis of LTBI who underwent IPT, based on results of TST and QTF-GIT. Federal District, Brazil, 2014.....	91
----------	--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>APC</b>	Células Apresentadoras de Antígeno
<b>ARV</b>	Antirretroviral
<b>ATS</b>	<i>American Thoracic Society</i>
<b>BAAR</b>	Bacilo Álcool-Ácido Resistente
<b>BCG</b>	Bacilo de Calmette e Guérin
<b>CD25</b>	Linfócitos com receptores CD25
<b>CD28</b>	Linfócitos com receptores CD28
<b>CD4+</b>	Linfócitos com receptor CD4
<b>CD8+</b>	Linfócitos com receptores CD8 – Linfócito citotóxico
<b>CD80</b>	Linfócitos com receptores CD80
<b>CD86</b>	Linfócitos com receptores CD86
<b>CDC</b>	<i>Centers Disease Control and Prevention</i>
<b>CFP-10</b>	<i>Culture Filtrate Protein 10 kDa</i>
<b>CNDSS</b>	Comissão Nacional sobre os Determinantes Sociais da Saúde
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>DOTS</b>	Estratégia de Tratamento Diretamente Observado
<b>DST</b>	Doenças Sexualmente Transmissíveis
<b>ELISA</b>	Ensaio Imuno enzimático- <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
<b>ESAT-6</b>	<i>Early Secreted Antigenic Target 6 - kDa</i>
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FeRs</b>	Receptores para imunoglobulinas
<b>HAART</b>	Terapia antirretroviral altamente ativa
<b>HIV</b>	Vírus da imunodeficiência humana
<b>IC</b>	Intervalo de confiança

<b>IDH</b>	Índice de Desenvolvimento Humano
<b>IFN- <math>\gamma</math></b>	Interferon-gama
<b>IGRA</b>	Ensaio de liberação do interferon-gama
<b>IL</b>	Interleucina
<b>ILTB</b>	Infecção latente pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>INH</b>	Isoniazida
<b>IQR</b>	Intervalos interquartil
<b>IUATLD</b>	União Internacional Contra Tuberculose e Doenças Pulmonares
<b>LACEN</b>	Laboratório Central de Saúde Pública
<b>LT</b>	Linfócitos T
<b>MHC</b>	Complexo principal de histocompatibilidade
<b>MNT</b>	Micobactérias não-Tuberculosa
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>MTB</b>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>NK</b>	Células natural Killer
<b>NNT</b>	Número Necessário para Testar
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>OR</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>OT</b>	Velha tuberculina - <i>Old Tuberculin</i>
<b>PNCT</b>	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
<b>PPD</b>	Derivado Protéico Purificado
<b>PPD-S</b>	Derivado Protéico Purificado <i>Standard</i>
<b>PT</b>	Prova Tuberculínica
<b>PVHA</b>	Pessoas vivendo com HIV/aids
<b>QTF</b>	QuantiFERON-TB test
<b>QTF-GIT</b>	QuantiFERON-TB Gold in-Tube

<b>RA</b>	Regiões Administrativas
<b>RD1</b>	Região <i>difference-1</i> do antígeno específico
<b>SAE</b>	Serviços de assistência especializados em DST/HIV/aids
<b>SICLOM</b>	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
<b>SIM</b>	Sistema de Informação sobre Mortalidade
<b>SINAN</b>	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
<b>SISCEL</b>	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
<b>STP</b>	Departamento de controle da tuberculose da Organização Mundial da Saúde
<b>TARV</b>	Terapia antirretroviral
<b>TB</b>	Tuberculose
<b>TB 7.7</b>	Região do genoma da <i>Mycobacterium tuberculosis</i> designado TB 7.7
<b>TB/HIV</b>	Coinfecção tuberculose e HIV
<b>TCD4+</b>	Linfócito T com receptor CD4
<b>TDO</b>	Tratamento Diretamente Observado
<b>Th1</b>	Linfócito T helper 1
<b>Th2</b>	Linfócito T helper 2
<b>TLR</b>	Receptores tipo Toll
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral alfa
<b>TPI</b>	Tratamento Preventivo com Isoniazida
<b>Treg</b>	Linfócitos T regulatório
<b>TSA</b>	Teste de Sensibilidade Antimicrobiano
<b>UI</b>	Unidade Internacional
<b>UNAIDS</b>	Programa das Nações Unidas sobre HIV/aids
<b>UT</b>	Unidade Tuberculínica

**UTI**

Unidade de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	23
<b>1.INTRODUÇÃO</b> .....	26
1.1 Justificativa.....	30
<b>2.OBJETIVOS</b> .....	32
2.1 Objetivo Geral.....	33
2.2 Objetivos Específicos.....	33
<b>3. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	34
3.1 Epidemiologia da tuberculose.....	35
3.2 Epidemiologia da aids.....	36
3.3 Epidemiologia da coinfeção TB/HIV.....	38
3.4 Aspectos sociais da coinfeção TB/HIV.....	38
3.5 Estratégias de controle da coinfeção TB/HIV.....	40
3.6 Imunopatologia da tuberculose.....	41
3.7 Imunopatologia da coinfeção TB/HIV.....	44
3.8 Prova Tuberculínica (PT).....	46
3.8.1 O processo imunitário e a leitura da Prova Tuberculínica.....	47
3.9 Ensaios de liberação do interferon-gama (IGRA).....	49
3.10 O Tratamento da Infecção Latente pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	53
<b>4. MÉTODOS</b> .....	56
4.1 Local do estudo.....	57
4.2 Delineamento do estudo.....	57
4.3 Amostra do estudo.....	58
4.3.1 Critério de inclusão.....	59
4.3.2 Critério de exclusão.....	59
4.4 Instrumento de coleta de dados.....	60
4.5 Classificação de Técnicas (PT e QTF-GIT).....	60
4.5.1 Técnica de aplicação e leitura da Prova Tuberculínica.....	60
4.5.2 Técnica de coleta e análise do QTF-GIT.....	60
4.6 Critérios de classificação de aids, ILTB e tuberculose.....	61
4.6.1 Caso de aids.....	61
4.6.2 Caso de infecção latente pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	62

4.6.3 Caso de tuberculose.....	62
4.7 Delineamento do estudo.....	63
4.8 Análise dos dados.....	65
4.9 Aspectos éticos.....	66
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>67</b>
5.1 Primeiro artigo: Added value of QuantiFERON-TB Gold in-Tube for detecting latent tuberculosis infection among persons living with HIV/AIDS.....	69
5.2 Segundo artigo: Response of isoniazid preventive therapy in people with HIV/AIDS based on results of Tuberculin Skin Test and QuantiFERON-TB Gold In-Tube.....	82
5.3 Terceiro artigo: Tuberculosis amongst people living with HIV/AIDS with negative results of both tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold in-Tube: a case report.....	94
<b>6. CONCLUSÕES.....</b>	<b>101</b>
6.1 Recomendações.....	104
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>106</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>113</b>
APÊNDICE A- Instrumento de Coleta de Dados.....	115
APÊNDICE B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE.....	118
<b>ANEXOS.....</b>	<b>119</b>

# APRESENTAÇÃO

---



A coinfeção tuberculose/vírus da imunodeficiência humana (TB/HIV) tornou-se um problema de saúde pública de grande magnitude que vem conduzido a articulação dos programas de TB e HIV/aids, nos contextos nacional e internacional, na busca de estratégias que possam contribuir para o controle da referida coinfeção. Neste sentido, o Ministério da Saúde (MS), por meio do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) e o Departamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST), Aids e Hepatites Virais se articularam para o desenvolvimento de ações em prol da identificação precoce e do tratamento dos pacientes com TB entre os pacientes com HIV, da identificação e do tratamento precoce da ILTB entre as pessoas vivendo com HIV/aids (PVHAs), e da identificação e do tratamento precoce dos pacientes com HIV entre os pacientes com TB.

Assim, uma das estratégias desenvolvidas no Brasil foi a identificação e tratamento da *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) entre as PVHAs, nos serviços de assistência especializados em DST/HIV/aids (SAEs), do Brasil. Para tanto, o PNCT e o Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais decidiram implantar a Prova Tuberculínica (PT) nos SAEs e iniciou a articulação a nível de ministério. Na condição de enfermeira e técnica especializada do MS, lotada naquele Departamento, tive a oportunidade de participar das reuniões de planejamento entre os dois Programas, o que resultou no desenvolvimento de capacitações de enfermeiros multiplicadores na PT nas diferentes Unidades da Federação (UF), que atuavam nos serviços de assistência especializados em DST/HIV/aids.

A partir daí, foi articulada entre os PNCT e o Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais as oficinas de capacitação em Prova Tuberculínica (PT), a princípio, incluindo enfermeiros dos Estados com maior incidência de coinfeção TB/HIV do Brasil. Neste momento, tive a oportunidade de conhecer a prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria do Socorro Nantua Evangelista, enfermeira do PNCT e uma das articuladoras deste processo. Durante a operacionalização da capacitação, incluindo a aplicação e leitura da PT me deparei com uma extensa e complexa logística necessária ao desenvolvimento desse procedimento, uma delas, a necessidade de 100 braços para atestar a habilidade na aplicação e leitura da referida Prova, com 80,0% de acerto no mínimo.

O foco era avançar nas estratégias de prevenção da TB entre os indivíduos com HIV/aids, em virtude de ser a infecção HIV um dos fatores de risco implicados no adoecimento por TB e a principal causa de morte entre as PVHAs. Neste sentido, tínhamos a curiosidade de investigar novos métodos diagnóstico para identificação da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*(ILTB) deparando-se com os ensaios de liberação do

interferon-gama (IGRA), e utilizado em alguns países e no Brasil, exame em estudo. Assim, nasceu o interesse em estudar esta nova técnica diagnóstica, resultando no desenvolvimento do projeto: *Fatores Preditores do Resultado da Prova Tuberculínica e dos Ensaios de Liberação de Interferon-Gama (IGRA) como Marcadores da Infecção Latente da Tuberculose, em Pacientes com Aids Residentes no Distrito Federal*, submetido ao Edital de Projetos de Pesquisa para o SUS-PPSUS n. 058/2010 da Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF). A aprovação deste projeto permitiu esse estudo, que ao final originou a tese aqui apresentada. Por sua vez, somado às lacunas existentes sobre o desempenho dos novos testes entre as PVHA, em especial, com delineamento longitudinal e em países em desenvolvimento, nova perspectiva de inovação tecnológica no cenário nacional e no SUS, visando a identificação da infecção latente da TB.

Neste sentido, a presente tese esta disposta da seguinte forma: a introdução em que foi caracterizada a construção do objeto do estudo, com descrição da justificativa do trabalho e perguntas norteadoras da pesquisa; a descrição dos objetivos do estudo (geral e específicos); breve revisão da literatura discorrendo sobre: a epidemiologia da TB, aids e coinfeção TB/HIV; os aspectos sociais da coinfeção TB/HIV; as principais estratégias de controle da coinfeção TB/HIV; a descrição sobre a imunopatologia da TB e da coinfeção TB/HIV; sobre a Prova Tuberculínica (PT) e o processo imunitário e a leitura da mesma; os ensaios de liberação do interferon-gama (IGRA); e, por fim, sobre o tratamento da ILTB. A descrição do método do estudo deu-se conforme as seguintes etapas: local do estudo; delineamento; amostra; instrumento de coleta de dados; classificação das técnicas (PT e QTF-GIT); critérios de classificação de aids, TB e ILTB; as etapas do desenvolvimento do estudo; a análise dos dados; e, os aspectos éticos da pesquisa. A apresentação e discussão dos resultados se deram no formato de 03 (três) artigos científicos, conforme orientação do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade de Brasília (PPGEnf/UnB), de 2013, em que foram analisados os dados transversais e longitudinais provenientes da pesquisa – este último, no formato de um artigo de série de casos, e outro de estudo de caso. Finalmente, tem-se a apresentação das conclusões gerais do trabalho, seguida de apêndices e anexos.

# 1.INTRODUÇÃO

---

A tuberculose (TB) é a mais freqüente doença fatal e oportunista entre as pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), e mesmo entre aqueles que recebem antirretrovirais, é a principal enfermidade que causa morte em coinfectados. Cerca de um terço das pessoas no mundo estão infectadas com o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) – agente causador da TB<sup>1</sup>, e desde 1990, os casos da referida enfermidade têm aumentado nas regiões onde o HIV e a epidemia de TB se sobrepõem. Assim, o rápido crescimento da epidemia do HIV, desde a sua descoberta em 1980, em muitos países, resultou em um aumento no número estimado de novos casos de TB<sup>2</sup>.

Em todo o mundo, dos casos estimados de TB, 13% estão entre as pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA)<sup>3</sup>. Além disso, 26% dos óbitos ocorreram entre os coinfectados TB/HIV<sup>4</sup>, sendo considerada a primeira causa de morte entre as PVHA<sup>3,4</sup>. O Brasil ocupa o 22º lugar entre os países com maior alta carga de TB no mundo, e um percentual de coinfectados TB/HIV de 9,8%<sup>5</sup>. No Distrito Federal, a taxa de incidência de TB é considerada baixa (10,8 casos por 100.000 habitantes), mas o percentual de coinfectados TB/HIV é maior que o percentual nacional, ou seja, 13,2%<sup>5</sup>.

Em relação ao risco de desenvolvimento de TB ativa após a infecção pelo MTB<sup>6</sup>, os infectados com o HIV têm risco mais elevado – de 20 a 37 vezes maior – do que aqueles não infectados<sup>7</sup>. Enquanto o risco de desenvolver TB ativa em adultos é estimado em 5 a 10% durante toda a vida, entre os indivíduos portadores do HIV, o risco é de 10% ao ano<sup>6</sup>. Assim, o diagnóstico e o tratamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) nas PVHAs é fundamental para evitar a progressão da condição de infectado para doença ativa, além de morte por TB<sup>7</sup>.

Uma das estratégias mais efetivas para prevenir o adoecimento por TB é o tratamento preventivo com isoniazida (TPI). Este reduz em cerca de 62% o risco de adoecimento para TB na PVHA, com resultado da Prova Tuberculínica (PT) positiva, mas sem significado estatístico nos indivíduos PT negativos, segundo a metanálise de Akolo et al (2010)<sup>8</sup>, envolvendo 8.578 pacientes com HIV participantes de estudos randomizados controlados. A Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>7</sup> ratifica a redução do risco da TB em cerca de 60%, a partir do uso da isoniazida (INH). Neste sentido, o tratamento da ILTB tem sido uma intervenção-chave na prevenção da TB entre as PVHAs, sendo recomendado, desde 1998, pela OMS e pelo Programa das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS)<sup>7</sup>.

A OMS recomenda que a profilaxia com INH deve ser fornecida independente do estado imunológico e do uso de terapia antirretroviral (TARV), e ressalta que o início ou término da terapia preventiva com INH não deve ser motivo de atraso do início da TARV entre os casos elegíveis<sup>7</sup>. No entanto, a redução na incidência de TB durante a terapia antirretroviral se dá conforme o tempo, com a maior vantagem durante os primeiros 02 (dois) a 03 (três) anos de tratamento, corroborando com a afirmativa de que o risco de desenvolver TB aumenta com o grau de imunossupressão, e permanece elevado (embora mais reduzido) mesmo após o início da TARV<sup>11</sup>.

Em 2006, a STOP TB Partnership (STP) considerou a detecção da infecção tuberculosa e o tratamento da ILTB uma estratégia fundamental para o controle da TB, uma vez que a Estratégia de Tratamento Diretamente Observado (DOTS) não foi suficiente para reduzir a doença<sup>9,10</sup>. Entretanto, a implementação do tratamento da ILTB tem sido abaixo do esperado em decorrência de vários obstáculos, incluindo a falta de uma abordagem de exclusão da TB ativa e o acesso restrito à INH por receio do desenvolvimento de resistência medicamentosa<sup>7</sup>.

Por sua vez, na identificação da ILTB, o Ministério da Saúde (MS) recomenda o uso da PT na abordagem inicial das PVHAs, independente da contagem de linfócitos T CD4 e carga viral. Adicionalmente, quando não-reator, a PT deve ser repetida anualmente em HIV positivos. Em caso de endureção de  $\geq 5$ mm, descartada a possibilidade de doença ativa, indica-se o tratamento da ILTB com INH com duração mínima de 06 (seis) meses, porém, com duração preferencial de 09 (nove) meses<sup>14</sup>.

Neste sentido, por mais de um século, a PT foi o único teste disponível para identificação da ILTB no País. Entretanto, tal exame apresenta limitações, tais como: possibilidade de testes falso-negativo, principalmente em indivíduos imunodeprimidos; resultados falso-positivos, oriundos da reação cruzada com a vacina BCG (Bacilo de *Calmette* e *Guérin*) ou exposição à Micobactérias não-Tuberculosas (MNT); requer duas visitas a unidade de saúde e exigência de leitura por pessoas habilitadas, resultando em perda da leitura de 10% dos casos<sup>15,16</sup>.

Diante das limitações supramencionadas, um novo método para o diagnóstico da ILTB – os ensaios de liberação do *interferon-gama* (IGRA) – foi aprovado em 2001 na versão QuantiFERON-TB test (QFT) (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia) pela *Food and Drug Administration* (FDA). Trata-se de um método que detecta a liberação de

*interferom-gama* (IFN- $\gamma$ ), em resposta a peptídeos específicos do MTB. Em 2005, o QTF foi substituído pelo QuantiFERON-TB *Gold in-Tube* (QTF-GIT, Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Austrália), por ser mais específico e sensível. E, em 2008, mais um teste foi aprovado pelo FDA, conhecido como T-STOP. TB (Oxford Immunotec, Abingdon, UK), mas ainda encontra-se em análise para aprovação no Brasil<sup>17</sup>. De modo geral, o uso do IGRA ainda não é válido para o uso de rotina nos serviços de saúde do Brasil<sup>18</sup>.

Os estudos vêm mostrando que o IGRA apresenta determinadas vantagens em relação à PT, que vão desde a maior especificidade<sup>15,16,19</sup> até a necessidade de apenas uma única visita do paciente ao serviço de saúde, além de estar livre de viés do leitor e apresentar melhor resultado do que a PT<sup>20</sup>. Entretanto, existem desvantagens que devem ser apontadas, tais como: custo elevado<sup>16,21</sup>; necessidade de instalação laboratorial com relativa tecnologia<sup>22</sup>; e, a inexistência de estudos de eficácia do tratamento preventivo com INH, com base no resultado do IGRA<sup>16</sup>.

Vale salientar que ambos os testes – PT e IGRA – sofrem interferências da imunossupressão relacionada ao HIV e podem estar associados a resultados falso-negativos<sup>23</sup>. São, portanto, considerados com sensibilidade subótimo especialmente em indivíduos gravemente imunodeprimidos, sendo sugerido um potencial papel para o uso de ambos os testes (PT e IGRA) nas PVHAs<sup>24</sup>. Uma recente revisão sistemática<sup>25</sup> sobre o uso do IGRA entre os indivíduos infectados pelo HIV sugere que o IGRA prevê o risco subsequente de TB ativa, sendo uma alternativa promissora na avaliação do diagnóstico da ILTB. E ainda, apesar do valor preditivo positivo para TB ativa ainda ser restrito, um resultado de IGRA negativo implicaria em um risco de TB muito baixo, em curto e médio prazo. Daí a necessidade da elaboração de estudos longitudinais para aprimorar a identificação de pacientes em risco de ILTB, o que pode auxiliar na indicação do tratamento da referida infecção.

Algumas recomendações de países de baixa carga da TB, como, por exemplo, nos Estados Unidos da América (EUA)<sup>26,27</sup>, Europa<sup>29</sup> e Canadá<sup>28</sup>, apresentam a indicação do TPI para a ILTB em pacientes com HIV, que inclui a positividade de um dos testes – PT ou IGRA, mediante a exclusão da TB ativa. No entanto, a durabilidade da proteção com INH em tais áreas tem sido pouco explorado nos pacientes com HIV/aids, bem como os benefícios da INH na redução de risco de progressão para TB, a partir dos resultados do IGRA<sup>16</sup>. E, os estudos que analisaram a proteção da INH na prevenção do desenvolvimento da TB, a partir dos resultados da PT, se restringiram aos locais de alta carga da TB, tornando as conclusões inconsistentes, tendo em vista que os pacientes do estudo poderiam ter sido reinfetados pelo

MTB após a conclusão da TPI<sup>11-13</sup>. Assim, as conclusões de revisão sistemática<sup>15</sup> sugerem a realização de mais estudos utilizando os testes supramencionados, simultaneamente ou sequencialmente, para avaliar o diagnóstico da ILTB em pessoas infectadas pelo HIV, dada a falta de evidências da TPI em indivíduos PT negativo e IGRA positivo. É preciso ainda levantar outros biomarcadores e o desenvolvimento de modelos de predição do risco de adoecimento por TB.

### **1.1. Justificativa**

O desenvolvimento de pesquisas que venham contribuir na avaliação da aplicabilidade de novas tecnologias diagnósticas, como, por exemplo, o QuantiFERON-TB *Gold in-Tube* (QTF-GIT), é essencial para o avanço tecnológico do cenário brasileiro. Neste sentido, acredita-se que o presente estudo permitirá o preenchimento de lacunas no entendimento da identificação e evolução da ILTB e TB entre as PVHAs, em uma área com alta cobertura vacinal da BCG e baixa incidência de TB, como, por exemplo, o Distrito Federal, uma vez que os estudos existentes são, em sua maioria, desenvolvidos em regiões de alta carga de TB e com reduzida exploração nas PVHAs.

Os testes diagnósticos para identificação da ILTB – PT e IGRA – não conseguem distinguir com exatidão a ILTB da TB ativa. Por sua vez, o alto custo do IGRA na prática clínica e a elevada taxa de adoecimento e morte por TB é um desafio para o controle da enfermidade nas PVHAs. Esta realidade mostra a emergência pela busca de marcadores preditivos que possam fornecer maior precisão no diagnóstico e na identificação dos indivíduos que irão se beneficiar com o tratamento da TB latente, em especial, àqueles que convivem com HIV/aids. Assim, quando da análise dos fatores de risco para o desenvolvimento da TB, é possível identificar, além das PVHAs, outros grupos com maior probabilidade de apresentação de TB, considerando a formulação de estratégias preventivas direcionadas ao controle da enfermidade<sup>6</sup>.

E, ao considerar que um dos desafios centrais do diagnóstico e tratamento da ILTB é a identificação daqueles indivíduos com maior risco de progressão para TB ativa, a busca por exames diagnósticos e/ou fatores de risco com maior poder preditivo, nos pacientes com HIV/aids, pode ser uma importante ferramenta no controle da coinfeção TB/HIV. Neste sentido, acredita-se que o presente estudo possa favorecer a compreensão dos benefícios da INH, a partir da identificação da infecção tuberculosa por meio da PT e do QTF-GIT,

tornando a indicação do tratamento da ILTB mais confiável para as PVHAs, no Distrito Federal e Brasil.

Diante das possíveis vantagens apontadas pelo IGRA, o estudo poderia favorecer a ampliação da identificação e do tratamento da ILTB na PVHA, em virtude da ausência de um teste padrão-ouro para o diagnóstico da ILTB<sup>24</sup>, e também impulsionar maior cobertura deste tratamento<sup>3</sup>. E ainda, beneficiar um número maior de pacientes que serão submetidos à quimioprevenção com INH e, conseqüentemente, diminuir os casos de TB ativa e as taxas de mortalidade nesta população, no Brasil<sup>5</sup>.

Os resultados deste estudo podem, ainda, subsidiar a discussão e a inclusão de novas estratégias governamentais, visando o controle da TB latente nas PVHAs no País, com possível redução da transmissão da doença e do sofrimento humano. Além de fornecer subsídios aos gestores na avaliação dos benefícios da INH nas PVHAs, a partir do resultado do QTF-GIT, tendo em vista que até o momento não existem evidências da capacidade protetora do tratamento preventivo com INH, com base nos resultados do IGRA de forma direta, mas, apenas indireta, utilizando-se os resultados da PT positiva<sup>16</sup>. Portanto, pretende-se aqui explorar esta lacuna de conhecimento.

Diante do contexto, questiona-se: quais os fatores de risco implicados nos resultados da PT e QTF-GIT que poderiam prever a ILTB em pacientes com aids residentes no Distrito Federal? Qual a contribuição da associação do uso dos dois testes (PT e QTF-GIT) na identificação da ILTB? Qual a evolução dos casos de ILTB tratados com INH? Quais as condições clínicas-epidemiológicas dos casos com desfecho de TB durante o acompanhamento?



## **2.OBJETIVOS**

---

## 2.1 Objetivo Geral

- Analisar o uso dos testes Prova Tuberculínica (PT) e QuantiFERON-TB *Gold in-Tube* (QTF-GIT) na identificação da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) em pessoas vivendo com aids.

## 2.2. Objetivos Específicos

- Identificar os fatores preditores implicados na ILTB nos pacientes com aids, a partir da PT e do QTF-GIT.
- Analisar a contribuição do uso dos testes PT e QTF-GIT na identificação da ILTB em pessoas com aids.
- Avaliar a evolução dos casos de ILTB tratados com INH em indivíduos com aids.
- Avaliar as condições clínicas-epidemiológicas dos casos com aids e desfecho de TB durante o seguimento.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

### 3.1. Epidemiologia da tuberculose

Estima-se que um terço da população mundial esteja infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Segundo estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>2</sup>, 02 bilhões de pessoas estão infectadas pelo bacilo da TB e, em 2012, foram registradas 8,6 milhões de novos casos de TB e de 1,3 milhões de mortes (1,0 milhão entre pessoas HIV-negativas e 300 mil entre os HIV positivos). A maioria dos casos são de homens<sup>3</sup>. Destaca-se que cada pessoa com TB ativa não tratada, poderá infectar cerca de 10 a 15 pessoas por ano<sup>30</sup>.

No mundo, cerca de 22 países concentram a maior carga de TB e são responsáveis por aproximadamente 80% dos casos daquela enfermidade. Em 2012, tem-se as regiões do Sudeste da Ásia (29%), África (27%) e o Pacífico Ocidental (19%) com maior incidência da doença. A Índia e a China responderam por 26% e 12% do total de casos, respectivamente<sup>3</sup>.

Considerando os dados do Brasil, o País ocupa a 16ª posição em números absolutos de casos, e, quanto ao coeficiente de incidência, a 22ª posição entre os países de maior alta carga de TB do mundo. Em 2013, o País notificou 71.123 casos novos de TB e em 2012, o sexo masculino apresentou um coeficiente de incidência 2,1 vezes maior que o do sexo feminino. Observou-se, também que, entre os homens, a faixa etária mais acometida foi a de 40 a 59 anos e para as mulheres foi a de 20 a 39 anos, em 2012<sup>5</sup>. Segundo o Ministério da Saúde (MS), tem-se uma redução no coeficiente de incidência de TB, uma vez que em 2001, o coeficiente de incidência era de 42,8/100.000, contra 38,2/100.000<sup>31</sup>, em 2009. Em 2011, manteve-se a tendência de redução do coeficiente de incidência alcançando 36,0/100.000, com notificação de 69.245 casos novos de TB<sup>32</sup>. E, em 2013, alcançou 35,4/100.000 habitantes de coeficiente de incidência da TB no País<sup>5</sup>.

Ao analisar os dados por região, os maiores coeficientes de incidência, em 2013, se deram na região Norte (45,2/100.000); seguida da região Sudeste (37,1/100.000), Nordeste (34,7/100.000), Sul (31,3/100.000) e Centro-Oeste (24,6/100.000). O Distrito Federal, em 2013, apresentou a menor taxa de incidência da TB do país, 10,8/100.000 hab, diferente da Amazonas que apresentou a maior taxa de incidência, ou seja, 70,6/100.000 hab<sup>5</sup>.

Adicionalmente, a mortalidade por TB apresenta uma tendência de redução nas últimas décadas. Em 2008, foram notificados 4.735 óbitos por TB, enquanto que, em 2007, apontaram-se 4.823 casos<sup>31</sup>. No ano de 2010, foram contabilizados 4.600 mil óbitos, mostrando um coeficiente de mortalidade de 2,4/100.000 habitantes, e, no Distrito Federal, 0,5/100.000 habitantes<sup>33</sup>. Em 2012, o País alcançou as metas estabelecidas pela OMS, de

reduzir pela metade o coeficiente de mortalidade por TB, quando comparado ao ano de 1990. No período 2003-2012, foram registrados, em média, 4.700 óbitos por ano. No último ano desta série, o coeficiente de mortalidade apontou para 2,3/100.000 habitantes. O coeficiente de mortalidade do Distrito Federal foi o menor do País, com 0,5/100.000 óbitos por habitantes. Contudo, apesar da redução de casos de óbitos, no Brasil, a TB continua sendo a primeira causa de morte entre os pacientes com aids. E, no ano de 2012, apenas 70,6% dos casos de tuberculose pulmonar bacilífera tiveram cura e 10,5% abandonaram o tratamento, ou seja, não conseguiu atingir a recomendação da Organização Mundial da Saúde, que preconiza pelo menos a cura de 85,0% destes casos<sup>5</sup>.

### **3.2. Epidemiologia da aids**

O Programa das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) divulgou, em 2012, que o número de casos estimados de pessoas vivendo com o HIV foi de 35,3 (32,2-38,8) milhões, sendo 2,3 milhões (1,9-2,7 milhões) de novas infecções, representando um declínio de 33% em relação ao ano de 2001, que era de 3,4 milhões (3,1-3,7 milhões). Ao mesmo tempo, o número de morte por aids vem diminuindo, com registro de 2,3 (2,1-2,6) milhões em 2005 para 1,6 milhões (1,4-1,9 milhões), em 2012. Tal fato vem sendo considerado um progresso vinculado aos esforços globais para se alcançar o 6º Objetivo de Desenvolvimento do Milênio estabelecido pela Organização das Nações Unidas (ONU), em 2000, que almeja combater ao HIV/AIDS, à malária e outras doenças, resultando em ganhos impressionantes, apesar dos desafios existentes<sup>34</sup>.

Um novo relatório do UNAIDS destaca que 19 milhões dos 35 milhões de pessoas que vivem com HIV, no mundo, desconhecem serem portadores do vírus. E ainda, 2013 foi o ano do alcance dos menores níveis de novas infecções por HIV neste século: 2,1 milhões (1,9 – 2,4 milhões). Nos últimos 03 (três) anos, as novas infecções caíram 13%. A estimativa de pessoas vivendo com HIV é maior na África subsaariana, com 24,7 milhões de casos (23,5 a 26,1 milhões); a Ásia e o Pacífico abrigam um número estimado de 4,8 milhões (4,1 a 5,5 milhões). As mortes relacionadas com a aids atingem 1,5 milhões (1,4 a 1,7 milhões), sendo considerado um dos menores números desde o pico de mortalidade de 2005, e representa uma queda de 35%. O relatório destaca como fatores contribuintes para os avanços, os esforços para a ampliação do acesso dos doentes aos antirretrovirais, com mais 2,3 milhões de pessoas

passando a ter acesso aos medicamentos, o que elevou o número global de indivíduos recebendo a terapia antirretroviral (TARV) para cerca de 13 milhões, em 2013<sup>35</sup>.

No Brasil, a aids, desde a sua descoberta – no início da década de 1980, tem como característica uma epidemia multifacetada, uma vez que os primeiros casos foram identificados na população predominantemente masculina com alto nível de escolaridade, estando a epidemia circunscrita aos grandes centros urbanos e com uma expressiva participação da transmissão homossexual e por transfusão de hemoderivados. Muito rapidamente, a epidemia alastrou-se para as classes menos favorecidas socialmente (pauperização), mulheres heterossexuais (feminização) e a interiorização da doença<sup>47</sup>. Atualmente, o último Boletim Epidemiológico<sup>36</sup> destaca uma epidemia concentrada do HIV entre as populações em situação de maior risco e vulnerabilidade quando comparados a população em geral, tais como: usuários de drogas, homens que fazem sexo com outros homens e mulheres profissionais do sexo. Também destacou o aumento da prevalência da infecção pelo HIV entre os jovens.

A taxa de prevalência do HIV, no País, em 2012, foi de 0,4% na população em geral, ou seja, uma estimativa de aproximadamente 718 mil indivíduos vivendo com HIV/aids no Brasil, onde cerca de 80% (574 mil) destes já tenham sido diagnosticados, e, aproximadamente 74% (531 mil) vinculados aos serviços de saúde. No ano de 2012, foram notificados 39.185 casos de aids no Brasil. A taxa de detecção nacional foi de 20,2 casos para cada 100.000 habitantes. E, considerando os casos acumulados de 1980 a junho de 2013, já foram notificados 689.478 casos de aids, sendo que 379.045 casos foram observados (55,2%) na região Sudeste, 137.126 doentes (20,0%) na região Sul, 95.516 pessoas (13,9%) na região Nordeste, 39.691 casos (5,8%) na região Centro-Oeste, e 35.100 habitantes (4,7%) da região Norte. No Distrito Federal, em 2012, foram notificados 563 casos, representando uma taxa de incidência de 21,3/100.000 habitante. E, no período de 1980 a junho de 2011, foram observados 9.060 casos acumulados na capital federal<sup>36</sup>.

A taxa de mortalidade por aids vem diminuindo no Brasil nos últimos 10 anos, sendo que em 2012, constataram-se 5,5 óbitos/100.000 habitantes. De 1980 até o ano de 2012, foram declarados 265.698 óbitos acumulados, tendo como causa básica as “doenças pelo vírus do HIV”, com incremento de 8.353 óbitos, quando consideradas outras causas com menção ao HIV/aids. No Distrito Federal a taxa de mortalidade obtida em 2012 foi de 3,6 óbitos/100.000 habitantes, com 2988 casos de óbitos acumulados desde 1980<sup>36</sup>.

### 3.3. Epidemiologia da coinfeção TB/HIV

A coinfeção TB/HIV é um dos maiores desafios das doenças transmissíveis, em todo o mundo, especialmente em países de baixa renda<sup>4</sup>. Ao se analisar os casos de TB no mundo observa-se que 1,1 milhões (13%) encontra-se entre as pessoas vivendo com HIV/aids (PVHAs), sendo que os países da África concentram 75% dos casos de TB entre as PVHAs<sup>3</sup>. Contudo, desde 2004, as mortes por TB relacionadas àqueles indivíduos caíram 36% no mundo, mas com menor percentual na África. Em relação às atividades colaborativas HIV/TB (o teste HIV, a TARV e as medidas preventivas recomendadas), estas impediram, segundo a OMS, a morte de 1.3 milhões de pessoas entre 2005 a 2012. No entanto, os desafios persistem, uma vez que menos da metade (46%) dos casos identificados por TB foram testados para o HIV<sup>34</sup>. Quanto à prevenção da TB entre os indivíduos portadores de HIV, em 2012, ainda não se atingiu a meta de 50% de iniciação da terapia preventiva com isoniazida (TPI) entre os novos casos inseridos nos serviços de aids do mundo, visto que apenas 470 mil pessoas com HIV iniciaram a TPI, o que representou 30% dos casos<sup>3</sup>.

No Brasil, do total de novos casos de TB diagnosticados em 2013, 59,2% realizaram o teste para o diagnóstico de HIV. No mesmo período, o percentual de coinfeção TB/HIV no País foi de 9,8%<sup>5</sup>. Esta comorbidade representou o segundo lugar no percentual acumulado de condições associadas à aids, no período de 1980 a 1999, representando 26% de casos de TB, apenas a frente da candidíase, que apresentou um percentual de 59%<sup>37</sup>.

A TB é responsável por mais de um quarto das mortes entre as pessoas vivendo com o HIV e é a primeira causa de morte desta população no mundo<sup>7,35</sup>. Segundo a estimativa da OMS, cerca de 320 mil óbitos, em 2012, ocorreram entre os coinfectados TB/HIV<sup>3</sup>. E, no Brasil, esta enfermidade representa a maior causa de morte entre as PVHAs, com taxa de óbito igual a 20% nos coinfectados<sup>5,14</sup>.

### 3.4. Aspectos sociais da coinfeção TB/HIV

A compreensão da dinâmica da TB e do HIV/aids depende tanto dos dados epidemiológicos quanto da compreensão das relações e condições de vida. Portanto, é um conceito complexo que engloba dimensões individuais, institucionais e sociais, e que envolve determinantes de suscetibilidade de indivíduos ou grupos<sup>38</sup>. Ou seja, na determinação social, é preciso considerar os fatores sociais, econômicos, culturais, étnicos/raciais, psicológicos e comportamentais que influenciam na ocorrência de problemas de saúde e seus fatores de risco

na população, conforme a Comissão Nacional sobre os Determinantes Sociais da Saúde (CNDSS)<sup>39</sup>.

Neste sentido, entende-se que as condições de vida e trabalho dos indivíduos e de grupos da população estão relacionadas com a sua situação de saúde, ou seja, ligadas às precárias moradias ocasionadas pela falta de política social e habitacional no cenário urbano, atreladas ao desemprego, à migração para grandes centros, à situação de pobreza, entre outros determinantes sociais que contribuem para o surgimento de áreas vulneráveis ao desenvolvimento da TB e, conseqüentemente da coinfeção TB/HIV<sup>38-40</sup>.

Por um lado, é possível observar que a aids vem sendo um fator determinante na modificação da epidemiologia da TB, ou seja, de uma evolução crônica para aguda, com possibilidade de condução à óbito em poucas semanas<sup>41</sup>. Por outro lado, na era pós-HAART (terapia antiretroviral altamente ativa), os indivíduos com HIV/aids apresentam maior sobrevida, assumindo características crônicas, com várias consequências e repercussões na qualidade de vida das pessoas<sup>42</sup>. Sobretudo, a pauperização, urbanização e pandemia da infecção pelo HIV nas grandes metrópoles, levou ao recrudescimento da TB mesmo entre os países desenvolvidos, que aparentemente parecia estar sob controle<sup>43</sup>.

Adicionalmente, ao refletir sobre os dois agravos, é possível identificar o peso social das doenças supramencionadas (em especial, a TB), pela concentração destas nas áreas de pobreza e com a limitação existente na área de saúde, onde se tem recursos mínimos para o diagnóstico, tratamento e controle da infecção tuberculosa<sup>44</sup>. Além disso, a caracterização da TB emergindo a partir da iniquidade na distribuição de renda, apresenta como principal causa o agravamento da desigualdade social, o advento da aids, o envelhecimento da população e os grandes movimentos migratórios<sup>45</sup>. Ou seja, a presença da doença tuberculosa em uma comunidade é reflexo da precariedade de políticas locais e do desenvolvimento social, cuja resposta acarreta o esgotamento da capacidade produtiva e, particularmente, afeta a população economicamente ativa<sup>38</sup>.

O estigma social se encontra muito presente nas duas patologias, agravando-se nas PVHAs pela sua forte representação ao início da epidemia – associada a grupos populacionais específicos e relacionada a comportamentos ditos “transgressores”. A pesquisa que levanta a perspectiva da qualidade de vida de coinfectados descreve que o estigma da TB foi considerado menor do que em relação à aids<sup>42</sup>. Contudo, a persistência da representação da TB à “mancha no pulmão”, associada à ampla descrença da cura, da pobreza, do excesso de



bebidas, traz profundas repercussões à inserção social dos indivíduos acometidos por aquela doença<sup>48</sup>.

### 3.5. Estratégias de controle da coinfeção TB/HIV

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) e o Departamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST), Aids e Hepatites Virais estabeleceram parcerias para o controle da coinfeção TB/HIV, com a finalidade de integrar ações mais resolutivas de atenção àquele segmento<sup>49</sup>. Neste sentido, estabeleceram estratégias que envolvem: a garantia de assistir o paciente com TB, a partir do acesso precoce ao diagnóstico da infecção pelo HIV, por meio da oferta da testagem anti-HIV, preferencialmente utilizando o teste rápido; o acesso oportuno ao TARV nos serviços de assistência especializado em DST/HIV/aids (SAE); a garantia aos indivíduos portadores de HIV/aids do diagnóstico precoce da TB ativa e o tratamento oportuno; a realização da prova tuberculínica (PT) e acesso ao tratamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB). O MS ainda recomenda como locais preferenciais de acompanhamento dos coinfectados (TB-HIV), os SAEs, sendo considerada uma importante estratégia para redução da morbimortalidade daquela população<sup>5,49</sup>.

Assim, o sucesso destas estratégias depende da articulação dos dois programas – TB e HIV – nos diversos níveis, o que requer dos gestores o incremento de ações na superação dos desafios e na consolidação de um sistema de saúde comprometido com as necessidades específicas da população em questão<sup>5</sup>.

Na esfera mundial, o Plano Global para Stop TB 2006 a 2015 estabelece, entre outros aspectos, que todo paciente com TB deve ter acesso a diagnóstico, ao tratamento e à cura da TB, destacando-se o estímulo ao desenvolvimento de novas ferramentas de diagnóstico. Em 2006, a STOP TB Partnership (STP) considerou a detecção e o tratamento da ILTB uma estratégia fundamental para o controle da TB, uma vez que o Tratamento Diretamente Observado (TDO) da TB não foi suficiente para a redução da doença. Daí tem-se a inclusão da proposta de investimento na detecção da ILTB nas populações de risco e o tratamento da prevenção do adoecimento da TB<sup>9,10</sup>.

Contudo, desde 1998, a OMS e a UNAIDS vêm recomendando o tratamento da ILTB entre as PVHAs, como ação colaborativa entre os programas (TB/HIV)<sup>7</sup>. Em 2008, a recomendação foi incrementada pela orientação dos Três “Is”, incluindo a intensificação da

detecção de casos de TB, a TPI e o controle da ILTB entre as PVHAs<sup>1</sup>. E, a partir de 2011, a recomendação da OMS deixou de indicar a realização da PT para iniciação da INH nas PVHAs em regiões de recursos limitados, mas que tal ação poderá ser utilizada quando possível<sup>7</sup>. Em 2012 a OMS lançou a política sobre as atividades colaborativas TB/HIV, estruturando suas atividades com três objetivos principais: estabelecer e fortalecer mecanismos de prestação integrada dos serviços TB e HIV; reduzir a carga de tuberculose em pessoas que vivem com HIV e iniciar terapêutica antirretroviral precoce; além de reduzir a carga de HIV entre pessoas com TB presuntivo (isto é, pessoas com sinais e sintomas de TB ou com suspeita de TB) e TB diagnosticada. O documento recomenda o início precoce da terapia preventiva com isoniazida nas pessoas com HIV, reforçando a não obrigatoriedade do uso da PT para iniciar a IPT, mas, sugere que a Prova Tuberculínica pode ser usada sempre que for possível<sup>50</sup>.

Destarte, a identificação e o tratamento da ILTB não são consideradas ainda como estratégia prioritária nos países de alta carga da TB, uma vez que os programas nacionais se concentram no diagnóstico da TB, mesmo que estudos tenham sugerido que a eliminação da doença requerer ações visando à gestão da ILTB<sup>9</sup>. Apesar dos avanços na indicação da INH entre as pessoas vivendo com HIV/aids no mundo, em 2012, ainda não se atingiu a meta de 50% de uso na prevenção da ILTB naquela população<sup>3</sup>.

### **3.6. Imunopatologia da tuberculose**

O contato primário do homem com MTB não necessariamente resulta em adoecimento por tuberculose. Após a penetração dos bacilos pelas vias aéreas, inicia-se um processo de reconhecimento deste agente estranho ao organismo no pulmão, sendo que as células-alvo na construção da defesa são os macrófagos alveolares<sup>41</sup>. Ou seja, a partir deste foco pulmonar e antes do desenvolvimento da resposta imune efetiva, os bacilos se disseminam via linfática e hematogênica no organismo humano. A seguir, inicia o reconhecimento e a fagocitose das bactérias por células da imunidade inata (neutrófilos, macrófagos e células dendríticas) e isso se dá via receptores de reconhecimento<sup>53</sup>. Os receptores tipo Toll (TLRs) são os principais envolvidos no reconhecimento de antígenos do MTB e os responsáveis pela ativação de macrófagos e células dendríticas. Então, os macrófagos e células dendríticas, tornam-se Células Apresentadoras de Antígeno (APCs) e fazem uma importante ligação entre a resposta imune inata e a adquirida, visto que elas

estimulam à expressão de moléculas coestimuladoras, tais como o CD80 e CD86 presentes na superfície destas células que, por sua vez, são capazes de interagir com receptores CD28 nos linfócitos T, ampliando, assim, a sua resposta imune<sup>54</sup>.

Também, a ativação dos linfócitos TCD4+ envolve o reconhecimento do peptídeo/antígeno ligado ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II, além da interação entre as moléculas coestimuladoras CD80 e CD86, com a CD28. Adicionalmente, as citocinas produzidas pelas APCs, como a interleucina 12 (IL-12) e a interleucina 2 (IL-2) - citocina produzida pelos linfócitos T ativados -, mantêm a ativação e a proliferação de linfócitos, o que induz a resposta celular predominantemente pró-inflamatória específica<sup>53,55</sup>.

Deste modo, o macrófago, ao localizar o MTB no organismo, passa a realizar a fagocitose, e este permanece no interior do fagossomo e, a partir da fusão do fagossomo e lisossomo, processam os antígenos do MTB e os apresentam aos linfócitos T CD4+ e TCD8+<sup>56</sup>.

Neste sentido, duas linhagens de linfócitos são estimulados na resposta imune específica do MTB, a saber: os TCD4+ do tipo 1 (Th1) que desempenham a principal função na resposta imune frente às micobactérias; e, a outra linhagem é realizada pela resposta produzida pelo linfócito T-citotóxico (CD8+), que reconhece os antígenos oriundos do citoplasma (tumoriais ou virais), porém, a apresentação dos antígenos se dá via MHC da classe I<sup>57</sup>. Estudos vêm demonstrando que vesículas apoptóticas, advindas de células infectadas por antígenos do bacilo de Koch e associados ao MHC de classe I, são capazes de estimular especificamente as células T CD8+<sup>55</sup>. E por sua vez, quando ativados, esses linfócitos também produzem *interferon-gama* (IFN- $\gamma$ ) e liberam grânulos enzimáticos ricos em granulisina, os quais ativam outras enzimas capazes de degradar lipídios, causando lise celular por apoptose<sup>53</sup>.

O *interferon-gama* está presente em todos os estágios da resposta imune e participa dos processos regulatórios, assim como das funções efetoras da resposta. Isto significa que a IL-12 aumenta a produção de IFN- $\gamma$  em células natural killer (NK) na fase inicial da resposta imune, e, também induz a ativação e a expansão de linfócitos Th1 antígenos-específicos. Cabe destacar que pelo fato da IL-12 ser produzida por células dendríticas e macrófagos com atuação nas células T, esta tem importante ligação entre as respostas inata e adquirida. Outras

citocinas, como, a IL-23, IL-18 e IL-27, também são importantes indutoras da produção de IFN- $\gamma$ <sup>55,56</sup>.

Adicionalmente, outros mecanismos ativam os macrófagos para exercerem sua capacidade bactericida frente ao MTB, um deles é a presença do IFN- $\gamma$  que em sinergia com o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), ativa macrófagos infectados pelo MTB, dando início a um importante mecanismo efetor da resposta imunitária mediada por células<sup>54</sup>. Ou seja, o IFN- $\gamma$  estimulado pelo TNF- $\alpha$ , é essencial no controle e manutenção do granuloma, por regular localmente a concentração de quimiocinas para o recrutamento de células de defesa, prevenindo a reativação endógena da TB ativa<sup>53,56</sup>.

Assim, a resposta imune mediada por linfócitos T e macrófagos é complexa e envolve diferentes citocinas, principalmente o IFN- $\gamma$ , a produção de óxido nítrico e o TNF- $\alpha$ , sendo que a produção destas substâncias é essencial no controle da TB latente. E através destes vários mecanismos dependentes da imunidade celular, que se desenvolve normalmente, após 2 a 10 semanas, a replicação das micobactérias é inibida tanto nos focos iniciais quanto nos focos metastáticos pela formação do granuloma, com os bacilos albergando no interior de células epitelióides. Por isto, em cerca de 90% dos indivíduos infectados pelo MTB, a primoinfecção passa despercebida<sup>58</sup>. Ao contrário, as falhas na produção destas citocinas levam, consequentemente, a reativação da doença tuberculosa<sup>53</sup>.

Um dos possíveis mecanismos envolvidos na neutralização da resposta imune efetiva se destaca a participação e ação das células Th2 como mediadores da produção de citocinas IL-4, IL-5, IL-8 e IL-10, sendo estas citocinas partícipes na ativação de células B, com consequente produção de anticorpos. E, devido ao efeito antagonista da IL-4 na resposta Th1, demonstrou-se que a resposta Th1 pode ser prejudicada mesmo na presença de uma baixa resposta Th2. A IL-4 tem a capacidade de regular negativamente a ativação de macrófagos<sup>55</sup> e, portanto, suprimir a resposta imune celular.

Além da regulação Th1 e Th2 existe, também, o importante papel das células T regulatórias (Treg) na dinâmica da resposta imune do hospedeiro contra o MTB. Estas células são os linfócitos TCD4+, que expressam altos níveis de CD25 e de cadeia  $\alpha$  do receptor da IL-2. Estas células podem limitar a efetividade da resposta imune, diminuindo o dano tissular inflamatório e sua exagerada expressão, podendo inclusive, impedir o controle da infecção tuberculosa. O exemplo disso se observa nos casos de TB ativa, em que as células Treg CD4+CD25+ estão aumentadas e os níveis de IFN- $\gamma$  diminuídos, e que após o tratamento da

TB, há uma inversão nos quantitativos destas citocinas. Também, as alterações na produção de citocinas regulatórias com queda na produção de IL-8 e a baixa capacidade fagocítica de neutrófilos podem diminuir ou suprimir a resposta protetora e aumentar a susceptibilidade à infecções por patógenos intracelulares como, por exemplo, o MTB<sup>53,54</sup>.

Adicionalmente, ressalta-se que a virulência da micobactéria pode ser capaz de modular a apoptose de macrófagos infectados, alterando os mecanismos de defesa do hospedeiro contra o MTB. Por exemplo, o antígeno ESAT-6 é um potente estimulador da imunidade celular, e também um mediador da lise celular com capacidade para inibir a produção de IL-12, o que pode afetar a sinalização dos receptores de células TCD4+ e TCD8+ além de reduzir a produção de IFN- $\gamma$ <sup>53</sup>.

Deste modo, a resposta imune se efetiva com a infiltração de neutrófilos e monócitos; aumento progressivo de linfócitos T e B que circundam os macrófagos infectados; presença de células dendríticas e fibroblastos que formam o granuloma tuberculoso; resulta na limitação da disseminação do MTB. Neste caso, os pacientes ficam na condição de infectados com o bacilo da tuberculose, mostrando a persistência dos germes dentro desta lesão, evitando a eliminação do germe pela resposta do hospedeiro. Atualmente, estes casos são denominados de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB), em que o granuloma serve como local de persistência bacteriana<sup>59</sup>. Cabe ressaltar, que a ILTB caracteriza-se como um dos maiores obstáculos à erradicação da infecção pelo MTB, particularmente, nos doentes com comorbidades.

No entanto, a formação do granuloma não necessariamente é suficiente para o controle da infecção, visto que pessoas com tuberculose ativa possuem múltiplos granulomas nos pulmões e em outros tecidos. Assim, o balanço entre a resposta efetora e a regulatória após a infecção pelo MTB pode predizer o resultado e a progressão, ou não, para a doença TB.

### **3.7. Imunopatologia da coinfeção TB/HIV**

O HIV é um retrovírus que penetra no organismo do homem por via sexual, transfusão sanguínea, transplacentária ou acidentalmente, e, incorpora-se ao ácido desoxirribonucleico (DNA) da célula, com tropismo por células com alta quantidade de receptores CD4+ de superfície, em especial, os linfócitos TCD4+. Mas, também podem

infectar macrófagos, células dendríticas, do aparelho respiratório, do sistema nervoso central (SNC) e epiteliais, entre outros<sup>41</sup>.

Após a infecção pelo HIV, tem-se a depleção dos linfócitos TCD4+, que apresenta um padrão de normalidade em torno de 800 a 1.000 células/mm<sup>3</sup>. Tal declínio é distinto entre os indivíduos infectados pelo HIV; entretanto, pode levar ao comprometimento da resposta imunológica, sendo considerado um dos marcadores de progressão da infecção até o desenvolvimento da aids<sup>41</sup>. E, embora independente da contagem de linfócito TCD4, os indivíduos portadores de HIV<sup>+</sup> são mais suscetíveis à TB do que aqueles não infectados pelo vírus<sup>59</sup>. O risco ao desenvolvimento da TB foi comprovadamente maior entre as pessoas com contagem de linfócito TCD4 <200 cél/mm<sup>3</sup> em pesquisas realizadas no Brasil<sup>60,61</sup> e em outros países<sup>62,63</sup>. Tem-se ainda o fato da hipótese de que o HIV reduz o número e a funcionalidade das células T específicas ao MTB<sup>59</sup>.

Neste contexto, é preciso considerar que o principal mecanismo de defesa contra o MTB é a imunidade celular, por meio dos linfócitos T – o mesmo sistema comprometido na infecção pelo HIV. Os indivíduos portadores daqueles vírus apresentam maior risco de reativação endógena e tem risco mais elevado de reinfecção exógena ocasionado pelo MTB<sup>41</sup>, uma vez que o HIV, preferencialmente, se replica dentro de linfócitos TCD4 e macrófagos ativados – principais componentes na formação do granuloma, em resposta à infecção pelo MTB. Portanto, a replicação do HIV gera o aumento da carga viral nos tecidos envolvidos, o que provavelmente ocasiona uma ruptura no equilíbrio entre a função de contenção do granuloma, com conseqüente crescimento da MTB. E o ambiente imune criado pelo MTB também promove a replicação viral, tendo em vista que causa um aumento de citocinas inflamatórias – o que pode levar à ativação de células T e macrófagos, induzindo a replicação periférica e local do HIV<sup>59</sup>.

Neste sentido, diante do comprometimento imunológico sofrido pelos pacientes infectados pelo HIV, a reativação endógena do MTB se dá tanto nos focos pulmonares como nos extrapulmonares, com peculiar característica de que em indivíduos coinfectados TB/HIV com sistema imune relativamente preservado (CD4+ > 200 cél/mm<sup>3</sup>), a forma pulmonar é mais freqüente do que a extrapulmonar<sup>41</sup>.

Isto se deve ao fato de que os indivíduos com função imunológica preservada, ou seja, com contagem de linfócitos TCD4+ mais alta, apresentam frequentemente granulomas caseosos, com restrição ou nenhum bacilo visível. Ao contrário, à medida que o

comprometimento imunológico aumenta e a contagem de linfócitos TCD4+ reduz, as lesões tornam-se mais difusas com abundante necrose tecidual, sem a caracterização típica do granuloma e necrose caseosa, poucas ou nenhuma células epitelióides maduras e a presença de numerosos bacilos. Ou seja, a redução ou destruição dos linfócitos TCD4+ do granuloma resulta, provalvemente, em uma ruptura direta na estrutura do granuloma, com consequente falha na contenção da infecção tuberculosa, favorecendo a disseminação local e sistêmica entre os pacientes imunossuprimidos, que inclui os indivíduos infectados pelo HIV<sup>4,54,64</sup>.

Tem-se aí uma justificativa da dificuldade encontrada ao se realizar o diagnóstico da TB em indivíduos infectados pelo HIV, visto que diante das caracterizações expostas anteriormente, os métodos diagnósticos sofrem variações, tais como: pesquisa de bacilo no escarro negativa, achados radiográficos atípicos, alta prevalência de TB extrapulmonar, especialmente em sítios de difícil acesso, e associação com outras doenças pulmonares oportunistas<sup>41</sup>.

Vale salientar que estudos do DNA do MTB tem sugerido que os casos de TB ocorridos mais precocemente, entre as pessoas infectadas pelo HIV, seriam decorrentes da reativação endógena da infecção latente, enquanto aquele adoecimento, em uma fase mais tardia, seria proveniente de uma nova infecção<sup>64</sup>. E, que entre os indivíduos portadores do HIV<sup>+</sup> em regiões onde a TB é endêmica, o desenvolvimento desta se dá, principalmente, pela nova infecção e não pela reativação de uma infecção latente<sup>59</sup>.

Assim, os indivíduos com comorbidades presentes – MTB e HIV – apresentam aceleração da deteriorização das funções imunológicas, sendo que estes efeitos podem ocasionar óbitos com elevada frequência, e muitos dos mecanismos relacionados a esta coinfeção não são totalmente compreendidos<sup>4,59</sup>. Destaca-se, portanto, que a interação entre as duas patologias supramencionadas é bidirecional e sinérgica, uma vez que o HIV promove a progressão da infecção latente da TB e aumenta a suscetibilidade a nova infecção pelo MTB; em contrapartida, o MTB aumenta a replicação viral do HIV, acelerando a sua evolução natural e, conseqüentemente, a destruição das células imunitárias de defesa e a elevação do risco de óbito<sup>4,41,65</sup>.

### **3.8. Prova Tuberculínica (PT)**

Em 1890, Robert Koch desenvolveu um extrato de glicerina de bacilos da TB para cura e prevenção da tuberculose. Após análises posteriores desta substância, foi possível

observar que esta não apresentava ação terapêutica, porém, deu origem a “velha tuberculínica” (OT) – catalisadora do desenvolvimento das modernas PTs. Somente em 1934, foi desenvolvida uma preparação mais estável e consistente por Florence B. Seibert, bioquímico do Instituto Henry Phipps da Universidade da Pensilvânia, que mais tarde foi reconhecida como derivado protéico purificado ou PPD<sup>66</sup>.

Em 1944, uma tuberculina preparada rica em proteínas: aproximadamente 92,9% de proteína, 5,9% de polissacárido e 1,2% de ácido nucleico, denominada de PPD-S (PPD-Standard), tornou-se referência nos EUA. E, devido à sua pureza e grande potência, o PPD-S foi adotado como padrão internacional de tuberculina pela OMS, em 1952. Em 1978, a *Food and Drug Administration* (FDA) fez exigências de equivalência de qualidade, resultando na definição da Unidade Internacional (UI), do PPD. No entanto, nos EUA e Canadá, a potência do PPD foi expressa como uma unidade de tuberculina (UT) em vez de UI. Assim, uma UT é definida como 0,02 ug de PPD-S<sup>66,67</sup>.

Atualmente, 2 UT de PPD-RT23 é o recomendado pela OMS e pela União Internacional Contra Tuberculose e Doenças Pulmonares (IUATLD). O RT23 é o produto mais utilizado, de modo global, apesar dos vários produtos de PPD<sup>66</sup>. No Brasil, a tuberculina utilizada é o PPD-RT 23, na dose de 0,1ml, que contém 2UT – unidades de tuberculina, e guarda equivalência biológica com 5UT de PPD-S, utilizada em outros países<sup>14</sup>.

### **3.8.1. O processo imunitário e a leitura da Prova Tuberculínica**

O processo inicial de sensibilização desencadeado pela infecção ocasionada pelo MTB leva cerca de 06 (seis) a 08 (oito) semanas. Após este período, com a introdução da tuberculina (PPD) na pele, esta substância irá estimular a reação de hipersensibilidade tardia, com migração dos linfócitos T de memória para circulação. Os antígenos são apresentados aos linfócitos T memória, pelos macrófagos por meio dos MHC, em sua superfície. Estes linfócitos T de memória sofrem uma série de divisões mitóticas e, simultaneamente, liberam grande número de citocinas, especialmente, a IL-2, que estimula as células polimorfonucleares, macrófagos e outros linfócitos para o foco da reação, ou seja, no local onde se aplicou a tuberculina<sup>68,69</sup>.

Diante disto, após a aplicação da tuberculina, se verifica entre 04 (quatro) a 08 (oito) horas, uma vasodilatação cutânea local e edema. Esta vasodilatação é responsável pelo eritema local observado clinicamente. Além disso, é possível encontrar zonas desiguais de



edema e pequenos infiltrados celulares inflamatórios na epiderme. E como as células endoteliais nas áreas com os infiltrados tornam-se edemaciadas, por vezes, pode ocorrer necrose destas células<sup>70</sup>.

Assim, a estimulação dos linfócitos T de memória por meio da PT resulta na infiltração celular ocasionada pelos linfócitos sensibilizados, o que comumente gera o eritema nas primeiras 24 horas. O endurecimento característico é proveniente deste processo e apresenta seu pico de formação entre 48 à 72 horas, desaparecendo lentamente de forma progressiva, embora comumente dure até mais de 96 horas<sup>66,69</sup>. Portanto, este método tem por base a reação imunocelular local (acúmulo de células inflamatórias) – reação também conhecida como reação de Mantoux, que se desenvolve na pele de 48 a 94 horas, após a inoculação intradérmica da tuberculina<sup>41</sup>.

Esse teste apresenta como desvantagem a susceptibilidade da reatividade cruzada da PT com os Bacilos de Calmette-Guérin (BCG), bem como com Micobacterias não-Tuberculosas (MNT), afetando, assim, sua especificidade em regiões onde a vacinação com BCG é elevada e as MNT são frequentes, ou seja, realidade vivenciada no Brasil<sup>71</sup>.

Além disso, para interpretação adequada dos resultados da PT, faz-se necessário entender o fenômeno denominado como efeito *booster*, uma vez que pode ser um problema nos casos de testes seriados da referida Prova. Tal fenômeno se caracteriza pela reação aumentada da PT após repetição desta, mesmo em caso de ausência de infecção. Isto se dá em função da reativação da resposta tuberculínica pelas células de memória, fazendo com que um teste subsequente tenha intensidade de reação aumentada. Ou seja, a resposta atinge seu pico máximo quando o intervalo entre o primeiro e o segundo teste ocorrer entre 01 (uma) e 05 (cinco) semanas, e é muito menos frequente se o intervalo for de apenas 48 horas ou mais que 60 dias, embora existam relatos que o efeito *booster* possa ser detectado em 01 (um) ou mais anos após a primeira PT negativa<sup>68,69,72</sup>.

Vale destacar também a questão da conversão tuberculínica, definida como o desenvolvimento da hipersensibilidade, do tipo tardia, aos antígenos micobacterianos após a primeira infecção com o MTB. Esta resposta está presente na pele em torno de 08 (oito) semanas<sup>72</sup>.

No Brasil, a fim de se investigar a possibilidade do efeito *booster* em profissionais da saúde, e em indivíduo cuja primeira PT foi negativa e submetida a um segundo teste, em um intervalo de tempo não superior a 03 (três) semanas, no antebraço contralateral, o servidor

deve apresentar, na segunda leitura, um enduredo maior ou igual a 10 mm, com incremento de pelo menos 6 mm em relação à primeira leitura<sup>49</sup>.

Logo, a interpretação das reações da PT não deve ser unidimensional, ou seja, não deve ser focada apenas em tamanho do enduredo, mas sim “tridimensional” – o que significa que na avaliação de um indivíduo com um resultado positivo, deve ser considerado além do tamanho da endureção, o valor de previsão e o risco de adoecer por TB<sup>72</sup>.

### 3.9. Ensaios de liberação do interferon-gama (IGRA)

Na busca por melhores métodos diagnósticos para TB e da ILTB, o genoma do MTB foi sequenciado, e apresenta aproximadamente 376 proteínas específicas para a espécie – algo relevante para conhecer qual o tipo de antígeno a imunidade do hospedeiro se direciona<sup>53</sup>. Mediante as limitações, alguns estudos procuraram levantar os antígenos específicos que estivessem presentes no genoma do MTB e ausentes *Mycobacterium bovis* que compõem a vacina BCG. Tal fato resultou no isolamento de dois antígenos, a saber: o Early Secreted Antigenic Target 6-kDa (ESAT-6) e a Culture Filtrate Protein 10-kDa (CFP-10)<sup>55</sup>.

Novos testes imunológicos foram, então, desenvolvidos e os mais promissores incluíram os ensaios de liberação do *interferon-gama* (IGRA), que permitiram avaliar a produção do *interferon gama* (IFN- $\gamma$ ) por linfócitos em resposta a antígenos específicos do MTB<sup>21</sup>. Neste sentido, os referidos testes tem por base o conceito de que os linfócitos T de memória liberam IFN- $\gamma$  quando reestimulados por antígenos específicos codificados dentro da região difference-1 (RD1), do genoma da MTB ausentes em todas as estirpes da vacina BCG e em boa parte do MNT, os quais são designados de Early Secreted Antigenic Target 6-kDa (ESAT-6); o Culture Filtrate Protein 10-kDa (CFP-10), e por último o TB 7.7<sup>15,22,55</sup>.

Assim, os IGRAs, ao contrário da PT, não sofre influência da vacinação BCG ou por infecções por MNT, sendo um teste imunológico apontado como uma estratégia diagnóstica alternativa, efetiva na identificação da ILTB<sup>15,55</sup>. Neste sentido, o IGRA está diretamente relacionado à resposta imune do paciente; portanto, sua vantagem se dá quando aponta que o paciente foi previamente sensibilizado pela micobactéria, e pode auxiliar na confirmação da ILTB. Também é importante na ausência de suspeição da TB ativa, não havendo necessidade de isolamento do bacilo no escarro ou em outra amostra biológica do paciente<sup>55</sup>.

O teste imunodiagnóstico para identificação da ILTB é a resposta do MTB junto aos macrófagos residentes no tecido alveolar, sendo uma das primeiras barreiras de defesa frente à

micobactéria. O reconhecimento e a posterior secreção de IL-12 pelos macrófagos induzem a produção, ativação, diferenciação, produção de IFN- $\gamma$  e expansão de células TCD4+ (Th1) antígeno-específicas. A produção de IFN- $\gamma$  por linfócitos TCD4+ (Th1) ocorre cerca de 20 dias após o contato com o MTB, conforme seu acúmulo no pulmão e consequente redução do crescimento bacteriano<sup>53</sup>.

Neste caso, a imunidade contra a TB é mediada principalmente pela célula TCD4+ (Th1) que, por sua vez, produz o IFN- $\gamma$ , originando estudos imunológicos voltados ao diagnóstico da enfermidade, visando identificar a presença desta citocina diante da estimulação por antígeno-específico<sup>55</sup>.

O IFN- $\gamma$  tem participação importante na fase inicial da doença e na fase crônica, sendo capaz de ativar os mecanismos microbicidas dos macrófagos, estimulando a participação na produção de quimiocinas (moléculas que induzem a quimiotaxia ou sinalização), induzindo um aumento na expressão do MHC (aumento na apresentação de antígenos) e de receptores para imunoglobulinas (FcRs; maior capacidade de fagocitose), com capacidade de recrutar linfócitos T para participarem da destruição bacteriana, e ainda, participar na produção de óxido nítrico. Entretanto, alguns estudos sugerem que os níveis de IFN- $\gamma$  diminuem em pacientes com TB ativa, e são baixos em pacientes com doença pulmonar avançada<sup>54</sup>. Neste sentido, não é possível fazer a distinção entre ILTB e TB ativa<sup>24</sup>, muito menos realizar o diagnóstico de TB ativa<sup>21,71</sup>.

A primeira versão do teste IGRA comercializado foi o QuantiFERON-TB (Cellestis Limited, Carnegie, Austrália), em 2001, utilizando o PPD como antígeno principal. Este apresentava os mesmos problemas de especificidade do teste cutâneo da tuberculina. Em 2004, o referido teste foi então substituído pelo QuantiFERON-TB *Gold in-Tube* (QTF-GIT, Cellestis Limited, Carnegie, Austrália), fazendo uso dos antígenos ESAT-6, CFP-10 e TB 7.7, com algumas vantagens operacionais adicionais, tais como: a necessidade de ida do paciente apenas uma vez à unidade de saúde, o resultado ser emitido em até 24 horas, a não interferência da vacinação prévia com BCG e com outras micobactérias não-tuberculosas<sup>55</sup>.

Contudo, na busca de evidência sobre a utilização do IGRA em relação à prova tuberculínica, Trajman et al (2013)<sup>16</sup> observaram a não existência de estudos comparando a PT e o IGRA em populações vacinadas com BCG no momento do nascimento, onde a especificidade da PT é maior, uma vez que a maioria dos estudos que avaliaram vacinados e não vacinados com BCG, se deram em países onde a BCG é realizada depois da infância ou

em doses sucessivas. Tal fato resulta em acentuada diminuição da especificidade da PT para 59%, enquanto o teste IGRA mostra-se elevado, ou seja, 98% para o QTF-GIT (vacinados BCG 96% e 99% não-vacinados BCG) e 93% para T-SPOT.TB.

Neste sentido em relação à especificidade, uma metanálise<sup>73</sup> descreve que na população, a proporção de indivíduos IGRA positivo pode ser menor do que os indivíduos PT positiva, como demonstrado em 07 (sete) de 11 estudos longitudinais avaliados por Abubakar, et al. (2013)<sup>74</sup>. Também os estudos confirmam esta maior especificidade do IGRA em relação a PT. Recentemente Pai et al. (2014)<sup>24</sup> concluíram que os IGRAs possuem uma especificidade para o diagnóstico da ILTB de > 95% em locais com baixa incidência de TB, e que a especificidade não é afetada pela vacinação BCG – o que pode implicar na preterição do IGRA em relação a PT, em populações onde a BCG é freqüente após a infância ou ministrada em várias doses<sup>24,73</sup>; bem como em ambientes onde a especificidade da PT está comprometida pela reatividade cruzada com a MNT<sup>73</sup>.

Em relação à sensibilidade, a maioria dos estudos foram realizados em pacientes com TB ativa, ou seja, necessariamente infectados<sup>16</sup>. Em uma metanálise<sup>75</sup> que incluiu estudos realizados em países de baixa e alta incidência de TB, em 2008, encontrou-se uma sensibilidade combinada de 78% para QTF-GIT e 92% para T-SPOT.TB. A revisão de Pai et al (2014)<sup>24</sup> salientou que a sensibilidade do T-SPOT.TB continuou sendo mais elevada do que o teste QFT-GIT, em cerca de 90% e 80%, respectivamente.

Outra metanálise<sup>76</sup> concluiu que os resultados positivos do IGRA têm maior valor preditivo positivo sobre a progressão para TB ativa do que a PT. O valor preditivo negativo, referente à proporção de participantes que tiveram resultados negativos para ILTB e não desenvolveram TB ativa, durante o seguimento, foi muito elevado, tanto nos IGRAs e na PT; porém, os IGRAs apresentaram pequena superioridade, com significância estatística, especialmente em grupos de alto risco. Deste modo, os dados supramencionados sugerem que o IGRA proporciona benefícios significativos sobre a PT; entretanto, a sua utilização deve ser direcionada para grupos de alto risco de adoecimento de TB, incluindo os infectados pelo HIV.

Ao contrário, na avaliação de outra metanálise<sup>73</sup>, concluiu-se que a incidência da TB, mesmo em indivíduos IGRA positivo, foi baixa, sugerindo que indivíduos IGRA positivos não evoluíram para doença TB durante o seguimento, semelhante aos resultados da PT

positiva. Neste sentido, revisões mais recentes<sup>16,24</sup> apontaram que até o momento, os IGRAs apresentam baixa capacidade preditiva da progressão da ILTB para doença ativa.

Diante do exposto, é possível verificar que não existem testes disponíveis da ILTB com grande valor prognóstico, *de per se*<sup>24,73</sup>, e que o IGRA oferece melhor identificação da infecção tuberculosa em relação a PT; mas, a melhoria é incremental ao invés de transformacional.<sup>24</sup> Portanto, o IGRA sozinho pode não ser suficiente como um biomarcador, uma vez que a resposta do interferon- $\gamma$  ao antígeno específico é induzida em quase todos os estágios da evolução da tuberculose. Contudo, os resultados do IGRA como biomarcadores preditivos associados a outros fatores de risco, tais como: idade, infecção recente em crianças pequenas, contato recente de TB, ou a infecção pelo HIV pode representar uma capacidade preditiva muito maior<sup>73</sup>.

Considerando a interpretação dos resultados do IGRA, um estudo<sup>74</sup> sugere que atualmente seja apenas realizado de forma binária, como positivo ou negativo. Resultados incertos não possuem interpretação e não têm significado clínico, e orientam a repetição. Resultados indeterminados, que normalmente resultam de falha no controle positivo, são mais comuns em indivíduos com imunossupressão, e devem ser repetidos. O referido estudo ainda alerta que os resultados podem mudar de positivo para negativo ou vice-versa, sendo que a conversão tem o mesmo significado da interpretação da PT, ou seja, houve uma aquisição recente da infecção pela TB. E ainda não se tem claro a questão do motivo da reversão do positivo para o negativo, mas pode refletir a eliminação espontânea da infecção<sup>74</sup>.

Especificamente, alguns estudos têm mostrado que entre pacientes com HIV, a sensibilidade do QTF-GIT foi de 61%, não sendo mais sensível do que a PT na comparação direta dos dois testes<sup>15,25</sup>, e a especificidade foi de 72%<sup>25</sup>, ou seja, desempenho bastante similar a PT e com modestos valores preditivos<sup>15</sup>, apesar da demonstração da associação de resultado IGRA positivo e a incidência da TB ativa, em curto e médio prazo, observado em países de baixa carga<sup>25</sup>. Esta similaridade e sensibilidade sub-ótima levou a autores, como, por exemplo, Pai et al. (2014)<sup>24</sup>, a sugerirem o uso de ambos os testes (IGRA e PT) em indivíduos imunodeprimidos. E, diante da concordância dos resultados dos testes, recomenda-se a TPI, uma vez que esta deve fornecer pelo menos o mesmo benefício de uma pessoa com resultado PT positivo. Torna-se necessário um cuidado especial em relação à interpretação da conversão e ou reversão nas PVHAs, tendo em vista que a reversão pode ser uma consequência do declínio da imunidade<sup>16</sup>.

Tem-se, portanto, a necessidade da busca de indicadores mais precisos da infecção latente pelo MTB, em especial, em populações com alta prevalência de HIV, tendo em vista que o aumento da incidência da TB não parece estar totalmente relacionado às tendências de transmissão da mesma. Deste modo, os caminhos para o controle da TB na era do HIV requer a melhoria do diagnóstico. E ainda, em relação às maneiras práticas para o aproveitamento do potencial de novos testes para o diagnóstico da ILTB, estas devem ser desenvolvidas e implementadas o mais amplamente possível, a fim de promover uma melhor compreensão da epidemiologia da TB no século XXI<sup>77</sup>.

### **3.10. O Tratamento da Infecção Latente pelo *Mycobacterium tuberculosis***

O tratamento da ILTB reduz o risco de TB ativa em até 60%<sup>21</sup>. Neste sentido, uma intervenção fundamental em saúde pública para a prevenção daquela enfermidade em pessoas vivendo com HIV tem sido recomendada desde 1998, pela OMS e pelo UNAIDS. Entretanto, sua implementação tem sido abaixo do esperado em decorrência de vários obstáculos, incluindo a falta de uma abordagem de exclusão da tuberculose ativa e o acesso restrito à INH por receio do desenvolvimento de resistência medicamentosa<sup>7</sup>.

Neste cenário, a OMS, em 2011<sup>7</sup>, desenvolveu diretrizes para a intensificação da detecção de casos de TB e ampliação da TPI para pessoas que vivem com HIV, incluindo áreas com recursos limitados. Os regimes terapêuticos para a ILTB, incluíam outras drogas, tais como: pirazinamida, rifampicina e rifapentina, que apresentaram resultados eficazes quanto aos regimes utilizando a INH isoladamente, com o agravante de maior taxa de toxicidade. Assim, tanto a OMS<sup>7</sup> como o Brasil<sup>14</sup> recomendam o uso apenas da INH 300 mg/dia para tratamento da ILTB entre as PVHAs<sup>7</sup>.

Em relação à duração do tratamento profilático para TB, a OMS (2011)<sup>7</sup> não encontrou diferença na eficácia e proteção entre os esquemas de 06 (seis) e 12 meses de uso da INH. Assim, 06 (seis) meses é o suficiente para proteção da TB nas PVHAs. Vale destacar também a recomendação do início da terapia preventiva independente do estado imunitário e do uso ou não do TARV, não relatando interferência sobre o início da TARV entre as pessoas portadoras de HIV<sup>7</sup>. E, diante das incertezas da duração ideal da INH, a *American Thoracic Society* (ATS) também recomendou o uso de esquema de 06 (seis) meses para os pacientes HIV positivos<sup>11</sup>.

A opção de 09 (nove) meses de regime de tratamento da ILTB foi descrito pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), em 2009, que recomendou o uso da INH diariamente ou 02 (duas) vezes semanal, durante 09 (nove) meses<sup>26</sup>. Mais recentemente, em um guia para prestadores de cuidados da saúde primária de 2013, o CDC reforça a primeira opção de regime de 09 (nove) meses diários de INH para o tratamento da ILTB, mas aponta o regime de 06 (seis) meses diários como uma opção para melhor adesão e redução de custo, quando necessário<sup>27</sup>.

Cabe destacar que, desde 1952, a INH foi utilizada no tratamento da TB, sendo prontamente veiculada sua eficácia na prevenção daquela doença em um estudo experimental<sup>51</sup>. Tal fato gerou uma série de estudos nas décadas de 1950 e 1960, avaliando a eficácia da INH em diferentes grupos de risco, e, na década de 1990, ressurgiram novos estudos com o advento do HIV. Posteriormente, foi demonstrada a eficácia da INH na prevenção da doença TB associada ao HIV<sup>12</sup>.

Das drogas tuberculostáticas atualmente disponíveis, a INH tem o maior efeito bactericida precoce contra bacilos de multiplicação rápida<sup>11</sup>. Porém, tem ação restrita aos bacilos de crescimento lento (geralmente intracelular) e intermitente (geralmente extracelular). É uma droga que é ativada por enzimas do MTB, que produz radicais reativos de oxigênio e radicais orgânicos que inibem a formação da parede celular, provocando dano ao DNA do bacilo e consequente morte<sup>52</sup>.

A OMS<sup>7</sup> descreve que o efeito protetor da TPI nas PVHAs diminui com o tempo, e a durabilidade varia por até 05 (cinco) anos. Em duas atualizações feitas a partir de levantamento de estudos realizados em áreas de alta carga da TB, o efeito protetor da INH entre as PVHAs é descrito com a duração de 2,5 a 3,0 anos em uma citação<sup>12</sup>, e de 1,0 a 2,5 anos em outro estudo<sup>11</sup>. Um estudo randomizado duplo-cego, realizado na África, observou uma durabilidade da proteção ainda menor – cerca de 200 dias (6,6 meses) após conclusão da TPI entre as pessoas HIV positivas<sup>13</sup>.

No Brasil, cabe assinalar que o tratamento da ILTB nas PVHAs, segundo o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose (2011)<sup>14</sup>, estabelece como principal critério de análise da infecção tuberculosa, o resultado da radiografia de tórax normal ou com presença de cicatriz radiológica de TB. E, em caso de resultado normal, deve-se indicar a quimioprofilaxia com INH na dose de 5 a 10 mg/kg de peso, até a dose máxima de 300 mg/dia, frente a PT  $\geq$  5 mm, além de contatos intradomiciliares ou institucionais de pacientes

bacilíferos independentemente da PT e em indivíduos PT < 5 mm com registro documental de ter tido PT  $\geq$  5 mm sem submissão de tratamento para ILTB na ocasião. Quando na presença de cicatriz radiológica de TB, sem tratamento anterior para TB (afastada possibilidade de TB ativa por meio de exames de escarro, radiografias anteriores e se necessário, tomografia de tórax), independentemente do resultado da PT, recomenda-se, também, o início da TPI.

Em relação à duração, aquele documento<sup>14</sup> estabelece como duração mínima o prazo de 06 (seis) meses. Contudo, recomenda a ampliação da profilaxia com INH para 09 (nove) meses após a consideração da viabilidade operacional e adesão do paciente. Ressalta ainda que, independente do tempo de duração, o indivíduo deverá ser seguido regularmente a cada 30 dias, com o objetivo de estimular a adesão e monitorar os possíveis efeitos adversos. Nas Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos vivendo com HIV/AIDS<sup>78,79</sup>, tem-se recomendação semelhante, porém, prioriza-se o resultado da PT para indicar a quimioprofilaxia da TB na PVHA, com a orientação de ser repetida anualmente em casos de resultado negativo, e após a devida exclusão de TB ativa.

Por sua vez, vale destacar a dificuldade de realização do diagnóstico da TB nas pessoas vivendo com HIV/aids. Tal limitação vai desde a questão da pesquisa de bacilo no escarro – que, em geral, é negativa, apresentam-se com achados radiográficos atípicos, registram alta prevalência de tuberculose extrapulmonar, especialmente em sítios de difícil acesso, além de associação com outras doenças pulmonares oportunistas<sup>41</sup>.

Deste modo, apesar da recomendação da avaliação de casos suspeitos nas PVHAs ser, em geral, semelhante à totalidade da população, por vezes, é importante a realização das hemoculturas para micobactérias e fungos, bem como a punção aspirativa e biópsia de medula óssea, como parte da rotina de investigação, principalmente nos casos de TB disseminada, além da realização de procedimentos invasivos para coleta de espécimes clínicos, como, por exemplo, líquido pleural e biópsia de pleura, líquido e biópsia de órgãos sólidos (linfonodos e pleura), primando pelo diagnóstico diferencial da TB extrapulmonar em relação a outras doenças oportunistas. E ainda, recomenda-se a insistência na coleta de escarro para baciloscopia, cultura, identificação da espécie e realização de Teste de Sensibilidade Antimicrobiano (TSA), fazendo uso, quando necessário, o escarro induzido ou a broncoscopia<sup>78,79</sup>.



## 4.MÉTODOS

---

#### 4.1. Local do estudo

O Distrito Federal encontra-se localizado na região Centro-Oeste do Brasil e está praticamente envolvido pelo Estado de Goiás, com exceção de seu lado sudoeste, que se limita com o Estado de Minas Gerais. Considerando as Regiões Administrativas (RAs), esta Unidade da Federação (UF) possui atualmente 30 RAs, sendo Brasília a cidade mais importante do Distrito Federal<sup>80,81</sup>.

No ano de 2011, o Distrito Federal apontou mais de 2,5 milhões de habitantes vivendo em seu território. Na análise de renda, a referida UF possuía uma das maiores rendas *per capita* do Brasil, com valores de R\$ 45.977,59, representando quase 03 (três) vezes a média brasileira. Apresentava um Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,844 – apenas 0,003 pontos percentuais abaixo da cidade de Florianópolis, Santa Catarina (o maior do Brasil)<sup>82</sup>.

A população do Distrito Federal e do Entorno conta com 14 Hospitais Regionais (HRs), 74 centros de saúde urbanos e 23 centros de saúde rurais. O Sistema de Saúde do Distrito Federal oferece um total de 4.692 leitos, distribuídos entre prontos-socorros, enfermarias e Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), inclusive os conveniados e/ou contratados. Portanto, a maior parte da assistência médica é predominantemente fornecida pela rede do Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>83,84</sup>.

Dados do Ministério da Saúde (MS)<sup>85</sup> descrevem que o Distrito Federal conta com 08 (oito) serviços de assistência especializados em DST/HIV/aids (SAE), de caráter público, a saber: 03 (três) unidades em Brasília (Centro de Saúde n. 11; Hospital Universitário de Brasília – HUB e Unidade Mista) e 01 (um) serviço em Ceilândia (Centro de Saúde n. 1 de Ceilândia), Gama (Centro de Saúde n. 5 do Gama), Planaltina (Centro de Saúde n. 1 de Planaltina), Sobradinho (Centro de Saúde n. 1 de Sobradinho) e Taguatinga (Unidade Mista), sendo responsável pela assistência de aproximadamente 1,5% da população brasileira com aids<sup>36</sup>.

#### 4.2. Delineamento do estudo

No presente estudo, fez-se uso de diferentes delineamentos para o levantamento dos objetivos da pesquisa.

O primeiro artigo apresentou um delineamento transversal, que consiste na relação em que a exposição-doença é avaliada, em uma dada população, em um dado momento – o que permite um retrato da relação das variáveis no momento delimitado<sup>86</sup>.

Em relação ao segundo artigo, fez-se um estudo de série de casos, que consiste em estudos da saúde humana, utilizados para se investigar problemas ainda mal conhecidos e cujas características ou variações naturais não foram convenientemente detalhadas, com o limite mínimo de 10 casos<sup>86</sup>.

O terceiro artigo consistiu em um estudo de caso – a observação de 01 (um) a 09 (nove) casos com a mesma doença ou evento e, a partir da descrição dos respectivos casos, a confecção do perfil das suas principais características<sup>86</sup>.

#### **4.3. Amostra do estudo**

A amostra foi calculada em 278 pacientes para um poder de 80%, considerando um  $\alpha=0.05$  e a associação de um teste positivo com seis variáveis preditoras (características dos pacientes)<sup>87</sup>, dentro de um universo de 2.423 pacientes adultos com aids do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM)<sup>88</sup>. Este sistema permite o fornecimento do número de pacientes em terapia antirretroviral (TARV) em cada SAE do DF, ou seja, o meio ideal de se obter o quantitativo de pacientes com aids por serviço. A amostra final alcançou 300 pacientes, buscando suprir as possíveis perdas durante o seguimento. Os doentes foram, então, distribuídos proporcionalmente pelo quantitativo de pacientes do SAE no SICLOM, conforme descrito em quadro abaixo:

**Quadro 1** – Distribuição dos casos de pacientes adultos em TARV por SAE e a amostra proporcional distribuída por serviço (n=300 pacientes), Distrito Federal, 2014.

<b>Serviços de assistência especializados em DST/HIV/aids</b>	<b>Nº de pacientes adultos em TARV</b>	<b>n (%)</b>
Centro de Saúde nº 11 de Brasília	307	40 (13,2)
Hospital Universitário de Brasília	191	22 (7,3)
Unidade Mista- Reg.Sul / Hospital Dia	1.145	136 (45,0)
Centro de Saúde nº 01 de Ceilândia	208	24 (7,9)
Centro de Saúde nº 05 do Gama	120	15 (4,0)
Centro de Saúde nº 01 de Planaltina	61	10 (3,3)
Centro de Saúde nº 01 de Sobradinho	70	9 (3,0)
Unidade Mista de Taguatinga	321	44 (14,6)
<b>TOTAL</b>	<b>2.423</b>	<b>300</b>

Os pacientes foram convidados a participar da pesquisa, no momento das consultas médicas nos SAE's. Foi solicitado dos entrevistados o aceite no estudo, após seleção, os participantes eram convidados a assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes do início da coleta de dados.

#### **4.3.1. Critério de inclusão**

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de aids e idade  $\geq 18$  anos, sem sinais e sintomas sugestivos de tuberculose (TB), em uso de antirretroviral e não submetidos à Prova Tuberculínica (PT) há menos de 5 semanas<sup>72</sup>.

#### **4.3.2. Critério de exclusão**

Foram excluídos os pacientes com aids que não concordaram em participar da pesquisa; os não residentes no Distrito Federal; aqueles só infectados com o HIV; as gestantes; aqueles doentes com infecções oportunistas sistêmicas graves associadas à aids e em uso de medicações imunossupressoras; aqueles com infecção viral ou submetido a vacinação viral nos últimos 02 (dois) meses; além de pessoas com histórico de TB ativa atual e/ou pregressa<sup>49</sup>.

#### **4.4. Instrumentos de coleta de dados**

A coleta de dados se deu por meio da aplicação de um instrumento estruturado contemplando as seguintes variáveis: dados sócio-demográficos; história de vacinação e/ou revacinação de Bacilos de Calmette-Guérin (BCG); história de contato com paciente com TB; história pregressa de PPD reator; contagem de CD4; carga viral; uso de álcool e drogas ilícitas; outras doenças associadas e da variável presidiário. Os resultados foram logrados da PT-PPD *Rt 23 2UT* e do QuantiFERON-TB *Gold in-Tube* (QTF-GIT). Durante o seguimento, outras variáveis foram acrescentadas no instrumento, a saber: resultados de baciloscopias de escarro, Raio X de tórax, cultura de escarro, isolamento do bacilo de Koch e o resultado do teste de sensibilidade, além de biópsia e culturas em caso de suspeita de TB extrapulmonar<sup>78,79</sup>. O instrumento foi validado pelos pesquisadores e enfermeiros dos serviços especializados em DST/HIV/aids do Distrito Federal.

#### **4.5. Classificação de Técnicas (PT e QTF-GIT)**

##### **4.5.1. Técnica de aplicação e leitura da Prova Tuberculínica**

A PT foi realizada, intradermicamente, na dose de 0,1 ml, no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, com um ângulo de 05 (cinco) a 15 graus, com a leitura entre 72 a 96 horas após a aplicação, e foram considerados reatores os pacientes que apresentaram resultados da PT igual ou superior a 5mm<sup>14</sup>.

##### **4.5.2. Técnica de coleta e análise do QTF-GIT**

O QTF-GIT (Cellestis, Carnegie, Australia) foi avaliado a partir da coleta de sangue periférico, em 03 (três) tubos (1 ml cada), a saber: o NIL (ct. negativo), o Mitogen (ct. positivo) e o de TB (que é a investigação junto ao paciente). Após a realização da coleta do

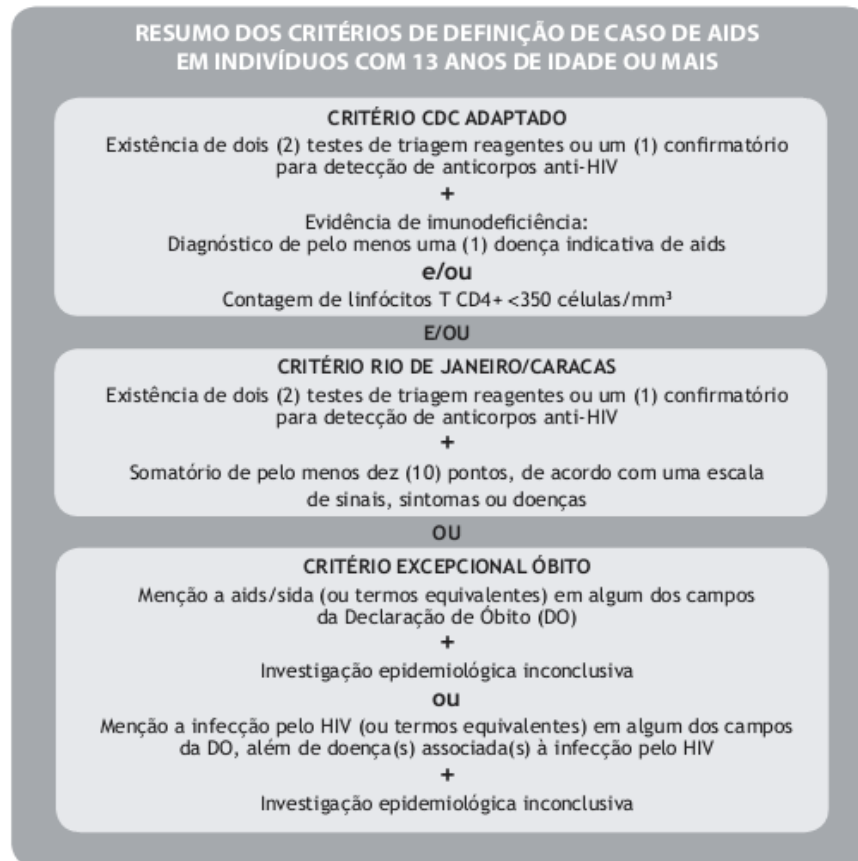
sangue, os tubos foram incubados à 37°C por 16 a 24 horas. Após tal período, os tubos foram centrifugados e o soro foi separado e identificado corretamente com o nome do paciente. Em seguida, cada tubo recebeu a identificação do NIL, Mitogen e de TB. Após o congelamento das amostras na temperatura de -20°C ou até a -70°C, aguardou-se um maior quantitativo de exames para o início do processamento dos testes. A etapa seguinte consistiu na análise do material por meio do método ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*)<sup>89</sup>.

Foram considerados positivos quando a resposta do *interferon-gama* (IFN- $\gamma$ ) aos antígenos TB, menos o controle negativo, foi  $\geq 0,35$  UI / ml e  $\geq 25\%$  do controle negativo. Os casos negativos se deram quando tais critérios não foram atingidos, e indeterminado, se a resposta de interferon para o controle negativo foi  $\geq 8$  UI / ml ou  $<0,5$  UI / ml em comparação com o controle positivo<sup>89</sup>.

#### **4.6. Critérios de classificação de aids, ILTB e tuberculose**

##### **4.6.1. Caso de aids**

Para definição dos casos aids, fez-se uso dos critérios adotados no Brasil, desde 2003, o do Rio de Janeiro/Caracas e o Critério CDC Adaptado<sup>90</sup>, conforme se tem no resumo exposto no quadro a seguir.



Fonte: Ministério da Saúde (2003)<sup>90</sup>

#### 4.6.2. Caso de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*

Foram considerados para o estudo como “caso de ILTB” as pessoas que apresentaram PT  $\geq$  5mm e contatos intradomiciliares recentes, independentemente da PT<sup>14,49</sup>, além daqueles pacientes que apresentaram o resultado do QTF-GIT positivo<sup>16,17</sup>.

#### 4.6.3. Caso de tuberculose

Considerou-se como caso de TB pulmonar os pacientes com tosse com expectoração por 03 (três) ou mais semanas, febre, perda de peso e apetite, com confirmação bacteriológica por baciloscopia direta e/ou cultura e/ou com imagem radiológica sugestiva de TB. Como caso de TB extrapulmonar, aqueles com evidências clínicas, achados laboratoriais, inclusive histopatológicos, compatíveis com TB extrapulmonar ou pacientes com pelo menos uma cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) em material proveniente de localização extrapulmonar<sup>91</sup>.

#### 4.7. Desenvolvimento do estudo

O estudo se deu em parceria com o SES-DF, gestores do Programa de Controle da Tuberculose(PCT), DST/Aids, das unidades de saúde com SAE e o Laboratório Central de Saúde Pública do Distrito Federal (LACEN-DF), nas seguintes etapas:

A **primeira** etapa consistiu na apresentação, sensibilização e capacitação dos gestores dos programas e profissionais envolvidos na realização da coleta de dados e exames (PT e QTF-GIT). Primeiramente, houve a sensibilização dos gestores dos programas de TB e DST/Aids. Posteriormente, houve o recrutamento dos profissionais da equipe de Enfermagem para realização da capacitação para aplicação e leitura da PT, dos 08 (oito) SAEs do Distrito Federal, entre fevereiro e março de 2011, com o apoio da equipe de capacitação do PNCT/MS nas referidas capacitações no Distrito Federal.

Em relação à capacitação de enfermeiros na técnica de aplicação e leitura da PT se encontra recomendado, no Brasil, um curso teórico-prático de 40 horas, havendo 01 (um) instrutor para cada 04 (quatro) profissionais, no máximo. Cada profissional de enfermagem deverá realizar de 80 a 100 aplicações de PT; bem como, 80 a 100 leituras de PT, no caso de desenvolvimento de projetos de pesquisa, faz-se necessário a concordância entre a leitura do enfermeiro em capacitação e o enfermeiro de referência de, no mínimo, 90%; e para serem multiplicadores ou supervisores do Programa de Controle da Tuberculose o percentual de acertos deve ser de, no mínimo, 80%<sup>68</sup>.

Em abril de 2011, foi organizada e realizada a capacitação dos técnicos dos laboratórios das 08 (oito) unidades laboratoriais referenciais dos SAEs e do LACEN-DF, com o apoio dos técnicos representantes do QTF-GIT. Foi estabelecido, também, o fluxo de envio dos exames e identificação dos pacientes da pesquisa, especialmente quando da realização do QTF-GIT. Criou-se a estratégia de estabelecimento de um código no sistema de controle de exames da SES-DF. Realizou-se ainda uma reunião com todos os enfermeiros dos serviços supramencionados para a organização do fluxo dos pacientes, a apresentação dos critérios de seleção da amostra nas unidades de saúde, e de informações técnicas (ex. PT, contagem de células CD4+), além do treinamento dos monitores que auxiliaram no preenchimento do instrumento.

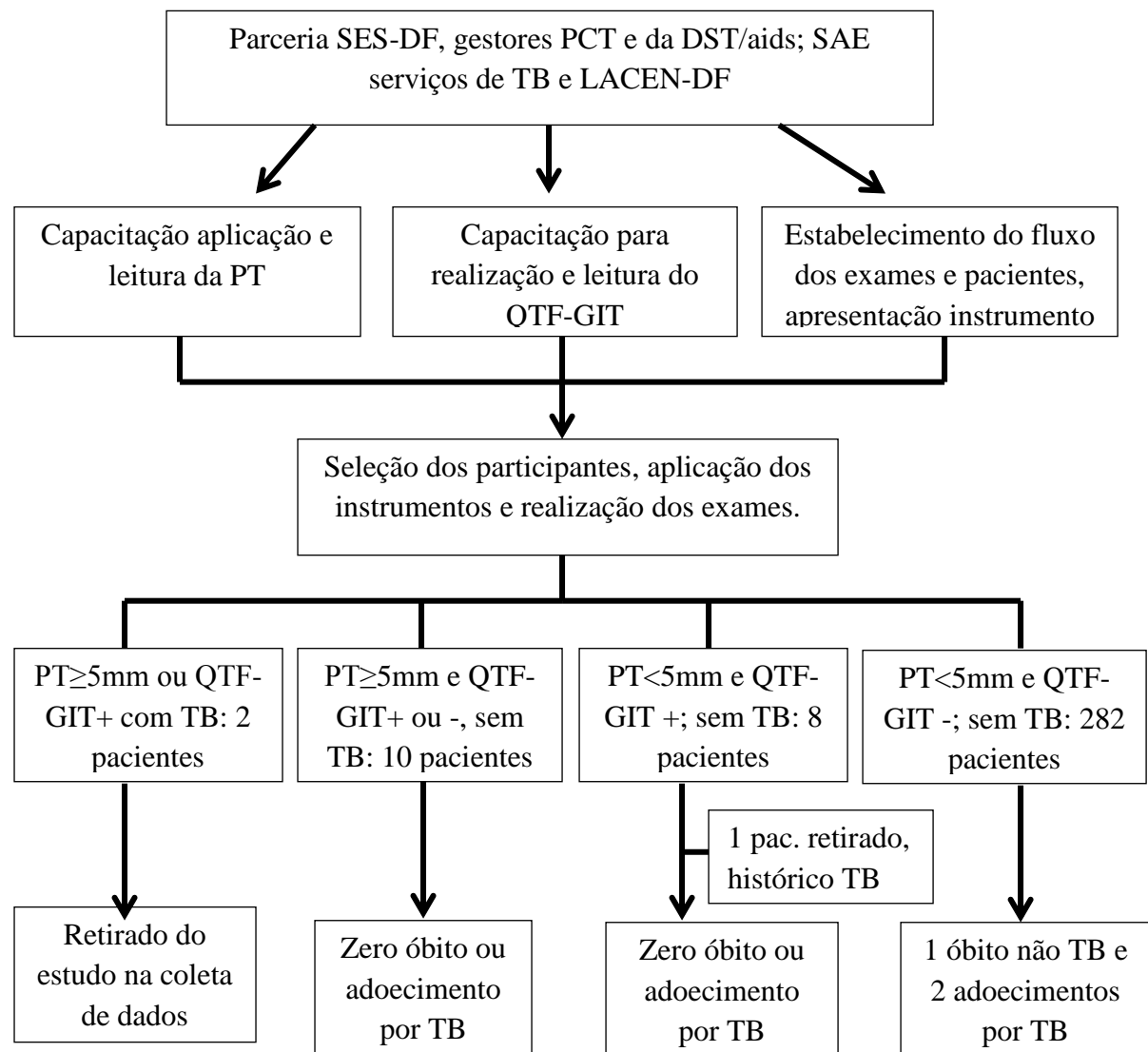
A **segunda** etapa consistiu na realização da seleção dos participantes, aplicação dos instrumentos e realização dos exames, com o apoio de enfermeiros do serviço e monitores,



além da supervisão da autora da pesquisa. Conforme os dados levantados e os resultados obtidos, verificou-se que:

- Os participantes que apresentaram resultado de PT igual ou maior que 5mm com ou sem QTF-GIT positivo foram avaliados por médicos dos serviços de TB, e, quando diagnosticado TB ativa, o participante foi excluído da pesquisa e encaminhado para tratamento. Quando identificada a infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB), os pacientes foram orientados a realizar o tratamento preventivo com isoniazida (TPI) conforme orientações do MS<sup>14,78,79</sup> e seguidos durante todo o estudo.
- Os participantes que apresentaram PT menor que 5mm e QTF-GIT positivo, sem TB ativa, foram encaminhados aos médicos do serviço de TB para início da TPI, diante das evidências da ILTB e das recomendações de tratamento com INH como em outros países<sup>16,17,26-28</sup>. E todos os pacientes tratados com ILTB foram seguidos, a fim de avaliar o desfecho dos casos.
- Os participantes que apresentaram PT menor que 5mm e QTF-GIT negativo foram orientados quanto à infecção TB e a doença, além da realização do seguimento dos casos no tempo.

A **terceira** etapa foi o seguimento de todos os participantes do estudo, seja com resultado de exames positivos ou negativos, analisando-se o desfecho do caso: resultado do tratamento da ILTB com isoniazida (INH), e adoecimento por TB ou por óbito até o dia 20 de maio de 2014. O seguimento foi realizado a partir de visitas aos serviços com informações obtidas junto à equipe de saúde e nos registros dos prontuários. A confirmação do caso se deu no registro de adoecimento no Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Distrito Federal (SINAN/DF), e do óbito no Sistema de Informação sobre Mortalidade do Distrito Federal (SIM/DF), além dos dados laboratoriais da infecção pelo HIV via Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral (SISCEL), conforme ilustrado na figura a seguir.



**Figura 1:** Fluxo do desenvolvimento do estudo e seguimento dos pacientes com HIV/aids participantes do estudo, Distrito Federal, 2014.

#### 4.8. Análise dos dados

A associação de variáveis independentes e um resultado positivo dos dois testes foi estimada pelo *Odds Ratio* (OR) em análise univariada e modelo multivariado, por meio de regressão logística, fazendo uso do *software* estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 20 (Chicago, IL). Foram calculados os intervalos de confiança (IC) à 95%, média e os intervalos interquartílicos entre as variáveis numéricas. A concordância dos resultados dos testes (PT e QTF-GIT) foi comparada pelo teste Kappa. Fez-se uso do teste não paramétrico de Wilcoxon na análise da relação entre a contagem de células CD4 (antes e após a TPI). O nível de significância considerado foi de 5%. As variáveis independentes

consideradas no presente estudo foram: sexo, escolaridade, estado civil, renda, uso de álcool e do cigarro, contato com portadores de TB – segundo recomendações do MS<sup>14</sup>, histórico de vacina BCG e a contagem de CD4.

#### **4.9. Aspectos éticos**

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF), com aprovação do Processo n. 0019/2011, com início do levantamento de dados, mediante a concordância dos pacientes por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram garantidos o sigilo e a confidencialidade dos dados. Além disso, ratificou-se que os pesquisadores não possuíam conflito de interesse, em particular, com fabricantes do QTF-GIT; portanto, não apresentando nenhum vínculo empregatício ou financeiro com os seus fabricantes e/ou representantes legais da empresa.

## 5.RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo consistiu na inclusão de 300 pacientes portadores de aids do Distrito Federal, selecionados em 08 (oito) Serviços de Assistência Especializado em DST/HIV/aids (SAE). Trata-se de uma base de dados de um estudo longitudinal que permitiu a construção de 03 (três) artigos, a saber: um com delineamento em análise transversal, outro de uma série de casos, e um terceiro configurando-se como um estudo de caso. Contudo, ressaltam-se que os mesmos apresentaram limitações como, por exemplo, a baixa prevalência de resultados positivos dos dois testes (QTF-GIT e PT) - que impossibilitou avaliar os fatores de risco associados aos resultados positivos e discordantes dos testes, e o reduzido tempo de seguimento e adoecimento por TB - o que dificultou a realização de estudos analíticos.

O primeiro artigo, intitulado *Added Value of QuantiFERON-TB Gold in-Tube for Detecting Latent Tuberculosis Infection among Persons Living with HIV/AIDS*, teve por objetivo identificar a contribuição do QTF-GIT na detecção da ILTB em PVHA e conhecer os fatores preditores da ILTB, a partir da PT e QTF-GIT. Trata-se de um estudo transversal. Como resultado, observou-se que após a análise de regressão logística univariada e multivariada, considerando a relação das diferentes variáveis do estudo, não houve associação significativa entre estas. Por sua vez, os resultados positivos nos 02 (dois) exames permitiram mostrar o valor adicional do QFT-GIT em relação à PT na detecção de ILTB nas PVHAs no Distrito Federal. Vale destacar que o Distrito Federal apresentava baixa incidência de TB (11.1/100.000 habitantes) e conta com elevada cobertura vacinal por Bacilo de Calmette e Guérin (BCG).

Os 02 (dois) artigos seguintes foram oriundos do seguimento dos pacientes ao longo do estudo. No decorrer do acompanhamento das 300 pessoas com HIV/aids, observou-se uma média total de seguimento de 739 dias (IQR: 555,5-959,0) e uma média de contagem de CD4 de 544,23 cél/mm<sup>3</sup> (IC95%: 516,21-572,26). Ressalta-se que ao final do acompanhamento, a média de CD4 foi maior do que no início do estudo, a qual era de 477,5 cél/mm<sup>3</sup> (IC95%: 450,5-504,5). Durante o período de seguimento, 0,6% dos casos (2/300) desenvolveram TB ativa e 0,3% dos pacientes (1/300) foram a óbito por causa não relacionada à TB. Um óbito ocorreu com 154 dias de acompanhamento, sendo a contagem de CD4 no início do seguimento de 7cél/mm<sup>3</sup>, havendo relatos de histórico de não adesão à terapia antirretroviral (TARV). Durante o acompanhamento 02 (dois) pacientes apresentaram TB, e o tempo médio de adoecimento foi de 389 dias (IQR: 157- 621). Estes tinham a forma pulmonar da TB, ambos com PT<5mm, e QTF-GIT negativos. O total de pessoas/ano em risco de adoecimento por TB foi de 448, e o estudo mostrou uma taxa de incidência de TB entre os PVHA de 4,5

por 1000 pessoas-ano. E, dos casos identificados com ILTB, nenhum adoeceu por TB no decorrer do seguimento.

A abordagem do segundo trabalho envolveu o desfecho dos casos com resultados positivos em 01 (um) dos 02 (dois) testes ou em cada um deles (PT e/ou QTF-GIT) após submetidos à TPI, visando o diagnóstico da ILTB nas PVHA. O artigo intitula-se *Response of isoniazid preventive therapy in people with HIV/AIDS based on results of Tuberculin Skin Test and QuantiFERON-TB Gold in-Tube*. Trata-se de uma série de casos onde se deu a análise das características dos 17 pacientes com resultado positivo da PT e/ou QTF-GIT, com o objetivo de avaliar a evolução dos casos de ILTB tratados com INH nos pacientes com aids. Contudo, observou-se que nem todos os pacientes iniciaram ou completaram o tratamento com INH, e nenhum caso de ILTB evoluiu para doença tuberculosa.

O último artigo, intitulado *Tuberculosis amongst people living with HIV/AIDS with negative results of both tuberculin skin test and QuantiFERON TB-Gold in-Tube: a case report*, avaliou o desfecho da doença tuberculosa em pacientes com aids do Distrito Federal, em seguimento no estudo. Foi realizado um estudo de caso, com o objetivo de avaliar as condições clínicas-epidemiológicas dos casos com aids e desfecho de TB durante o seguimento. Como resultado, analisaram-se 02 (dois) casos de desenvolvimento de TB na PVHA estudada, com a forma clínica de TB pulmonar, apesar dos resultados do QTF-GIT e PT terem sido negativos.

A seguir, tem-se a apresentação dos 03 (três) artigos, cujos resultados serão respondidos a partir dos objetivos apontados anteriormente no presente estudo.

## 5.1 Primeiro artigo

Artigo publicado na revista **BioMed Research International**, em 29 de maio de 2014.

**Added value of QuantiFERON-TB Gold in-Tube for detecting latent tuberculosis infection among persons living with HIV/AIDS.**

### **Abstract**

**Objective:** To evaluate the added value of QuantiFERON-TB Gold in-Tube (QTF-GIT) over the tuberculin skin testing (TST) for detecting latent tuberculosis (TB) infection (LTBI) among patients with AIDS in a city with a low TB incidence rate (11.1/100,000 inhabitants) and universal BCG coverage.

**Methods:** Three hundred consecutive patients with AIDS in eight outpatient sexually-transmitted disease public clinics in Brasilia were submitted to QFT-GIT and TST between May 2011 and March 2013. A positive result of either test was considered as LTBI.

**Results:** Median CD4-cell count was 477.5 cells/mm<sup>3</sup>; 295 (98.3%) were using antiretroviral therapy. Eighteen patients (6%, 95% CI: 3.6%-9.3%) had LTBI, of whom 4 (1.3%, 95% CI:0.04%-2.63%) had only a positive TST, 8 (2.7%, 95% CI:0.8%-4.5%) had only a QFT-GIT positive test and 6 (2%, 95% CI:0.4%-3.6%) had positive results for both tests. This represents an 81.8% relative increase in LTBI detection when QFT-GIT is added to TST. The concordance between both tests was 96% ( $k = 0.48$ ).

**Conclusions:** The QFT-GIT alone was more effective to detect LTBI than TST alone and had an 81% added value as an add-on sequential test in this population with mild immunosuppression. The cost-effectiveness of these strategies remains to be evaluated.

**Key words:** interferon gamma, tuberculin, latent infection, diagnosis, human immunodeficiency virus

## Introduction

Persons living with HIV/AIDS (PLWHA) have a 20 to 37 fold increased risk for developing active tuberculosis (TB) [1], which is a leading cause of death among them [2,3]. Treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) can significantly reduce the risk of progression for active TB and of death among PLWHA [1, 3-5]. Thus, detection and treatment of latent TB infection (LTBI) is a priority in this population, and periodic testing is recommended in many guidelines [6-9].

Tuberculin skin testing (TST) has been used to detect LTBI for over a century. However, there are many limitations to its programmatic, public health use: reduced sensitivity in PLWHA, reduced specificity in BCG vaccinated populations (in particular when repeated tests are needed), need for two visits for tuberculin injection and induration reading, and need for adequate training of healthcare workers (HCW) [10, 11]. Interferon-gamma release assays (IGRAs) have the advantage of one unique visit and are less operator-dependent [11].

All tests for LTBI detection have lower sensitivity in PLWHA [11, 12]. Although controversial, in most studies comparing IGRAs in PLWHA, the T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec, Abingdon, UK), an Elispot technique-based IGRA, had a slightly better accuracy [11, 13] than QuantiFERON-TB Gold in-Tube (QFT-GIT, Cellestis, Carnegie, Australia), an

ELISA-based IGRA have been adopted by many developed countries for LTBI detection [6, 14-17] in this population. Nevertheless, IGRAs have not been considered cost-effective in immunocompetent adults from the National Public Health System in Brazil (SUS) [18].

The objective of the present study was to evaluate the added value of QFT-GIT over the TST for detecting LTBI among PLWHA in Brasilia, the capital of Brazil, a city with a low TB incidence rate (11.1/100.000 inhabitants) and universal coverage by BCG. We also explored the factors associated with a positive QFT-GIT and with discordant QFT-GIT/TST results.

## Methods

A cross-sectional study was conducted in eight outpatient sexually transmitted disease public clinics between May 2011 and March 2013. Patients diagnosed with AIDS according to Rio de Janeiro/Caracas or adapted CDC criteria [19] living in Brasilia, Federal District, were eligible. Those over 17 years not submitted to TST in the previous five weeks were consecutively invited to participate and included if they signed an informed consent. Patients with history of other immunosuppression conditions were excluded: severe AIDS-related opportunistic infections, acute viral infections, those submitted to any vaccination in the previous two months and those using immunosuppressive drugs. Patients with present or past active TB and those with a history of a previous positive TST were also excluded. The sample size was calculated to be 300 to have an 80% power, considering a 5% type I error to detect an association of a positive test with six variables (patients' characteristics).

After signing the informed consent, participants answered a questionnaire about sociodemographic, clinical and epidemiological information. CD4-cell count and antiretroviral therapy data (ART) were extracted from medical records. Participants were then submitted to TST using 0.1 mL of PPD-RT 23 (corresponding to 2 units of tuberculin). Injection and reading of induration 72 to 96 hours after injection were performed by a trained HCW. QFT-GIT was performed according to the manufacturer's instruction [20].

Patients were considered to have LTBI if TST induration was  $\geq 5$ mm or if the difference between interferon response to TB antigens and negative control was  $\geq 0.35$  UI/ml and interferon response to TB antigens was  $\geq 25\%$  than the negative control response. QFT-GIT was considered to be indeterminate if the interferon response to the negative control was  $\geq 8$  UI/ml or  $< 0.5$  UI/ml compared to the positive control. Although the Brazilian guidelines [21] recommend treating only those with a positive TST, all participants considered to have LTBI, regardless of the test, were forwarded to preventive isoniazid therapy [11, 16].



The number of detected LTBI cases by any test and the number of additional LTBI cases detected by a positive QFT-GIT test as an add-on test as well as the number necessary to test (NNT) and their exact 95% confidence intervals (CI) were calculated. Concordance of test results was compared using Kappa statistics. The association of independent variables and a positive result was estimated by the adjusted odds ratio (OR) in a multivariate model using logistic regression using the SPSS package, version 20<sup>®</sup> (Chicago, IL).

The study was approved by the Institutional Review Board of the Federal District Health Secretariat (Document 0019/2011).

## Results

The characteristics of the 300 participants according to their LTBI status are displayed in Table 1. Their median age was 40 (interquartile range, IQR=32–46) years; median CD4 cell count was 477.5 (95% CI: 450.5 - 504.5) cells/mm<sup>3</sup>; 295 (98.3%) were using ART. Eighteen (6.0%, 95% CI: 3.6% - 9.3%) had LTBI, of whom 10 (55.6%, 95% CI: 30.8% - 78.5%) were detected with TST. Out of those, 6 (60%, 95% CI: 26.2% - 87.8%) and an additional 8 had a positive QFT-GIT. In other words, 3.3% (95% CI: 1.3% - 5.7%) had a positive TST, out of whom 1.3% could only be detected by a positive TST, while 2.7%, nearly half of those with LTBI, could only be detected with the QFT-GIT test, representing an 81.8% relative increase in LTBI detection when added to TST. One QFT-GIT had an indeterminate result. Although income was not significantly associated with LTBI (using a cut-off of 1 minimum wage, OR=2.1, 95% CI: 0.8-5.9, p=0.16), lower schooling was: all patients with LTBI had under 9 years of schooling, OR=47.6, 95% CI: 6.3-361.6, p<10<sup>-8</sup>).

The NNT to detect one LTBI case was 30 using TST as a single test and 21.4 using QFT-GIT as a single test; the NNT with QFT as an add-on test to detect one additional case was 36.2. The concordance between both tests was 96% (k=0.48), mainly due to agreement on negative cases (Table 2). There was no significant association of the independent variables with a positive test result (Tables 3 and 4) or with discordant results (Table 5).

## Discussion

In the present study, the prevalence of LTBI in PLWHA was low (6%) [24, 25, 31, 32] considering the population age. Although these data are consistent with other tuberculin surveys in Brazil [22, 23] and other countries [24-26], this can be an underestimate, since sensitivity of both TST and QFT-GIT are suboptimal in PLWHA [11, 12]. However, among

those with lower educational background, prevalence was much higher (22.5%), which confirms previous findings that TB infection is associated with socioeconomic class [29].

More importantly, QFT-GIT alone was more effective to detect LTBI than TST, assuming that any test is a marker of LTBI. This is important because despite absence of substantial evidence of the benefit of isoniazid preventive therapy in QFT-GIT positive patients, recent studies have shown a high risk of active TB in these patients [2, 7, 27-29] thus treatment of PLWHA with discordant tests has been recommended [15, 16] considering the high efficacy of isoniazid preventive therapy [3, 5, 30] to prevent disease and death among these patients.

The added value of QFT-GIT in PLWHA has been explored in other countries with low burden and incidence rate of TB (Spain and USA), with variable findings. More modest increases in the absolute (less than 1.4%) and relative (less than 20%) increase in LTBI detection [24, 26, 31]. On the other hand, another study in Spain showed similar result to ours: an absolute increase in 2.9% and relative increase in 47.8% (from 6.7% to 9.6%) [25]. Another research carried out in Germany showed a higher increase in the QTF-GIT outcomes when compared to the TST, this time of 7.2% [32].

The best approach for LTBI screening in PLWHA remains to be defined and will likely be variable in different scenarios and populations, depending on TB incidence rates and stage of the disease. In our study, QFT-GIT as an add-on sequential test to TST doubled the detection of LTBI. However, due to the large difference in costs of both tests [11, 33], a cost-effectiveness analysis considering both strategies is necessary. A cost-effectiveness study of QFT-GIT as an add-on test to confirm LTBI in Brazil has shown that this strategy was dominated (less effective and more costly). However, in this analysis, the base cases were immunocompetent individuals [18]. Moreover, no analysis was done to evaluate the added value for detecting more cases, since isoniazid preventive therapy is indicated in the country only for TST positive patients at present [21]. WHO does not recommend the use of IGRA as a replacement test for TST for PLWHA in poor low-and medium-income countries [33]. In case the Brazilian National TB Program considers following the CDC recommendations [8] cost-effectiveness analyses considering PLWHA and the added value of QFT-GIT to detect new LTBI cases will be necessary.

The study has a few limitations. TST is a reader-dependent technique, which always raises concerns about its accuracy. However, all HCW in the present study were previously trained for injection of tuberculin and reading of induration. The low prevalence of positive results has limited the capacity to evaluate risks factors associated to positive results and to

discordance associated factors. The transversal study design also hindered to prospectively evaluate the TB incidence. These possible limitations are outweighed by its strengths: a pragmatic study with routine data collection in the public health sector, responsible for assistance of over 1.5% of the Brazilian population with AIDS [34]. Although we should not generalize the present results to other population, we believe that the present findings show a definite value of QFT-GIT in PLWHA in a medium-income country in a low TB prevalence scenario.

### **Conclusions**

The QFT-GIT alone was more sensitive to detect LTBI than TST and doubled the detection of LTBI when used as an add-on sequential test in this population with mild immunosuppression, in a region with low incidence rates of TB and universal coverage by BCG. However, due to the large difference in costs of both tests, a cost-effectiveness analysis considering both strategies is necessary among PLWHA.

Table 1: Characteristics of 300 participants with AIDS according to the presence of LTBI detected by TST or QFT-GIT in Brasilia - Federal District, Brazil.

Characteristics	with LTBI (n=18) n (%)	without LTBI (n=282) n (%)
<b>Sex</b>		
Male	15 (7.0)	200 (93.0)
Female	3 (3.5)	82 (96.5)
<b>Schooling (years)</b>		
< 9 years	18 (18.4)	80 (81.6)
9-12 years	-	105 (100)
> 12 years	-	97 (100)
<b>Marital status</b>		
Single	12 (7.2)	154 (92.8)
Married	2 (3.8)	51 (96.2)
Divorced	2 (8.3)	22 (91.7)
Widower	-	11 (100)
Living together	2 (4.3)	44 (95.7)
<b>Monthly income*</b>		
None	2 (8.7)	21 (91.3)
< 1 minimum wage	5 (10.0)	45 (90.0)
1-5 minimum wages	7 (4.4)	152(95.6)
> 5 minimum wage	4 (5.9)	64 (94.1)
<b>Alcohol intake</b>		
Yes	11 (6.9)	148 (93.1)
No	7 (5.0)	134 (95.0)
<b>Smoking habit</b>		
Yes (ever)	1 (3.8)	25 (96.2)
No	17 (6.2)	257 (93.8)
<b>BCG vaccination</b>		
Yes	15 (6.6)	213(93.4)
No	3 (4.2)	69 (95.8)
<b>Doses of BCG<sup>†</sup></b>		
One	14 (6.7)	196 (93.3)
Two	1 (5.6)	17 (94.4)
<b>History of contact with index case</b>		
No	16 (6.2)	243 (93.8)
Yes	1 (2.9)	34 (97.1)
No information	1 (16.7)	5 (83.3)
<b>CD4 count</b>		
≥ 200 cells/mm <sup>3</sup>	17 (6.3)	253 (93.7)
< 200 cells/mm <sup>3</sup>	1 (3.3)	29 (96.7)

Legend: LTBI = latent tuberculosis infection; BCG = Bacillus Calmette-Guérin.

\* minimum wage = 615.00 Brazilian reais, equivalent to 349.40 American dollars at the time of data collection.

<sup>†</sup> Percentage calculated over those vaccinated with BCG.

Table 2: Agreement between TST and QFT test results in 300 patients with AIDS in Brasilia - Federal District, Brazil.

	<i>TST</i>	$\geq 5\text{mm}$	$<5\text{mm}$	<b>Total</b>
<b><i>QFT-GIT</i></b>				
<b>Positive</b>		6	8	14
<b>Negative</b>		4	281	285
<b>Indeterminate</b>		0	1	1
<b>Total</b>		10	290	300

NOTE: Kappa = 0.48; p - value < 0.001.

Legend: TST = Tuberculin skin testing; QFT-GIT = QuantiFERON®TB-Gold in-Tube.

Table 3: TST results according to characteristics of 300 patients with AIDS in Brasilia - Federal District, Brazil.

Characteristics	TST positive n (%)	TST negative n (%)	Non-adjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
<b>Sex</b>				
Male	9 (4.2)	206 (95.8)	3.67 (0.46-29.42)	4.27 (0.40-45.58)
Female	1 (1.2)	84 (98.8)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
<b>Schooling (years)</b>				
< 9 years	2 (3.4)	56 (96.6)	1.04 (0.22-5.05)	1.26 (0.20-7.95)
≥ 9 years	8 (3.3)	234 (96.7)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
<b>Single</b>				
Yes	7 (4.2)	159 (95.8)	1.92 (0.49-7.58)	1.37 (0.30-6.33)
No	3 (2.2)	131 (97.8)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
<b>Monthly income*</b>				
None	2 (8.7)	21 (91.3)	2.06 (0.32-13.20)	2.37 (0.28-20.02)
< 1 minimum wage	2 (4.0)	48 (96.0)	0.90 (0.14-5.61)	1.88 (0.21-16.83)
1-5 minimum wages	3 (1.9)	156 (98.1)	0.42 (0.08-2.12)	0.59 (0.11-3.29)
> 5 minimum wages	3 (4.4)	65 (95.6)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
<b>Alcohol intake</b>				
Yes	8 (5.0)	151 (95.0)	3.68 (0.77-17.64)	2.52 (0.49-12.82)
No	2 (1.4)	139 (98.6)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
<b>Smoking habit</b>				
Yes (ever)	1 (2.9)	34 (97.1)	0.84 (0.10-6.67)	0.72 (0.08-6.25)
No	9 (3.4)	256 (96.6)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
<b>BCG vaccination</b>				
Yes	8 (3.5)	220 (96.5)	1.27 (0.26-6.13)	1.13 (0.20-6.35)
No	2 (2.8)	70 (97.2)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
<b>History of contact with index case</b>				
Yes	1 (2.9)	34 (97.1)	0.92 (0.11-7.61)	1.21 (0.13-11.16)
No	8 (3.1)	251 (96.9)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
No information	1 (16.7)	5 (83.3)	-	-
<b>CD4 count,<sup>§</sup></b>				
< 200cells/mm <sup>3</sup>	-	30 (100)	0.76 (0.10-6.25)	-
≥ 200cells/mm <sup>3</sup>	10 (3.7)	260 (96.3)	1.0 (reference)	-
<b>Doses of BCG,<sup>†,§</sup></b>				
One	8 (3.8)	202 (96.2)	0.00	-
Two	-	18 (100)	1.0 (reference)	-

Legend: LTBI = latent tuberculosis infection; BCG = Bacillus Calmette-Guérin; TST = Tuberculin skin testing.

\* minimum wage = 615.00 Brazilian reais, equivalent to 349.40 American dollars at the time of data collection.

<sup>†</sup> Percentage calculated over those vaccinated with BCG.

<sup>§</sup> One unit added to all cells to allow OR calculation.

Table 4: QTF-GIT results according to characteristics of 300 patients with AIDS in Brasilia - Federal District, Brazil.

Characteristics	QTF-GIT positive n (%)	QTF-GIT negative n (%)	Non-adjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
<b>Sex</b>				
Male	12 (5.6)	202 (94.4)	2.46 (0.54-11.26)	4.70 (0.86-25.59)
Female	2 (2.4)	83 (97.6)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
<b>Schooling (years)</b>				
< 9 years	5 (8.6)	53 (91.4)	2.43 (0.78-7.55)	2.41 (0.65-8.87)
≥ 9 years	9 (3.7)	232 (96.3)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
<b>Single</b>				
Yes	9 (5.5)	156 (94.5)	1.49 (0.49-4.55)	1.19 (0.35-4.03)
No	5 (3.7)	129 (96.3)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
<b>Monthly income*</b>				
None	2 (8.7)	21 (91.3)	6.38 (0.55-73.94)	6.55 (0.50-86.21)
< 1 minimum wage	4 (8.0)	46 (92.0)	5.83 (0.63-53.81)	7.40 (0.66-82.21)
1-5 minimum wages	7 (4.4)	151 (95.6)	3.11 (0.37-25.75)	3.09 (0.35-26.91)
> 5 minimum wages	1 (1.5)	67 (98.5)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
<b>Alcohol intake</b>				
Yes	8 (5.1)	150 (94.9)	1.20 (0.41-3.55)	1.09 (0.34-3.49)
No	6 (4.3)	135 (95.7)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
<b>Smoking habit</b>				
Yes (ever)	1 (2.9)	34 (97.1)	0.57 (0.07-4.54)	0.44 (0.05-3.70)
No	13 (4.9)	251 (95.1)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
<b>BCG vaccination</b>				
Yes	12 (5.3)	215 (94.7)	1.95 (0.43-8.94)	2.09 (0.16-28.05)
No	2 (2.8)	70 (97.2)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
<b>Doses of BCG<sup>†</sup></b>				
Two	1 (5.6)	17 (94.4)	0.94 (0.11-7.76)	0.81 (0.09-7.47)
One	11 (5.3)	198 (94.7)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
<b>CD4 count</b>				
< 200cells/mm <sup>3</sup>	1 (3.3)	29 (96.7)	0.68 (0.08-5.26)	0.58 (0.07-5.00)
≥ 200cells/mm <sup>3</sup>	13 (4.8)	256 (95.2)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
<b>History of contact with index case<sup>§</sup></b>				
Yes	-	35 (100)	0.49 (0.06-3.82)	-
No	13 (5.0)	245 (95.0)	1.0 (reference)	-
No information	1 (16.7)	5 (83.3)	-	-

Legend: LTBI = latent tuberculosis infection; BCG = Bacillus Calmette-Guérin; QTF-GIT = QuantiFERON®TB-Gold in-Tube.

\* minimum wage = 615.00 Brazilian reais, equivalent to 349.40 American dollars at the time of data collection.

<sup>†</sup> Percentage calculated over those vaccinated with BCG.

<sup>§</sup> One unit added to all cells to allow OR calculation.

Table 5: Discordant and concordant results of QTF-GIT and TST according to characteristics of 300 patients with AIDS in Brasilia - Federal District, Brazil.

Characteristics	Discordant result n (%)	Concordant result n (%)	Non-adjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
<b>Sex</b>				
Male	9 (4.2)	206 (95.8)	0.83 (0.22-3.16)	0.59 (0.12-2.86)
Female	3 (3.5)	82 (96.5)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
<b>Schooling (years)</b>				
< 9 years	5 (8.6)	53 (91.4)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
≥ 9 years	7 (2.9)	234 (97.1)	3.15 (0.96-10.32)	6.31 (1.28-31.22)
<b>Single</b>				
Yes	8 (4.8)	157 (95.2)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
No	4 (3.0)	130 (97.0)	1.66 (0.49-5.62)	1.57 (0.41-5.98)
<b>Monthly income*<sup>§</sup></b>				
None	-	23 (100)	-	-
< 1 minimum wage	4 (8.0)	46 (92.0)	0.72 (0.17-3.02)	1.73 (0.25-12.22)
1-5 minimum wages	4 (2.5)	155 (97.5)	2.41 (0.58-9.92)	3.85 (0.78-18.96)
> 5 minimum wages	4 (5.9)	64 (94.1)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
<b>Alcohol intake</b>				
Yes	6 (3.8)	152 (96.2)	1.13 (0.35-3.57)	1.15 (0.34- 3.92)
No	6 (4.3)	135 (95.7)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
<b>BCG vaccination</b>				
Yes	10 (4.4)	218 (95.6)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
No	2 (2.8)	70 (97.2)	1.61 (0.34-7.54)	5.47 (0.35-84.32)
<b>Doses of BCG<sup>†</sup></b>				
Two	1 (5.6)	17 (94.4)	1.31 (0.16-10.94)	2.48 (0.24-25.64)
One	9 (4.3)	201 (95.7)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
<b>CD4 count</b>				
< 200cells/mm <sup>3</sup>	1 (3.3)	29 (96.7)	1.24 (0.15-9.92)	1.27 (0.13- 12.22)
≥ 200cells/mm <sup>3</sup>	11 (4.1)	258 (95.9)	1.0 (reference)	1.0 (reference)
<b>Smoking habit<sup>§</sup></b>				
Yes (ever)	-	35 (100)	1.85 (0.23-14.57)	-
No	12 (4.5)	253 (95.5)	1.0 (reference)	-
<b>History of contact with index case<sup>§</sup></b>				
Yes	1 (2.9)	34 (97.1)	0.00	-
No	11 (4.3)	248 (95.7)	1.0 (reference)	-
No information	-	6 (100)	-	-

Legend: LTBI = latent tuberculosis infection; BCG = Bacillus Calmette-Guérin; TST = Tuberculin skin testing; QTF-GIT = QuantiFERON®TB-Gold in-Tube.

\* minimum wage = 615.00 Brazilian reais, equivalent to 349.40 American dollars at the time of data collection.

<sup>†</sup> Percentage calculated over those vaccinated with BCG.

<sup>§</sup> One unit added to all cells to allow OR calculation.



## Acknowledgments

This research was supported by *Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal - FAPDF (Projeto de Pesquisa para o SUS-PPSUS nº 058/2010, Processo nº 193.000.357/2010)*. The authors declare no conflicts of interest.

## References

1. World Health Organization, *Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2011.
2. World Health Organization, *Global tuberculosis report 2013*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2013.
3. K. L. Dierberg and R. E. Chaisson, “Human immunodeficiency virus-associated tuberculosis: update on prevention and treatment”, *Clin Chest Med*, vol. 34, no.2, pp.217-228, 2013.
4. T. Samandari, T. B. Agizew, S. Nyirenda et al., “6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial,” *Lancet*, vol. 377, no. 9777, pp. 1588–1598, 2011.
5. S. D. Lawn, R. Wood, K. M. D. Cock et al., “Antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in the prevention of HIV-associated tuberculosis in settings with limited health-care resources”, *Lancet Infect Dis.*, vol. 10, no.7, pp. 489–498, 2010.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control*, National Institute for Health and Clinical Excellence (UK), London, 2011.
7. World Health Organization, *WHO policy on collaborative TB/HIV activities. Guidelines for national programmes and other stakeholder*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2012.
8. J. E. Kaplan, C. Benson, K. H. Holmes, J. T. Brooks, A. Pau, and H. Masur, “Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America,” *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, vol. 58, no. 4, Article ID CE1, p. 1, 2009.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos vivendo com HIV/Aids: versão preliminar*, Ministério da Saúde, Brasília, 2013.
10. D. Menzies, “Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion”. *Am J Respir. Crit. Care Med.*, vol. 159, no. 1, pp. 15-21, 1999.
11. A. Trajman, R. E. Steffen, D. Menzies, “Interferon-Gamma Release Assays versus Tuberculin Skin Testing for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Overview of the Evidence”, *Pulm Med*, vol. 2013, Article ID 601737, 2013.
12. M. Santin, L. Muñoz and D. Rigau, “Interferon- $\gamma$  Release Assays for the Diagnosis of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in HIV-Infected Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis”, *PLoS One*, vol. 7, no. 3, Article ID e32482, 2012.

13. A. Cattamanchi, A. Smith, K. R. Steingart et al., “Interferon–gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis in HIV-infected individuals: A systematic review and meta-analysis”, *J Acquir Immune Defic Syndr*, vol. 56, no. 3, pp.230-238, 2011.
14. C. M. Denkinger, K. Dheda and M. Pai, “Guidelines on interferon- $\gamma$  release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion?”, *Clin Microbiol Infect.*, vol. 17, no.6, pp. 806-814, 2011.
15. Canada Communicable Disease Report, *Recommendations on Interferon Gamma Release Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection—2010 Update*, Canada Communicable Disease Report, An Advisory Committee Statement (ACS) and Canadian Tuberculosis Committee (CTC), vol. 36, no.5, 2010.
16. Centers for Disease Control and Prevention, *Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection — United States, 2010*, Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports, vol. 59, no. 5, 2010.
17. C. G. M. Erkens, M. Kamphorst, I. Abubakar et al., “Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus”, *Eur Respir J.*, vol. 36, no.4, pp. 925-949, 2010.
18. R. E. Steffen, R. Caetano, M. Pinto et al., “Cost-Effectiveness of QuantiFERON®-TB Gold-In-Tube Versus Tuberculin Skin Testing for Contact Screening and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Brazil”, *PLoS One*, vol. 8, no. 4, 2013.
19. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids, *Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças*, Brasília, Ministério da Saúde, 2003.
20. Cellestis, *QuantiFERON-TB Gold: Método in tubo, Teste de interferon-gama para sangue total, para medição de respostas aos péptidos antigénicos ESAT-6, CFP-10 & TB7.7, Folheto informativo para diagnóstico in vitro*, Cellestis Limited, Australia e Cellestis GmbH, Europe, Hannover, Germany, 2009.
21. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Controle da Tuberculose, *Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil*, Ministério da Saúde, Brasília, 2011.
22. E. G. Teixeira, D. Menzies, G.W. Comstock et al, “Latent tuberculosis infection among undergraduate medical students in Rio de Janeiro State, Brazil”, *Int J Tuberc Lung Dis.*, vol.9, no. 8, pp. 841-847, 2005.
23. K. Z. Siqueira and S. A. Mendonça. Indicação da prova tuberculínica e infecção latente da tuberculose em HIV-positivos, Município de Blumenau, Estado de Santa Catarina, Brasil, 2004-2009, *Epidemiol. Serv. Saúde*, vol.21, no. 4, pp.635-644, 2012.
24. A. F. Luetkemeyer, E. D. Charlebois, L. L. Flores et al., “Comparison of an Interferon- $\gamma$  Release Assay with Tuberculin Skin Testing in HIV-infected Individuals”, *Am J Respir Crit Care Med.*, vol. 175, no. 7, pp. 737-742, 2007.
25. M. Santin, S. Casas, M. Saumoy et al., “Detection of latent tuberculosis by the tuberculin skin test and a whole-blood interferon- $\gamma$  release assay, and the development of active tuberculosis in HIV-seropositive persons”, *Diagn Microbiol Infect Dis.*, vol. 69, no.1, pp.59-65, 2011.
26. J. M. Ramos, C. Robledano, M. Masiá et al., “Contribution of Interferon gamma release assays testing to the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected patients: A comparison of QuantiFERON-TB Gold In Tube, T-SPOT.TB and tuberculin skin test”, *BMC Infect Dis.*, vol. 12, article 169, 2012.
27. S. A. Clark, S. L. Martin, A. Pozniak et al. “Tuberculosis antigen-specific immune responses can be detected using enzyme-linked immunospot technology in human

- immunodeficiency virus (HIV)-1 patients with advanced disease”, *Clin Exp Immunol.*, vol.150, no. 2, pp.238–244, 2007.
28. M. C. Aichelburg, A. Rieger, F. Breitenecker et al., “Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals”, *Clin Infect Dis.*, vol. 48, no. 7, pp. 954–962, 2009.
  29. P. Narasimhan, J. Wood, C. R. MacIntyre, and D. Mathai, “Risk Factors for Tuberculosis”, *Pulm Med.*, vol. 2013, Article ID 828939, 2013.
  30. C. Akolo, I. Adetifa, S. Shepperd, and J. Volmink, “Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons,” *Cochrane Database of Syst Rev.*, no. 1, Article ID CD000171, 2010.
  31. N. J. Talati, U. Seybold, B. Humphrey et al., “Poor concordance between interferon-gamma release assays and tuberculin skin tests in diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV-infected individuals”, *BMC Infect Dis.*, vol.9, no.15, article 10.1186, 2009.
  32. C. Stephan, T. Wolf and U. Goetsch et al., “Comparing QuantiFERON-tuberculosis Gold, T-SPOT tuberculosis and tuberculin skin test in HIV-infected individuals from a low prevalence tuberculosis country”, *AIDS*, vol.22, no.18, 2008.
  33. World Health Organization, *Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2011.
  34. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, *Boletim Epidemiológico - Aids e DST*, Ministério da Saúde, Ano II - nº 1 - até semana epidemiológica 26<sup>a</sup>, 2013.

## 5.2 Segundo artigo

Artigo submetido à **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, em 20 de julho de 2014.

**Title: Response of isoniazid preventive therapy in people with HIV/AIDS based on results of Tuberculin Skin Test and QuantiFERON-TB Gold In-Tube**

### ABSTRACT

*Objective:* To analyze the response of isoniazid preventive therapy in people living with HIV/AIDS (PLWHA) based on the results of Tuberculin Skin Test (TST) and QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QTF-GIT), in an area of low burden of tuberculosis (TB).  
*Methods:* 17 PLWHA were included in a series of cases attending an eight outpatient clinics in the Federal District, Brazil were evaluated from an initial cohort of 300 PLWHA, between May 2011 to May 2014. It was considered LTBI those whose TST and/or QTF-GIT were positives.  
*Results:* Of the 300 patients, 17 (5.1%) had LTBI and 12 cases (70.6%) underwent IPT. The mean CD4 count at baseline was 523.4 cell/mm<sup>3</sup> (95%CI:416.5-630.2) and by the end of the IPT, the average was 528.2 cell/mm<sup>3</sup> (95%CI:425.7-630.7). All patients were taking antiretroviral drugs. The average protection after IPT was 495.4 days for QTF-GIT

positive and 540 days for the TST  $\geq$  5mm. *Conclusion:* This is the first study that used two tests (TST and QTF-GIT) for the indication of treatment of LTBI, with benefits of IPT for patients with HIV/AIDS, in an area of low burden of TB.

**keywords:** Tuberculin skin test, QuantiFERON-TB, Isoniazid preventive therapy, Human immunodeficiency virus.

## RESUMO

**Título: Resposta da terapia preventiva com isoniazida em pessoas com HIV/aids a partir dos resultados do Teste Tuberculínico e QuantiFERON- TB Gold in-Tube.**

*Objetivo:* Analisar a resposta da terapia preventiva com isoniazida em pessoas vivendo com HIV/SIDA (PLWHA), com base nos resultados do teste de tuberculina (TST) e QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QTF-GIT), em uma área de baixa carga de tuberculose (TB). *Método:* Foram incluídos em uma série de casos 17 pacientes com HIV/aids em acompanhamento em oito unidades ambulatoriais no Distrito Federal, Brasil, a partir de uma coorte de 300 pacientes, entre maio de 2011 a maio de 2014. Consideraram-se infecção latente da tuberculose (ILTB) os casos positivos oriundos dos testes TST e/ou QTF-GIT. *Resultado:* Dos 300 pacientes, 17 (5.1%) apresentaram ILTB e 12 casos (70.6%) realizaram a terapia preventiva com isoniazida (IPT). A média de CD4 no início do seguimento foi de 523.4 cell/mm<sup>3</sup> (95%CI:416.5– 630.2) e ao final da IPT foi de 528.2 cell/mm<sup>3</sup> (95%CI: 425.7–630.7). Todos os pacientes faziam uso de antirretrovirais. A média de proteção após a IPT foi de 495,4 dias para QTF-GIT positivo e de 540 dias para o TST  $\geq$ 5mm. *Conclusão:* Trata-se do primeiro estudo que utilizou dois testes (TST e QTF-GIT) na indicação do tratamento da ILTB, mostrando benefícios da IPT para pacientes com HIV/AIDS em área de baixa carga de TB.

## INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) is the most frequent opportunistic infection among people living with HIV/AIDS (PLWHA) and the primary cause of death in this group, despite the use of antiretroviral therapy (ART)<sup>30</sup>. Since 1998, the World Health Organization (WHO) and the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) recommend treatment for latent tuberculosis infection (LTBI) in PLWHA<sup>29</sup>. In 2008, this recommendation was enhanced by the orientation of the Three I's Strategy, which includes intensified case-finding for TB, isoniazid preventive therapy (IPT) and control of latent TB infection (LTBI) among

PLWHA<sup>30</sup>. However, despite efforts on the implementation of this strategy, by the year of 2012 the worldwide target of 50% PLWHA under IPT has not been reached yet<sup>28</sup>.

LTBI can be diagnosed through the Tuberculin Test (TST), regardless of its numerous limitations<sup>4,26</sup>. There is strong evidence of the benefits of IPT in reducing the incidence of TB in PLWHA with positive TST, but not in those with negative TST<sup>2</sup>. Due to the difficulties to perform TST, new immunological tests have been developed, measuring the production of interferon gamma by T-cells in response to *Mycobacterium tuberculosis* specific antigens. These tests, generically called interferon-gamma release assays (IGRA)<sup>4,29</sup>, allow the diagnosis of LTBI, with or without the use of TST<sup>3,6,8</sup>. Even though, it is not yet clear the protective capacity of IPT based entirely on results of IGRA or using solely the results of TST positivity<sup>26</sup>. Additionally, existing studies on the protective duration of IPT in PLWHA were all developed in areas of high TB burden<sup>12,13</sup>.

The objective of this study is to analyze the response of isoniazid preventive therapy in people living with HIV/AIDS (PLWHA) based on the results of Tuberculin Skin Test (TST) and QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QTF-GIT), in an area of low burden of tuberculosis.

## **METHODS**

This is a case series that included PLWHA from in eight outpatient clinic in Federal District, Brazil, from May, 2011 to May, 2014. From this initial cohort, a sample for investigation of LTBI was established. This sample size was calculated to be 300 to have an 80% power, considering a 5% type I. We identified 17 patients with LTBI from the result of the positive QTF-GIT and/or TST  $\geq$  5mm, which were followed up from to May 31<sup>s</sup>, 2014.

All participants underwent a clinical interview and also signed the ethical consent form after signing of the Enlightened Consent. We excluded those under 17 cases, patients treated with active TB or TB, those undergoing TST in the last five weeks or previous TST reactor, with history of other immunosuppression conditions or use of immunosuppressive drugs, and vaccinated in the past two months.

We collected sociodemographic data, clinical history, laboratory tests, including T-CD4 cell count results and epidemiological data related to TB, from the patients' clinical records.

The TST was performed using 0.1 mL of PPD RT-23, with readings between 72 and 96 hours after intradermal application and performed by trained healthcare professionals. A

“TST reactor” meant an induration reading of  $\geq 5$  mm and a “nonreactive TST” meant an induration reading of  $<5$ mm<sup>15</sup>. The QFT-GIT was performed according to manufacturer's instruction<sup>5</sup>. A positive result was considered if the difference between interferon response to TB antigens and negative control was  $\geq 0.35$  UI/ml and interferon response to TB antigens was  $\geq 25\%$  than the negative control response. QFT-GIT was considered to be indeterminate if the interferon response to the negative control was  $\geq 8$  UI/ml or  $< 0.5$  UI/ml compared to the positive control<sup>5</sup>. The presence of a positive QFT-GIT and/or TST  $\geq 5$ mm identified cases of LTBI in the study, and it was recommended preventive treatment with isoniazid on a dosis of 300mg/day for a minimum to six up to nine months<sup>6,8</sup>, although the Brazilian recommendations indicate only for TST reactors<sup>15</sup>.

We considered a patient diagnosed with AIDS, those patients who met the criteria Caracas/Rio de Janeiro or adapted CDC<sup>16</sup>. A tuberculosis case was defined as an individual with a confirmed bacteriological diagnosis (sputum smear test and a positive culture for *Mycobacterium tuberculosis*)<sup>15</sup>.

We used the Wilcoxon non parametric test (significance level of 5%) in the analysis of the relationship between CD4 count (baseline and after IPT). We used the average analysis, confidence interval (95% CI) and interquartile range (IQR) for non-categorical variables. All data were analysed used the Statistical Package Software for Social Sciences, SPSS, version 20 (Chicago, IL). This study was approved by the Ethics Committee of the Health Department of the Federal District (Opinion No 0019/2011).

## RESULTS

Among the 300 PLWHA, 17 cases (5.7%) were diagnosed with LTBI, from the results of the TST and/or QFT-GIT. 15 (83.3%) were male. The mean age of these patients was 39.6 years (IQR: 32.7 - 43.0). Only 4/17 (23.5%) patients (case # 1, # 5, # 6 and # 9) had a previous AIDS-defining condition before the start of the study. The mean CD4 count at baseline was 523.4 cell/mm<sup>3</sup> (95% CI: 416.5, 630.2); at the end of IPT, the mean CD4 count was 528.2 cell/mm<sup>3</sup> (95% CI: 425.7, 630.7). No statistical significance was observed between the values (p-value:0.394). All patients were under ART. Table 1 shows the main characteristics of the patients studied.

Only three cases (case # 1, # 3 and # 14) had no previous history of BCG vaccination and previous scar. The duration of follow-up of cases treated with IPT was 749 days (IQR: 616-1002). The mean duration of protection after IPT (Table 1) was 511.1 days (IQR: 247-

698). The mean duration of the protective effect after IPT before to a positive QTF-GIT result, was 495.4 days (IQR: 215.5, 712.2). Considering a reactor TST, the average days of protection after IPT was 540 days (IQR: 262.2 to 686.7).

Although the IPT has been indicated for 17 patients, it was performed only in 12 (70.6%) patients (case # 1, # 2, # 3, # 4, # 5, # 9, # 10, # 11, # 12, # 14, # 15, # 17). Cases # 6, # 7, # 8, # 13, # 16 did not perform IPT for reasons listed on Table 1, resulting in loss of LTBI treatment. Among patients who had concordant positive results in both tests (TST $\geq$  5mm and QTF-GIT positive), six (100%) underwent IPT. Among patients with TST <5mm and QTF-GIT positive only 3/7 (42.8%) started IPT; and those with negative TST  $\geq$  5mm and QTF-GIT, three quarters (75%) began prevention with isoniazid (Figure 1).

Concerning duration of IPT, 9/12 (75%) patients (case # 3, # 4, # 5, # 10, # 12, # 14, # 15 and # 17) took six months of IPT. Of these, 5/12 (41.7 %) were treated for nine months (case # 3, # 10, # 14, # 15, # 17). One patient (case # 9) is still under regular use of IPT. Two patients (16.6%) patients (case # 2, # 11) have started IPT but abandoned it after the first month of treatment for different reasons (Table 1).

## DISCUSSION

This study showed a protection of isoniazid preventive therapy in PLWHA from the positive QTF-GIT and TST  $\geq$ 5mm. Whereas the IPT in individuals positive QTF-GIT can provide at least the same benefit of positive TST<sup>26</sup>, the results presented here suggest this similarity up to 1.4 years, which was the possible observation period of the study. Similar protection of IPT in PWHLA was described elsewhere<sup>29</sup>, showing that the effectiveness of treatment decreases with time and varies up to five years. Other studies in areas of high burden of TB, from the result of the positive TST, showed variations in the duration of protection from 6.6 months to three years<sup>13, 20, 25</sup>.

In contrast, longitudinal studies evaluating solely the QTF-GIT results and conducted in areas of low burden of TB had shorter follow-up period. One study conducted in Spain presented a mean follow-up of patients of 1.6 years, and none of the patient developed TB. It should be noted that only 40% of patients received IPT and 11.5% were under ART<sup>21</sup>. Another study conducted in Australia offered IPT to PLWHA; however, not all patients adhered to treatment. In this case, the rates of active TB in 3.4% of patients with positive QTF-GIT have not started IPT, after two years of follow up<sup>7</sup>. In Austria there was no provision of IPT to PLWHA and QTF-GIT positive results. 59.6% of the patients were taking

ART and it was observed that 8.3% of patients developed TB, after a mean follow-up of 1.5 years<sup>1</sup>.

In our study, amongst those who did not undergo IPT or those who abandoned treatment, 7/17 (41.1%), of patients did not developed TB in the period of analysis. This result may suggest a low predictive value of the two tests (both TST and QTF-GIT positives), as observed in other studies<sup>17, 19, 27</sup>. One of the reasons for this low predictive value for active TB is associated to the overall risk of progression from LTBI as not be higher, even in PLWHA, ie 10% per year. This suggests the low predictive value even against an accurate diagnostic test for LTBI<sup>17</sup>.

In addition to that, all patients were on ART, which is associated with a reduction in the incidence of TB, even amongst different strata of CD4 count at around 65%<sup>24</sup>. However, it is noteworthy that antiretrovirals alone are not sufficient to prevent TB, since the incidence rates of tuberculosis in PLWHA is several times higher than in non-PLWHA, especially those under prolonged use of ART<sup>9,11</sup>. Moreover, this population may have an additional benefit of the use of IPT<sup>10</sup>. Also noted by several authors, ART associated with IPT reduces the risk of illness from TB in PLWHA<sup>11,20</sup>.

It was observed that the contribution of the QTF-GIT in the diagnosis of LTBI in PLWHA in our study setting was higher than the TST, similar to other results in Brazil<sup>22</sup> and other countries<sup>14,18,23,25</sup>. It is noteworthy that 3/7 (42.8%) patients with positive QTF-GIT started IPT, and for the remaining cases, there were restrictions in the indication of IPT due to lack of a current national recommendation on IPT taking into account a positive result of QTF-GIT<sup>15</sup>.

From this perspective, further studies are needed to explore the benefits of QTF-GIT in different areas and burden of TB; long-term longitudinal studies and analytical designs to assess the value of the QTF-GIT in the indication of IPT in PLWHA. Primarily to guide decision making about incorporating QTF-GIT in the diagnosis and treatment of LTBI and repercussions in protecting PLWHA.

Our study has shown limitations due to the short period of follow-up cases, the fact of the study desing be not able to provide analytical results, small sample size of patients on IPT and poor compliance of patients to treatment and to TB/HIV healthcare services. However, this is the first study that used both tests (TST and QTF-GIT) to identify LTBI and posterior analysis of protection of isoniazid in PLWHA. Although it is not possible to extrapolate the



results to other settings, our study has shown similarity in relation to the benefits of IPT in area of low burden of TB burden, with positive results of TST and QTF-GIT.

## ACKNOWLEDGMENT

This research was supported by Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal, FAPDF funded by SUS-PPSUS Grant no. 193.000.353/2010.

## REFERENCES

1. Aichelburg MC, Rieger A, Breitenecker F, Pfistershammer K, Tittes J, Eltz S, et al. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:954-62.
2. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 1:CD000171.
3. Canada Communicable Disease Report. Recommendations on Interferon Gamma Release Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection—2010 Update, Canada Communicable Disease Report, An Advisory Committee Statement (ACS) and Canadian Tuberculosis Committee (CTC). Canada: 2010.
4. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis in HIV-infected individuals: A systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; 56:230-8.
5. Cellestis. QuantiFERON-TB Gold: Método in tubo, Teste de interferon-gama para sangue total, para medição de respostas aos péptidos antigénicos ESAT-6, CFP-10 & TB7.7. Folheto informativo para diagnóstico in vitro. Hannover, Germany: Cellestis, 2009.
6. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for HIV/AIDS, STD, and TB Prevention. Latent Tuberculosis infection: a guide for primary health care providers. Atlanta: MMWR 2013.
7. Doyle JS, Bissessor M, Denholm JT, Ryan N, Fairley CK, Leslie DE. Latent Tuberculosis screening using interferon-gamma release assays in an Australian HIV-infected cohort: is routine testing worthwhile? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 66:48-54.
8. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Atlanta: MMWR, 2009
9. Karo B, Haas W, Kollan C, Günsenheimer-Bartmeyer B, Hamouda O, Fiebig L; German ClinSurv HIV Study Group. Tuberculosis among people living with HIV/AIDS in the German Clin Surv HIV Cohort: long- term incidence and risk factors k factors. *BMC Infect Dis*. 2014; 14:148.
10. Kerkhoff AD, Kranzer K, Samandari T, Nakiyingi-Miiro J, Whalen CC, Harries AD, et al. Systematic review of TST responses in people living with HIV in under-resourced settings: implications for isoniazid preventive therapy. *PloS one*. 2012; 7:e49928.
11. Lawn SD, Wood R, De Cock KM, Kranzer K, Lewis JJ, Churchyard GJ. Antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in the prevention of HIV-associated tuberculosis in settings with limited health-care resources. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10:489-98.
12. Leung CC, Rieder HL, Lange C, Yew WW. Treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*: update 2010. *Eur Respir J*. 2011; 37:690-711

13. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology* 2010; 15:603-22.
14. Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL, Bangsberg DR, Deeks SG, Martin JN, et al. Comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:737-42.
15. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
16. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.
17. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma Interferon Release Assays for Detection of Mycobacterium tuberculosis Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27: 3-20.
18. Ramos JM, Robledano C, Masia M, Belda S, Padilla S, Rodriguez JC, et al. Contribution of interferon gamma release assays testing to the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected patients: a comparison of QuantiFERON-TB Gold In Tube, T-SPOT.TB and tuberculin skin test. *BMC Infect Dis*. 2012; 12:169.
19. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, et al. Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12:45-55.
20. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Shang N, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011; 377:1588-98.
21. Santin M, Casas S, Saumoy M, Andreu A, Moure R, Alcaide F, et al. Detection of latent tuberculosis by the tuberculin skin test and a whole-blood interferon-gamma release assay, and the development of active tuberculosis in HIV-seropositive persons. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011; 69:59-65.
22. Souza JMO, Evangelista MdSN, Trajman A. Added Value of QuantiFERON TB-Gold in-Tube for Detecting Latent Tuberculosis Infection among Persons Living with HIV/AIDS. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:294963.
23. Stephan C, Wolf T, Goetsch U, Bellingier O, Nisius G, Oremek G, et al. Comparing QuantiFERON-tuberculosis gold, T-SPOT tuberculosis and tuberculin skin test in HIV-infected individuals from a low prevalence tuberculosis country. *AIDS*. 2008; 22:2471-9.
24. Suthar AB, Lawn SD, del Amo J, Getahun H, Dye C, Sculier D, et al. Antiretroviral Therapy for Prevention of Tuberculosis in Adults with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med*. 2012; 9:e1001270.
25. Talati NJ, Seybold U, Humphrey B, Aina A, Tapia J, Weinfurter P, et al. Poor concordance between interferon-gamma release assays and tuberculin skin tests in diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV-infected individuals. *BMC Infect Dis*. 2009; 9:15.
26. Trajman A, Steffen RE, Menzies D. Interferon-Gamma Release Assays versus Tuberculin Skin Testing for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Overview of the Evidence. *Pulm Med*. 2013; 2013:601737.
27. Watkins RE, Brennan R, Plant AJ. Tuberculin reactivity and the risk of tuberculosis: a review. *The international journal of tuberculosis and lung disease*. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000; 4:895-903.
28. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2013. Geneva: 2013.

29. World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva: WHO, 2011.
30. World Health Organization. WHO Three 'T's meeting: intensified case finding, isoniazid preventive therapy and TB infection control for people living with HIV. Geneva: WHO, 2008.

**Table 1** – Clinical profile and follow up of 17 PLWHA and diagnosis of LTBI who underwent IPT, based on results of TST and QTF-GIT. Federal District, Brazil, 2014

Case, gender, age	AIDS-related clinical features			Latent TB infection screening and Follow up		
	AIDS-related diseases	CD4 count (cell/mm <sup>3</sup> ) <sup>#</sup>		BCG vaccination /presence of scar	Duration of IPT	Days of follow up after IPT*
		baseline	after IPT			
<b>TST(≥5mm)/QTF-GIT(positive)</b>						
Case #2, male, 32 YO <sup>‡</sup>	-	423	488	Yes/Yes	one month	1.231
Case #3, male, 55 YO <sup>‡</sup>	-	692	571	No/No	nine months	557
Case #4, male, 43 YO <sup>‡</sup>	-	811	767	Yes/Yes	six months	450
Case #5, male, 43 YO <sup>‡</sup>	Chronic hepatitis C, Herpes Zoster, AIDS-associated diarrhoea	446	478	Yes/Yes	six months	247
Case #9, male, 18 YO <sup>‡</sup>	-	513	307	Yes/Yes	four months**	-
Case #10, male, 27YO <sup>‡</sup>	Pneumonia	276	454	Yes/Yes	nine months	176
<b>TST(&lt;5mm)/QTF-GIT(positive)</b>						
Case #1, male, 63 YO <sup>‡</sup>	Neurotoxoplasmosis, Herpes Zoster, AIDS-associated diarrhoea	291	293	No/No	six months	764
Case #6, female, 32 YO <sup>‡</sup>	Pneumonia	488	520	Yes/Yes	-	-
Case #7, male, 43 YO <sup>‡</sup>	-	186	218	Yes/Yes	-	-
Case #8, male, 38 YO <sup>‡</sup>	-	650	626	Yes/Yes	-	-
Case #11, male, 40 YO <sup>‡</sup>	-	541	627	Yes/Yes	one month	333

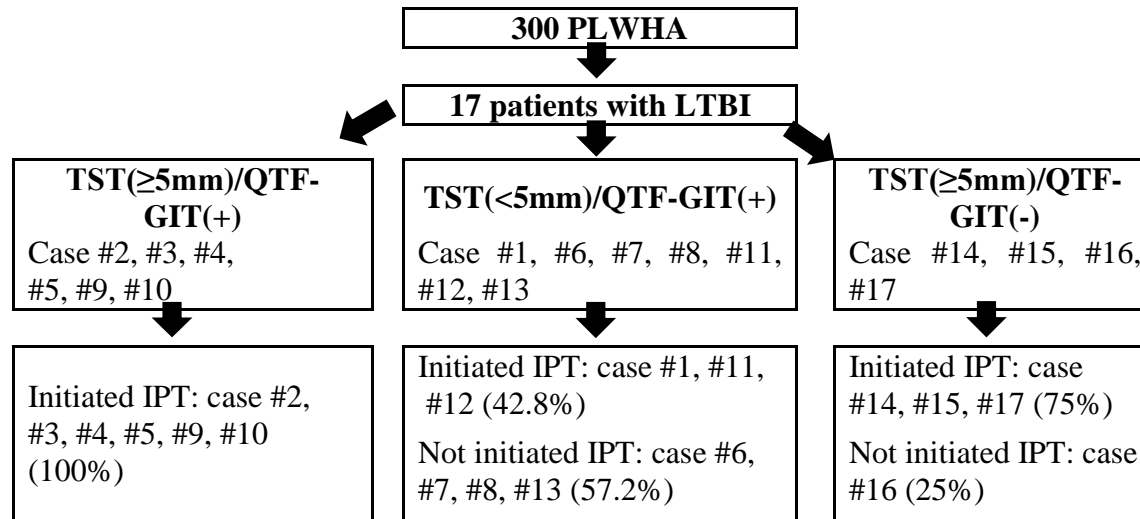
Case #12, male, 36 YO <sup>£</sup>	-	517	637	Yes/Yes	six months	205
Case #13, female, 41YO <sup>£</sup>	-	287		Yes/Yes	-	-
<b>TST(≥5mm)/QTF-GIT (negative)</b>						
Case #14, female, 43 YO <sup>£</sup>	Oral candidiasis, AIDS-associated diarrhoea, Herpes Zoster	429	384	No/No	nine months	653
Case #15, male, 45 YO <sup>£</sup>	-	603	645	Yes/Yes	nine months	698
Case #16, male, 33 YO <sup>£</sup>	-	843	909	Yes/Yes	-	-
Case #17, male, 42 YO <sup>£</sup>	-	902	-	Yes/Yes	nine months	308

Legend: IPT: Isoniazid Preventive Therapy; BCG: Bacillus Calmette-Guérin; TST: tuberculin skin testing; QTF-GIT: QuantiFERON TB-Gold in Tube  
<sup>£</sup>years old

<sup>#</sup> non statistical significance, p-value=0.394 (Wilcoxon non parametric test)

\* as of May,31, 2014

\*\*Patient still in Isoniazid Preventive Therapy



**Figure 1** – Patients with diagnosis of LTBI who underwent IPT in the initial cohort of 300 PLWHA, based on results of TST and QTF-GIT. Federal District, Brazil, 2014

### 5.3 Terceiro Artigo

Artigo submetido à revista **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, em 28 de julho de 2014

**Title: Tuberculosis amongst people living with HIV/AIDS with negative results of both tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold in-Tube: a case report**

**KEYWORDS:** Tuberculosis; Tuberculin skin test; QuantiFERON-TB; Human immunodeficiency virus.

#### ABSTRACT

Human immunodeficiency virus (HIV) is one of the risk factors for infection and development of tuberculosis (TB) in people living with HIV/AIDS (PLWHA), hence the importance of early identification of latent tuberculosis infection (LTBI) and prophylactic treatment in this population. We report two cases of PLWHA who developed TB after negative results of both Tuberculin Skin Test (TST) and QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QTF-GIT) in the Federal District, Brazil. It was observed that even considering the use of these two tests to identify LTBI (TST and QTF-GIT), which resulted negative for both cases, they developed clinical disease. Additionally, atypical findings diagnostic and poor symptoms of TB resulted in lack of early identification of LTBI and TB. This suggests the need to develop studies assessing other risk factors and biomarkers in building algorithms for indication of LTBI in PLWHA, in the presence of negative results of TST and QTF-GIT.

#### INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) accounts as a public health problem worldwide. According to the World Health Organization, in 2012 there was about 8.6 million cases of TB, of which 1.1 million (13%) had concurrent HIV infection.<sup>1</sup> HIV infection itself constitutes a risk factor for development of TB; in the general population, this risk accounts for 10% in the whole life. In people living with HIV/AIDS (PLWHA), this risk ranges from 10 to 15% per year.<sup>2,3</sup>

In Brazil, there is about 70.000 people with TB, 9.8% coinfecting with TB and it is the leading cause of death among PLWHA.<sup>4</sup> Thus, early identification of TB is important in the diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI) in PLWHA through the tuberculin skin test (TST) and tests of interferon-gamma release assays (IGRA).<sup>5</sup> However, both tests are not considered gold standards<sup>6</sup> because TB has limitations in diagnosis in PLWHA, ranging from

paucibacillary sputum, atypical radiological findings to high prevalence of extrapulmonary TB and other pulmonary opportunistic diseases, which mimics TB.<sup>7</sup>

The aim of this study is to report two cases of PLWHA who developed pulmonary tuberculosis (PTB), despite negative results of both Tuberculin Skin Test (TST) and QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QTF-GIT), in an area of low incidence of TB. Informed consent has been obtained from both cases.

## **CASE REPORT**

### **Case 1**

This is a male patient, 47 years old, diagnosed with AIDS A2<sup>8</sup> in March, 2010, in one outpatient clinic in Federal District, Brazil. He mentioned regular use of antiretrovirals (ART), zidovudine (AZT), lamivudine (3TC) and lopinavir/ritonavir (LPV/r). There was a previous household contact with PTB 30 years ago. He sought healthcare assistance in an outpatient clinic in September, 2013, due to a two-week history of non-productive cough, weight loss and fatigue. On physical examination, no abnormalities were found. He performed a Chest X-ray (CXR), with no abnormalities. Five months earlier, he had performed a TST and QTF-GIT, with both results negative. He collected sputum for acid-fast bacilli (AFB) evaluation, which resulted positive + (1-9 bacilli in 100 fields examined). Sputum culture of *M. tuberculosis* was negative. It was made a clinical and laboratory diagnosis of PTB. He started basic scheme with rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol, having being replaced LPV/r for efavirenz (EFV). The patient recovered well and was discharged after cure in March, 2014.

### **Case 2**

A 46 years old male patient diagnosed with AIDS A2<sup>8</sup> in 2008 and under regular use of ART (AZT, 3TC and atazanavir/ritonavir [ATV/r]) presented in an outpatient clinic in Federal District, Brazil, 2012 with a history of dry cough, night sweats, vespertine fever and weight loss. On physical examination, no abnormalities were found. He performed a computerized tomography (CTScan), which showed nonspecific nodules in pulmonary parenchyma. Further investigation with bronchoalveolar lavage (BAL) and culture resulted negative for both AFB and *M. tuberculosis*. He performed TST and QTF-GIT in August, 2011, whose results were negative. He needed inward investigation in May, 2013 because of worsening of clinical



symptoms and radiological findings (disseminated disease). It was made a clinical diagnosis of PTB and it was started empirically rifabutin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol basic scheme for PTB. Because of his prior history of minor depression, he presented suicidal ideation and reactivation of depressive symptoms, abandoning treatment.

Figure 1 presents TCD4 cell count for both cases and the time when PTB was diagnosed. Both patients had undetectable HIV viral load during the entire follow up period.

## **DISCUSSION**

Despite the use of TST and QTF-GIT as a new tool to diagnose LTBI in PLWHA, it has not been possible to identify PTB infection in the cases described in this paper. This result is in accordance with other authors,<sup>6,9</sup> who have already concluded the suboptimal performance of these two tests (TST and QTF-GIT) on identifying LTBI in PLWHA, including those under highly active antiretroviral therapy (HAART).<sup>10</sup>

Case 1 had a diagnosis of AIDS for four years, under regular intake of HAART, resulting in a good clinical and immunological response to ART. However, he developed PTB. This finding is similar to other studies<sup>7,11</sup> that they described PTB as a common finding in patients with TCD4 count above 350 cells/ $\mu$ l. Despite the fact that the patient had a paucibacillary sputum examination, he had symptoms suggestive of TB. Frequently, these symptoms in PLWHA are atypical or absent.<sup>11</sup> Also, the patient may have had an early diagnosis of PTB, due to its previous household contact with TB for more than 30 years and the characteristic symptoms of TB were started 15 days ago, and confirmed with a positive sputum smear test. Additionally, the regular intake of HAART reduces the incidence of TB.<sup>10</sup>

Case 2 had a prior diagnosis of AIDS six years before he presented to the outpatient clinic with TB symptoms-like. Even with negative sputum smears and cultures, and a negative TST and QTF-GIT, it was made a clinical and radiological diagnosis of PTB. During the follow-up of 20.7 months, a second TST after the first year was not performed, as recommended by the Brazilian guidelines on ILTB.<sup>12</sup> This patient also presented a history of declining TCD4 count (411cell/ $\mu$ l to 245 cells/ $\mu$ l) in the period. Probably, a endogenous reinfection has occurred, due to the immunological status of the patient. Low TCD4 count, especially under 200 cells/ $\text{mm}^3$ , increases the risk of developing PTB in PLWHA.<sup>13,14</sup>

Immunosuppression associated to HIV infection hinders the formation of tuberculous granulomas, resulting in lack of cavities and a poor inflammatory response.<sup>2,15</sup> Hence, in PLWHA, atypical symptoms, radiological findings and a high proportion of patients with sputum smear-negative, as noted in case 2, are common, as demonstrated by other authors in more than 50% of coinfecting individuals.<sup>15-17</sup>

The cases depicted here show that the monitoring of patients, even with a negative result of QTF-GIT and TST do not mean a reduction in the risk of illness, perhaps due to the low sensitivity of the tests (nearly 61%)<sup>9,18</sup> and a low positive predictive value of QTF-GIT and TST<sup>6,19</sup> and, although some studies reveal a high negative predictive power of QTF-GIT in PLWHA,<sup>18</sup> in the wake of these two cases are not observed this power, since, even with negative results the QTF-GIT short follow-up period, especially in case 1 (5.2 months), there was developed clinical disease.

In this sense, the new recommendations of the World Health Organization (WHO)<sup>20</sup> suggest that every PLWHA should be screened for PTB in healthcare services, based on clinical symptoms, such as cough, fever, weight loss and/or night sweats. Conversely, if one does not present any of these symptoms, it should be offered IPT, regardless of TCD4 cell count, use of HAART and history of previous treatment for PTB. According to this same guideline, this screening has a sensitivity of 79% and a specificity of 50%. No longer recommending the mandatory completion of the TST for initiation of isoniazid preventive therapy in PLWHA.

Finally, the analysis of these two cases, despite limitations on lack of data and methodology of this study design, points out to the development of studies that assess other risk factors and biomarkers to support the clinical decision to initiate isoniazid preventive therapy of LTBI in PLWHA, and hence reduce the burden of PTB in this population.

## **CONCLUSION**

Despite the use of TST and an additional test (QTF-GIT) to diagnose LTBI among PLWHA, it has not been possible to identify and treat early infection by *M. tuberculosis*, and thus prevent PTB. There was difficulty in the diagnosis of PTB in these PLWHA, since they presented poor symptoms and atypical findings diagnostic. This suggests the need to develop studies assessing other risk factors and biomarkers in building algorithms for indication of LTBI in PLWHA, in the presence of negative results of TST and QTF-GIT.

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest in this research.

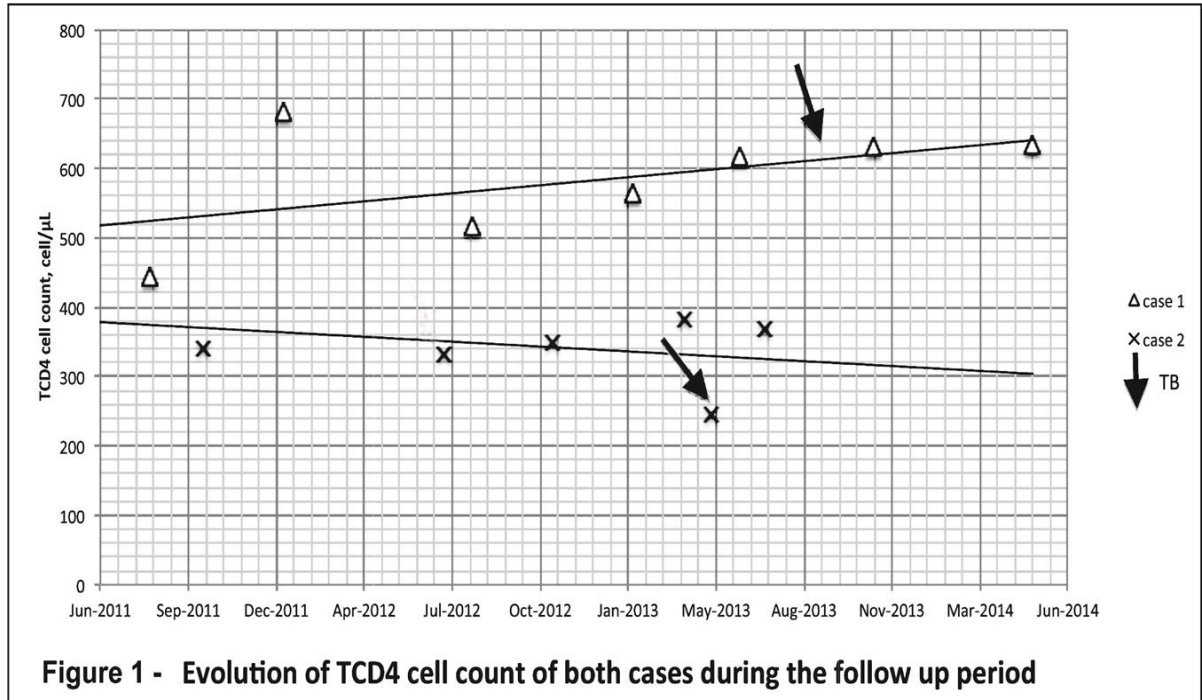
## ACKNOWLEDGMENT

This research was supported by Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal, FAPDF funded by SUS-PPSUS Grant no. 193.000.353/2010.

## REFERENCE

1. World Health Organization. Global tuberculosis control 2013. Geneva: WHO, 2013.
2. Pawlowski A, Jansson M, Sköld M, Rottenberg ME, Källenius G. Tuberculosis and HIV Co-Infection. *PLoS Pathog.* 2012; 8: 1-7.
3. Narasimhan P, Wood J, MacIntyre CR, Mathai D. Risk Factors for Tuberculosis. *Pulm Med.* 2013; 2013:828939.
4. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. v 44, nº2. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection — United States, 25 June, 2010, vol. 59, no. RR-5. Atlanta: MMWR, 2010.
6. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, et al. Gamma Interferon Release Assays for Detection of Mycobacterium tuberculosis Infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27: 3-20.
7. Santos JS, Beck, STA. Coinfecção Tuberculose e HIV: um importante desafio - Artigo de revisão. *Rev. bras. anal. clin.* 2009, vol. 41: 209-215.
8. Centers for Disease Control and Prevention 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. Atlanta: MMWR, 1998.
9. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, et al. Interferon–gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis in HIV-infected individuals: A systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011; 56:230-8.
10. Lawn SD, Wood R, De Cock KM, Kranzer K, Lewis JJ, Churchyard GJ. Antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in the prevention of HIV associated tuberculosis in settings with limited health-care resources. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10:489-98.
11. Dierberg KL, Chaisson RE. Human immunodeficiency virus associated tuberculosis: update on prevention and treatment. *Clin Chest Med.* 2013: 217-28.
12. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
13. Batista Jd, Albuquerque M F, Maruza M, et al. Incidence and risk factors for tuberculosis in people living with HIV: cohort from HIV referral health centers in Recife, Brazil. *PLoS One.* 2013; 8:e63916.

14. Karo B, Haas W, Kollan C, et al. Tuberculosis among people living with HIV/AIDS in the German ClinSurv HIV Cohort: long- term incidence and risk factors k factors. *BMC Infect Dis.* 2014; 14:148.
15. Perkins MD, Cunningham J. Facing the crisis: improving the diagnosis of tuberculosis in the HIV era. *J Infect Dis.* 2007; Suppl1: S15-27
16. Chamie G, Luetkemeyer A, Walusimbi-Nanteza M, et al. Significant variation in presentation of pulmonary tuberculosis across a high resolution of CD4 strata. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010; 14:1295-302
17. Garcia GF, Moura AS, Ferreira CS, Rocha MO. Clinical and radiographic features of HIV-related pulmonary tuberculosis according to the level of immunosuppression. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007;40:622-6
18. Santin M, Muñoz L, Rigau D. Interferon- $\gamma$  Release Assays for the Diagnosis of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in HIV-Infected Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2012; 7: 1-15.
19. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, et al. Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12:45-55.
20. World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva: WHO, 2011.



## 6. CONCLUSÕES

---

Os resultados obtidos no presente estudo revelaram uma baixa prevalência da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) a partir dos resultados da Prova Tuberculínica (PT) e QuantiFERON-TB *Gol in-Tube* (QTF-GIT) em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHAs), com cenário de baixa carga da tuberculose, média renda, ampla cobertura da vacina BCG (*Bacilo de Calmette e Guérin*) e em uso extensivo de terapia antirretroviral (TARV). A baixa prevalência de ILTB nos portadores partícipes do estudo, ou seja, de resultados positivos, limitou a capacidade de avaliar os fatores preditores associados aos resultados positivos dos testes (QTF-GIT e PT), bem como os fatores associados ao adoecimento por TB na referida população. Contudo, revelou que em uma população com HIV/aids e imunossupressão moderada, o QTF-GIT foi mais efetivo isoladamente do que a PT para detectar a ILTB, apresentando valor adicional frente à PT isolada. Apesar da impossibilidade de extrapolação dos resultados para outras populações, acredita-se que os resultados deste estudo parecem evidenciar o valor do QTF-GIT na identificação da ILTB nas PVHAs, considerando o contexto do Distrito Federal.

Iniciaram a terapia preventiva com isoniazida (TPI) 70,6% dos pacientes com resultados positivos em ambos os testes, com durabilidade da proteção aproximada de 1,4 anos, a partir dos dois testes. E ainda, o uso dos dois testes como marcadores da ILTB foram válidos na identificação e proteção contra a TB a partir do uso da isoniazida (INH); a utilização do QTF-GIT e PT associados ampliaram a indicação da TPI nas PVHAs, com consequente diminuição do adoecimento por TB da população tratada, tendo em vista que nenhum paciente que recebeu a INH, a partir de um resultado positivo em alguns dos testes (QTF-GIT ou PT), adoeceu por TB durante o seguimento. Mesmo com limitações na indicação da TPI, a partir do resultado positivo isolado do QTF-GIT, da ausência de recomendações nacionais quando do resultado positivo do QTF-GIT, associado ao abandono do tratamento por alguns pacientes, foi possível avaliar a importância da prevenção para aquele segmento social.

Os pacientes com resultados positivos e negativos foram seguidos por uma média de 02 (dois) anos. Os resultados revelaram uma baixa incidência de TB, onde 02 (dois) pacientes apresentaram a doença, na forma pulmonar; ambos eram do sexo masculino, com boas condições socioeconômicas, sem comportamento de risco; tinham uso regular de antirretrovirais, moderada contagem de CD4 e resultados negativos pelo QTF-GIT e PT, o que demonstra que mesmo com o uso adicional de um teste diagnóstico para ILTB, não foi

possível identificar e tratar precocemente a infecção latente para se evitar o adoecimento por TB de todos os pacientes em risco. Além disso, a média do adoecimento foi de aproximadamente 01 (um) ano (389 dias) após a realização dos dois testes (QTF-GIT e PT), sendo que um teve caracterização sugestiva de nova infecção de TB, com o surgimento de sintomas sugestivo da doença e Bacilos Álcool-Ácido Resistentes (BAAR) positivos; o outro se caracterizou com uma possível reinfecção endógena, apresentando sintomas sugestivos de TB há quase 02 (dois) anos, tendo o diagnóstico confirmado após piora da tosse, relativa queda de CD4 e presença de padrão radiológico com imagens sugestivas de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Contudo, ambos os pacientes apresentaram cultura para MTB negativo, um paciente completou o tratamento com tuberculostáticos e o outro abandonou o tratamento, provavelmente devido a quadro depressivo e recusa de diagnóstico. Diante do ocorrido, é possível sugerir uma contradição às evidências atuais sobre o alto valor preditivo negativo do QTF-GIT, bem como a confirmação da sensibilidade sub-ótima dos 02 (dois) testes nas PVHAs, associado à atipia da apresentação clínica e laboratorial da TB naquela população.

Portanto, no presente estudo foi possível observar os benefícios da TPI entre as PVHAs do Distrito Federal, a partir do resultado positivo do QTF-GIT e PT, sem diferenças significativas na durabilidade de proteção. Contudo, os 02 (dois) testes não foram suficientes para identificar todos os pacientes com risco de adoecimento por TB. Vale destacar que o único caso de óbito não se deu por causas relacionadas à TB, sendo decorrente de infecção generalizada, provavelmente devido à baixa contagem de CD4 e não adesão à TARV.

O estudo apresentou limitações, como, por exemplo, a baixa prevalência da ILTB e de adoecimento por TB, o que impediu a realização de estudos analíticos, incluindo a análise dos fatores de risco associados à ILTB e o adoecimento por TB, além do curto tempo de seguimento dos pacientes e a utilização de dados secundários para caracterização dos casos. Houve, também dificuldades operacionais relacionados ao desenvolvimento da pesquisa, tais como, as perdas de amostra de exames coletados (QTF-GIT), o não retorno do paciente para realização dos exames e a ausência de profissionais capacitados para realização da coleta de dados e exames, devido a férias e licenças médicas.

Contudo, apresentou pontos fortes, tais como: a capacitação dos profissionais na realização da Prova Tuberculínica (PT) nos SAE de toda a rede do Distrito Federal; a



sensibilização das equipes de saúde destes serviços sobre a importância da realização da identificação e tratamento da ILTB entre as pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA); o acesso a novas tecnologias diagnósticas; a capacitação e organização do fluxo para realização do QuantiFERON-TB *Gold in-Tube* (QTF-GIT) entre os profissionais do Laboratório Central de Saúde Pública do Distrito Federal (LACEN-DF); e, a redução da morbi-mortalidade por TB entre as PVHAs que participaram da presente pesquisa, uma vez que foram beneficiadas com a profilaxia com isoniazida (INH).

Diante do exposto, espera-se que os resultados deste estudo sirvam de subsídios para discussões locais e internacionais sobre a avaliação da aplicabilidade dos 02 (dois) testes diagnósticos nas PVHAs, em especial, o QTF-GIT, visando a melhoria no controle da coinfeção TB/HIV e, conseqüentemente, da sobrevivência das PVHAs do Distrito Federal e do País. E ainda, almeja-se contribuir com o crescimento da Enfermagem enquanto ciência envolvida com as discussões nacionais e internacionais das possíveis estratégias de controle das doenças e melhoria da assistência à população vulnerável.

### **6.1 Recomendações**

Os 02 (dois) testes – PT e QTF-GIT – apresentam limitações na identificação daqueles pacientes que irão se beneficiar com a TPI nas PVHAs, embora, frente ao alto risco de adoecimento por TB desta população, foi possível observar o não adoecimento por TB entre as pessoas com aids que receberam a referida terapia e a necessidade do investimento de mais estudos. Também acredita-se na importância da realização de estudos envolvendo o uso associado daqueles testes na indicação da TPI em diferentes cenários e cargas de TB, dada a escassez de estudo que explorem os benefícios desta terapia para as PVHAs, a partir do uso associado dos testes supramencionados, bem como dos resultados isolados do QTF-GIT. Sobretudo, tem-se a necessidade da interpretação dos resultados e das circunstâncias dos exames negativos associados a outros achados clínicos e/ou epidemiológicos.

Além disto, sugerem-se a realização de estudos que avaliem outros fatores de risco e biomarcadores para a ILTB entre as PVHAs, mesmo diante de resultados negativos dos testes-diagnóstico. Adicionalmente, sugerem-se estudos que avaliem o custo-efetividade do QTF-GIT nas PVHAs, com uso associado dos referidos testes, conforme já indicado em outros países, bem como a necessidade de pesquisas que avaliem em longo prazo a

durabilidade da proteção conferida pela TPI entre as pessoas com HIV positivo, em função da escassez de estudos realizados em áreas de baixa carga de TB. E, que explore a adesão à terapia preventiva com isoniazida entre as PVHAs, especialmente associada ao uso da terapia antirretroviral.

## REFERÊNCIAS

---

1. World Health Organization; HIV/AIDS Department. WHO Three I's Meeting: Intensified Case Finding (ICF), Isoniazid Preventive Therapy (IPT) and TB Infection Control (IC) for people living with HIV, Geneva, Switzerland, 2-4 April, 2008. Geneva: World Health Organization, 2008.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control 2011. Geneva: World Health Organization, 2011.
3. World Health Organization. Global tuberculosis control 2013. Geneva: WHO, 2013.
4. Pawlowski A, Jansson M, Sköld M, Rottenberg ME, Källenius G. Tuberculosis and HIV Co-Infection. *PLoS Pathog.* 2012; 8 (2): 1-7.
5. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. v 44, nº2. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
6. Narasimhan P, Wood J, MacIntyre CR, Mathai D. Risk Factors for Tuberculosis. *Pulm Med.* 2013; 2013:828939.
7. World Health Organization; HIV/AIDS Department; Stop TB Department. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings, Geneva, Switzerland, 2011. Geneva: World Health Organization, 2011.
8. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 1:CD000171.
9. Pai M, Minion L, Steingart K; Ramsay A. New and improved tuberculosis diagnostics: evidence, policy, practice, and impact. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16(3): 271-84.
10. Stop TB Partnership; World Health Organization. Pathways to better diagnostics for tuberculosis: a blueprint for the development of TB diagnostics. Geneva: World Health Organization, 2009.
11. Leung CC, Rieder HL, Lange C, Yew WW. Treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*: update 2010. *Eur Respir J.* 2011; 37(3):690-711
12. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology* 2010; 15(4):603-22.
13. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Shanget N, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial, *Lancet* 2011; 377(9777): 1588–1598.
14. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde; Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
15. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis in HIV-infected individuals: A systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011; 56 (3):230-8.
16. Trajman A, Steffen RE, Menzies D. Interferon-Gamma Release Assays versus Tuberculin Skin Testing for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Overview of the Evidence. *Pulm Med.* 2013; 2013:601737
17. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection — United States, 25 June, 2010, vol. 59, no. RR-5. Atlanta: MMWR, 2010.
18. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; Sociedade Brasileira de Infectologia; Sociedade Brasileira de Reumatologia. Tuberculose Infecção Latente:

- Diagnóstico, 31 de janeiro de 2011. Brasil: Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2011.
19. Wolf T, Goetsch U, Oremek G, Bickel M, Khaykin P, Haberl A, et al. Tuberculosis skin test, but not interferon- $\gamma$ -releasing assays is affected by BCG vaccination in HIV patients. *J Infect.* 2013; 66(4):376-80.
  20. Cerezalesa, MS, Benítez JD. Diagnosis of tuberculosis infection using interferon- $\gamma$ -based assays. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29(Supl 1):26-33
  21. World Health Organization; HIV/AIDS Department. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement. Geneva: World Health Organization, 2011.
  22. Pollock L, Basu Roy R, Kampmann B. How to use: interferon  $\gamma$  release assays for tuberculosis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013; 98: 99–105.
  23. Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. 10 April, 2009, vol. 58, no. RR-4. Atlanta: MMWR, 2009.
  24. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma Interferon Release Assays for Detection of Mycobacterium tuberculosis Infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27(1): 3-20.
  25. Santin M, Muñoz L, Rigau D. Interferon- $\gamma$  Release Assays for the Diagnosis of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in HIV-Infected Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2012; 7 (3): 1-15.
  26. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Atlanta: MMWR, 2009
  27. Centers for Disease Control; Prevention National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD; TB Prevention. Latent Tuberculosis infection: a guide for primary health care providers. Atlanta: MMWR, 2013.
  28. Canada Communicable Disease Report; Relevé des maladies transmissibles au Canada. Recommendations on Interferon Gamma Release Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection—2010 Update, vol. 36, no.5, 2010. Canada: Public Health Agency of Canada, 2010.
  29. Erkens CGM, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus”, *EurRespir J.* 2010; 36 (4): 925-949.
  30. World Health Organization. Tuberculosis. Fact sheet N°104 Reviewed March 2014 [acesso em 10 de julho de 2014] Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
  31. Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Controle da Tuberculose** [acesso em 05 de maio de 2010] Disponível em: [http: - Portal da Saúde – www.saude.gov.br - Principal.htm](http://www.saude.gov.br).
  32. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico – Especial Tuberculose. v 43. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
  33. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância à Saúde; Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Dados e Indicadores da Tuberculose [acesso em 10 de maio de 2010].

- Disponível em:  
[http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id\\_area=1527](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1527).
34. United Nations Programme on HIV/AIDS. Global Report UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. UNAIDS: 2013.
  35. United Nations Programme on HIV/AIDS. The Gap Report. UNAIDS: 2014.
  36. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde; Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico - Aids e DS, Ano II, nº 1, até semana epidemiológica 26<sup>a</sup> - dezembro de 2013. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
  37. Guimarães MDC. Estudo temporal das doenças associadas à AIDS no Brasil, 1980-1999. Cad. Saúde Pública 2000, 16(Sup. 1): 21-36.
  38. Brunello MEF, Chiaravalloti Neto F, Arcêncio RA, Andrade RLP, Magnabosco GT, Villa TCS. Áreas de vulnerabilidade para co-infecção HIV-aids/TB em Ribeirão Preto, SP. Rev Saúde Pública 2011; 45(3):556-63.
  39. Buss PM, Pellegrini Filho AA. Saúde e seus Determinantes Sociais. PHYSIS: Rev. Saúde Coletiva 2007; 17(1): 77-93.
  40. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. 9 June, 2000, vol. 49, no. RR-6. Atlanta: MMWR, 2000 (Recommendations and Reports).
  41. Santos JS, Beck, STA. Coinfecção Tuberculose e HIV: um importante desafio - Artigo de revisão. Rev. bras. anal. clin. 2009, vol. 41(3): 209-215.
  42. Neves LAS, Canini SRM, Reis RK, Santos C B, GIR E. Aids e tuberculose: a coinfecção vista pela perspectiva da qualidade de vida dos indivíduos. Rev esc enferm USP 2012; 46(3): 704-10.
  43. Kritski AL, Villa TS, Trajman A, Silva JRL, Medronho RA, Ruffino- Netto A. Duas décadas de pesquisa em tuberculose no Brasil: estado da arte das publicações científicas. Rev Saúde Pública 2007; 41(Supl. 1): 9-14.
  44. Vendramini SHF, Santos NSGM, Santos MLSG, Chiaravallotu-Neto F, Ponce MAZ, Gazetta C E, Villa TCS, Ruffino-Neto A. Análise espacial da co-infecção tuberculose/HIV: relação com níveis socioeconômicos em município do sudeste do Brasil. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2010; 43(5): 536-541.
  45. Bowkalowski C, Bertolozzi MR. Vulnerabilidades em pacientes com Tuberculose no Distrito Sanitário de Santa Felicidade -Curitiba,PR. Cogitare Enferm. 2010; 15(1):92-9
  46. Silva LJ. Convivendo com a Aids [editorial]. Rev Saúde Pública 2007;41(Supl. 2):1-2
  47. Associação Brasileira Interdisciplinar Brasileira de Aids. Aprimorando o debate: respostas sociais frente à Aids: anais do seminário: pesquisa em DST/AIDS : determinantes sócio-demográficos e cenários futuros. Rio de Janeiro: ABIA, 2002.
  48. Pôrto A. Representações sociais da tuberculose: estigma e preconceito. Rev Saúde Pública. 2007; 41(Supl. 1): 43-49.
  49. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde; Departamento de Vigilância Epidemiológica. Tratamento diretamente observado (TDO) da tuberculose na atenção básica: protocolo de enfermagem. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
  50. World Health Organization. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva: World Health Organization, 2012.
  51. Ferebee SH, Mount FW, Palmer CE. Tuberculosis Prophylaxis Trials in Preview. Public Health Report 1957; 72(8): 703-04

52. Arbex MA, Varella MCL, Siqueira HR, Mello FAF. Drogas antituberculose: Interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 1: Fármacos de primeira linha. *J. bras. pneumol.* 2010; 36(5): 626-640
53. Moutinho, I L D. Tuberculose: aspectos imunológicos na infecção e na doença- artigo de revisão. *Rev Med Minas Gerais* 2011; 21(1): 42-48.
54. Ferraz JC, Melo FBS, Albuquerque MFPM, Montenegro SML, Abath FGC. Immune factors and immunoregulation in tuberculosis. *Braz J Med Biol Res.* 2006; 39:1387-97.
55. Teixeira HC, Abramo C, Munk ME. Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso. *J Bras Pneumol.* 2007; 33(3):323-334
56. Hickman SP, Chan J, Salgame P. Mycobacterium tuberculosis induces production of IL-12 by dendritic cells to direct Th1 cell development. *J Immunol* 2002; 168:4636-4642.
57. Davoudi S, Rasoolinegad M, Younesian M, Hajiabdolbaghi M, Soudbakhsh A, Jafari S, et al. CD4+ Cell Counts in Patients with Different Clinical Manifestations of Tuberculosis. *Braz J Infect Dis* 2008;12(6):483-486
58. Freire ND. Tuberculose. In: Vicente A N, Baldy SLJ. Doenças transmissíveis. 3. ed., São Paulo: Sarvier, 1989. p. 845-868.
59. Diedrich CR, Flynn JL. HIV-1/Mycobacterium tuberculosis Coinfection Immunology: How Does HIV-1 Exacerbate Tuberculosis? *Infect Immun* 2011; 79: 1407–17.
60. Lannoy LH, Cortez-Escalante JJ, Evangelista M S, Romero GA. Tuberculosis incidence and risk factors among patients living with HIV/AIDS in public health service institutions in Brasilia, Federal District. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008; 41:549-55.
61. Batista Jd, Albuquerque M F, Maruza M, Ximenes RA, Santos ML, Montarroyos UR, et al. Incidence and risk factors for tuberculosis in people living with HIV: cohort from HIV referral health centers in Recife, Brazil. *PLoS One.* 2013; 8:e63916.
62. Taha M, Deribew A, Tessema F, Assegid S, Duchateau L, Colebunders R. Risk Factors of Active Tuberculosis in People Living with HIV/AIDS in Southwest Ethiopia: A Case Control Study. *Ethiop J Health Sci.* 2011 Jul; 21(2):131-9.
63. Karo B, Haas W, Kollan C, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Hamouda O, Fiebig L; German ClinSurv HIV Study Group. Tuberculosis among people living with HIV/AIDS in the German Clin Surv HIV Cohort: long- term incidence and risk factors k factors. *BMC Infect Dis.* 2014; 14:148.
64. Arnaldo Filho J N, Maeda TY, Ferraz DM. Tuberculose e Aids. *Rev. Hosp. Univ. Pedro Ernesto.* 2006; 5: 73-83.
65. Carvalho BM, Monteiro AJ, Pires Neto Rda J, Grangeiro TB, Frota CC. Factors Related to HIV/Tuberculosis Coinfection in a Brazilian Reference Hospital. *Braz J Infect Dis.* 2008;12:281-86.
66. Yang H, Kruh-Garcia NA, Dobos KM. Purified Protein Derivatives of Tuberculin - Past, Present, and Future. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012; 66: 273-80.
67. Rangel-Frausto MS, Ponce-De-León-Rosales S, Martinez-Abaroa C, Hasløv K. Tuberculosis and tuberculin quality: best intentions, misleading results. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22(8):481-4.
68. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde; Área técnica de Pneumologia Sanitária; Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Manual de capacitação para enfermeiros na técnica de aplicação e leitura da Prova Tuberculínica. Brasília: Ministério da Saúde, [data desconhecida].

69. Lardizabal AA, Reichman LB. Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection. In: Schlossberg D. In: Tuberculosis & Nontuberculous Mycobacterial Infections. 5 ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 61–70.
70. Ahmed AR, Blose DA. Delayed-Type Hypersensitivity Skin Testing. A review. Arch Dermatol. 1983; 119(11):934-45
71. Legesse M , Ameni G, Mamo G, Medhin G , Bjune G , Abebe F . Association of the level of IFN- $\gamma$  produced by T cells in response to Mycobacterium tuberculosis-specific antigens with the size of skin test indurations among individuals with latent tuberculosis in a highly tuberculosis-endemic setting. Int. Immunol. 2012, 24 (2) :71-8.
72. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159(1): 15-21.
73. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, et al. Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2012; 12:45-55.
74. Abubakar I, Stagg HR, Whitworth H, Lalvani A. How should I interpret an interferon gamma release assay result for tuberculosis infection? Thorax. 2013 Mar; 68:298-301.
75. M. Pai, A. Zwerling, D. Menzies. Systematic review: T-cell based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. Ann Intern Med. 2008; 149:177-84.
76. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon- $\gamma$  release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. Chest. 2012 ;142(1):63-75.
77. Dodd PJ, Millington KA, Ghani AC, Mutsvangwa J, Butterworth AE, Lalvani A, Corbett EL. Interpreting Tuberculin Skin Tests in a Population With a High Prevalence of HIV, Tuberculosis, and Nonspecific Tuberculin Sensitivity. Am J Epidemiol. 2010; 171:1037–45.
78. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde; Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV. 7 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
79. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde; Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para adultos vivendo com HIV/AIDS- versão preliminar. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
80. Distrito Federal. Anuário Estatístico do Distrito Federal. Secretaria de Estado de Desenvolvimento Urbano e Habitação. Brasília: 2001.
81. Companhia de Planejamento do Distrito Federal – Codeplan. Pesquisa Distrital por Amostra de Domicílio Distrito Federal – PDAD/DF 2011. Brasília: 2012.
82. Secretaria de Estado de Planejamento e Orçamento-SEPLAN. Plano Plurianual 2012-2015. Brasília: SEPLAN, 2012
83. Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Agosto, 2011 [acesso em: 28 de julho de 2012]. Disponível em: <http://www.seplan.df.gov.br/o-df-em-numeros/dados-sobre-a-saude.html>
84. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE. Assistência Médica Sanitária 2009. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.
85. Ministério da Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde; Programa Nacional de DST e Aids. Avaliação da assistência ambulatorial aos adultos vivendo com HIV/ Aids QualiAids Relatório 2007/ 2008. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.



86. Pereira MG. Epidemiologia: teoria e prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 596p.
87. Field, A. Descodrando a estatística usando SPSS. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. 687p.
88. Ministério de Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLON). Boletim Mensal de ARV- Julho, 2010. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
89. Cellestis. QuantiFERON-TB Gold: Método in tubo, Teste de interferon-gama para sangue total, para medição de respostas aos peptídeos antigénicos ESAT-6, CFP-10 & TB7.7, Folheto informativo para diagnóstico in vitro, Cellestis Limited, Australia e Cellestis GmbH, Europe, Hannover. Germany: Cellestis, 2009.
90. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.
91. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria 104, de 25 de janeiro de 2011. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

# APÊNDICES

---

## APÊNDICE A- INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

### INSTRUÇÕES SOBRE A APLICAÇÃO DO INSTRUMENTO:

#### **Poderão fazer parte deste estudo:**

- Apenas pacientes com aids, independente do sexo;
- pessoa com idade superior a 18 anos;
- residentes no Distrito Federal;
- pessoas que não tenham sido submetidos à Prova Tuberculínica nas últimas 5 semanas, a fim de evitar o efeito *booster*
- pessoas que concordarem em participar da pesquisa verbalmente e por meio da assinatura do Termo de Compromisso Livre e Esclarecido (TCLE).

#### **NÃO poderão fazer parte do estudo:**

- Pessoas apenas infectada pelo HIV
- Mulheres gestantes
- Menores de 18 anos
- Vacinados (BCG) após os dois anos de idade
- Apresentando doenças sistêmicas graves, associadas à aids
- Fazendo uso de medicações imunossupressoras (ex. corticóides; quimioterapia, entre outros)
- Pessoas com histórico de TB ativa atual e ou pregressa.
- Pessoas com histórico de resultado de PPD reator > 5mm
- Pessoas que tenha tido alguma infecção viral ou recebido vacinas virais nos últimos 2 meses.
- Que não assinarem o TCLE

#### **Dados a serem coletados:**

- O preenchimento do instrumento da pesquisa.
- Contagem do último CD4+ (considerar apenas dos últimos 3 meses)
- O resultado da Prova Tuberculínica realizada no paciente investigado.
- O resultado do IGRA do paciente investigado.

***(NÃO COLETAR EXAMES NAS SEXTAS-FEIRA E NEM VÉSPERA DE FERIADOS!)***

**ATENÇÃO: Identificar a ficha de Requisição do Exame do paciente, com o nome:**

**PROJETO IGRA - COM LETRA MAIÚSCULA**

**Universidade de Brasília**  
**Programa de Pós-graduação em Enfermagem**  
**Secretaria de Saúde do Distrito Federal**

**Título da Pesquisa:** Fatores preditores do resultado da Prova Tuberculínica e dos ensaios de liberação de interferon-gama (IGRA) como marcadores da Infecção Latente da Tuberculose, em pacientes com aids residentes no Distrito Federal.

**Pesquisadora responsável:** Maria do Socorro Nantua Evangelista (tel.: 61- 3367-3644)

**INSTRUMENTO DA PESQUISA**

**1 Dados de identificação do paciente : Data do preenchimento:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

1.1 Nome: \_\_\_\_\_

Telefones: \_\_\_\_\_

1.2 Idade: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

1.3 Sexo: 1-M ( ) 2-F ( )

1.4 Profissão: \_\_\_\_\_

1.5 Anos de estudo:

- 1.5.1 ( ) menos de 1 ano
- 1.5.2 ( ) 1 – 3 anos de estudo
- 1.5.3 ( ) 4 – 7 anos de estudo
- 1.5.4 ( ) 8 anos de estudo
- 1.5.5 ( ) 9 – 11 anos de estudo
- 1.5.6 ( ) 12 anos
- 1.5.7 ( ) mais que 12 anos de estudo

1.6 Estado Civil

- 1.6.1 ( ) Solteiro
- 1.6.2 ( ) Casado
- 1.6.3 ( ) Divorciado
- 1.6.4 ( ) Viúvo
- 1.6.5 ( ) União estável
- 1.6.6 ( ) outro: \_\_\_\_\_

1.7 Renda mensal do paciente:

- 1.7.1 ( ) Não possui renda
- 1.7.2 ( ) até 1 salário mínimo
- 1.7.3 ( ) 1 a 5 salários mínimos
- 1.7.4 ( ) > 5 salários mínimos

1.8 Renda mensal familiar:

- 1.8.1 ( ) < 1 salário mínimos
- 1.8.2 ( ) 1 a 3 salários mínimos
- 1.8.3 ( ) 4 a 6 salários mínimos
- 1.8.4 ( ) > 6 salários mínimos

1.9 Você reside em:

- 1.9.1 ( ) Casa ou apartamento
- 1.9.2 ( ) Albergue
- 1.9.3 ( ) Presídio
- 1.9.4 ( ) Na rua, praça, ponte, túnel
- 1.9.5 ( ) Casa de apoio
- 1.9.6 outro: \_\_\_\_\_

**2- Informações sobre o local de seguimento:**

2.1 Unidade de saúde:

- 2.1.1 ( ) Centro de Saúde nº 01 de Ceilândia  
 2.1.2 ( ) Centro de Saúde nº 11 de Brasília  
 2.1.3 ( ) Centro de Saúde nº 05 do Gama  
 2.1.4 ( ) Centro de Saúde nº 01 de Planaltina  
 2.1.5 ( ) Centro de Saúde nº 01 de Sobradinho  
 2.1.6 ( ) Hospital Universitário de Brasília  
 2.1.7 ( ) Unidade Mista de Taguatinga  
 2.1.8 ( ) Unidade Mista - Regional Sul / Hospital Dia

**3- Dados sobre vacinação BCG, aids, contato com TB, uso de medicamentos, resultados de exames e da Prova Tuberculínica**

3.2 É vacinado com a BCG? 1-( ) Sim 2- ( ) Não

3.2 Quantas vezes? Uma vez ( ) Duas vezes ( )

3.3 Data da última vacinação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

3.4 Possui cicatriz vacinal: 1-( ) Sim 2- ( ) Não

Quantas: \_\_\_\_\_

3.5 Você já apresentou alguma doença associada à aids? 1-( ) Sim 2-( ) Não

3.6 Em caso afirmativo, qual(is)?

3.7 Atualmente, você encontra-se com alguma doença associada à aids?

1- ( ) Sim 2- ( ) Não

3.8 Em caso afirmativo, qual(is)?

3.9 Você já realizou Prova Tuberculínica anteriormente? 1-( ) Sim 2-( ) Não

3.10 Em caso afirmativo, quando: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (observar prontuário)

3.11 Qual o resultado? 1-( ) não lembro 2- ( ) não reator 3-( ) reator \_\_\_mm (observar prontuário)

3.12 Você teve contato (ex. intradomiciliar e trabalho) com pessoa portadora de tuberculose?

1-Sim ( ) 2- Não ( )

3.13 Atualmente, faz uso de que medicamentos Antiretrovirais (ARV)? Citá-los:

**4. Dados sobre estilo de vida:**

4.1 Assinale qual dessas drogas você faz uso e com que frequência:

a Álcool: ( ) Não uso ( ) Raramente ( ) Nos finais de semana ( ) Diariamente

b Maconha: ( ) Não uso ( ) Raramente ( ) Nos finais de semana ( ) Diariamente

c Cocaína: ( ) Não uso ( ) Raramente ( ) Nos finais de semana ( ) Diariamente

d Crack: ( ) Não uso ( ) Raramente ( ) Nos finais de semana ( ) Diariamente

e Outras - especifique: \_\_\_\_\_ ( ) Raramente ( ) Nos finais de semana ( ) Diariamente

**5. Resultados dos exames atuais:**

5.1 Resultado do IGRA em µg/L: \_\_\_\_\_

5.1.1 Resultado do Nil em µg/L \_\_\_\_\_

5.1.2 Resultado do TB Antigen em µg/L \_\_\_\_\_

5.1.3 Resultado Mitogen em µg/L \_\_\_\_\_

5.6 Resultado da PT em mm: \_\_\_\_\_

5.7 Resultado do CD4+ (considerar apenas dos últimos 3 meses):

\_\_\_\_\_Data:\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**6.Dados sobre condutas e seguimentos:**

6.1 Indicação de quimioprofilaxia: 1- ( ) Sim 2- ( ) Não

6.2 Data do início:\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

6.3 Houve intercorrências: 1-( ) Sim 2-( ) Não

6.4 Em caso afirmativo, especifique:\_\_\_\_\_

6.5 Número de doses tomadas:\_\_\_\_\_

6.6 Data do término:\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

6.7 Desenvolvimento da tuberculose: 1- Sim ( ) 2-Não ( )

6.8 Em caso afirmativo, especifique: 1-( )TB pulmonar 2- ( )TB extra-pulmonar:\_\_\_\_\_

6.9 Data do adoecimento :\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

6.10 Data do início do tratamento:\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

6.11 Número de doses tomadas:\_\_\_\_\_

6.12 Data do término do tratamento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

6.13 O desenvolvimento da tuberculose ocorreu após a quimioprofilaxia:

1-( ) Sim 2-( ) Não

6.14 Em caso afirmativo, quanto tempo depois:\_\_\_\_\_

6.15 Evolução do caso de TB:

6.15.1 ( ) Cura comprovada

6.15.2 ( ) Cura

6.15.3 ( ) Abandono

6.15.4 ( ) Óbito por TB

6.15.5 ( ) Óbito por outra causa

6.15.6 ( ) Transferência

6.15.7 ( ) Falência de tratamento

## APÊNDICE B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE

### *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE*

O (a) Senhor(a) está sendo convidada a participar do projeto: **Analisar os fatores preditores do resultado da Prova Tuberculínica e IGRA como marcadores da Infecção Latente da Tuberculose e o desfecho em pacientes com aids residentes no Distrito Federal** O nosso objetivo é analisar os fatores preditores do resultado da Prova Tuberculínica e IGRA como marcadores da Infecção Latente da Tuberculose, em pacientes com aids residentes no Distrito Federal.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a). A sua participação será através de um questionário e por meio da realização dos exames – Prova Tuberculínica e IGRA, que você deverá realizar no Serviço de Atenção Especializa em DST/Aids, que você é acompanhado.

O questionário será realizado na data combinada com um tempo estimado para seu preenchimento de: 15 minutos. Não existe obrigatoriamente, um tempo pré-determinado, para responder o questionário. Será respeitado o tempo de cada um para respondê-lo. Informamos que a Senhor(a) pode se recusar a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para a senhor(a).

A Prova Tuberculínica é um teste diagnóstico realizado por meio de uma injeção intradermicamente, na dose de 0,1 ml, de um derivado protéico purificado (PPD) no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo. Será necessário, realizar a leitura deste teste entre 72 a 96 h, após a aplicação. O IGRA (QuantiFERON -TB Gold) será realizado por meio da coleta de sangue periférico (no braço), em três tubos (1 ml cada), por paciente. Feita a coleta, a análise do material será realizada por meio do método ELISA. Os resultados destes testes, que constam do protocolo da pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa, serão transmitidos a você. Também daremos informações sobre se você deve ou não se tratar, em conjunto ao seu médico do Serviço Especializado de DST/aids, que lhe indicará o tratamento adequado e fará o devido segmento.

Os resultados da pesquisa serão divulgados aqui nos SAE e coordenação de DST/Aids do DF e na Instituição Universidade de Brasília (UNB) podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sobre a guarda do pesquisador.

Se o Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Dr(a). Maria do Socorro Nantua Evangelista, na instituição UNB telefone: (3367-3644), ou para Josiane Maria Oliveira de Souza, na instituição UNB, telefone (3356-5778/8166-1861)

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3325-4955.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

\_\_\_\_\_  
Nome / assinatura:

\_\_\_\_\_  
Pesquisador Responsável

Nome e assinatura:

Brasília, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

**ANEXOS**

---





GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/SES-DF

PARECER Nº 0019/2011

**PROTÓCOLO Nº DO PROJETO: 429/2010 – FATORES PREDITORES DO RESULTADO DA PROVA TUBERCULÍNICA E DOS ENSAIOS DE LIBERAÇÃO DE INTERFERON-GAMA (IGRA) COMO MARCADORES DA INFECÇÃO LATENTE DA TUBERCULOSE, EM PACIENTES COM AIDS RESIDENTES NO DISTRITO FEDERAL.**

**Instituição Pesquisada: Secretaria de Saúde do Distrito Federal/SES-DF.**

**Área Temática Especial: Grupo III (não pertencente à área temática especial), Ciências da Saúde.**

**Validade do Parecer: 09/02/2013**

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifesta-se pela **APROVAÇÃO DO PROJETO**.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, inciso IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. **Ressaltamos a necessidade de encaminhar o relatório parcial e final, além de notificações de eventos adversos quando pertinentes.**

Brasília, 09 de fevereiro de 2011.

Atenciosamente,

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes  
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF  
Coordenadora

AL/CEP/SES-DF

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES  
Comitê de Ética em Pesquisa

Fone: 325-4955 - Fone/Fax: 326-0119 - e-mail: cepesdf@saude.df.gov.br  
SMHN - Q. 501 - Bloco "A" - Brasília - DF - CEP: 70.710-907

Status da quota: 1186,93 MB / 1200,00

**Entrada: 294963: Your manuscript has been accepted (8 de 2406)****Data:** 13-05-2014 06:46:18 BRT**De:** Christen Rune Stensvold <bmri@hindawi.com>**Para:** josianemaria@unb.br**Cc:** run@ssi.dk, socorrok@unb.br, atrajman@gmail.com**Assunto:** 294963: Your manuscript has been accepted

Parte Text (1 KB)

Dear Dr. Oliveira de Souza,

The review of the Research Article 294963 titled "Added value of QuantiFERON®TB-Gold in-Tube for detecting latent tuberculosis infection among persons living with HIV/AIDS," by Josiane Maria Oliveira de Souza, Maria do Socorro Nantua Evangelista and Anete Trajman submitted to BioMed Research International, has been completed, and I am pleased to inform you that your manuscript has now been accepted for publication in the journal.

The publication process of your manuscript will be initiated upon the receipt of the electronic files. Please login to the Manuscript Tracking System at the link below using your username and password, and upload the electronic files of your final accepted version within the next 2-3 days.

<http://mts.hindawi.com/author/294963/upload.files/>

The electronic files should include the following:

- 1- Source file (Word or TeX/LaTeX).
- 2- Final PDF file of the accepted manuscript.
- 3- Editable Figure files (each figure in a separate eps/postscript/word file) if any, taking into consideration that tiff, jpg, jpeg, bmp formats are not editable.

Thank you again for submitting your manuscript to BioMed Research International.


Best regards,

Christen Rune Stensvold  
[run@ssi.dk](mailto:run@ssi.dk)

ULBRA Pesquisa x Plataforma Brasil x Correio :: Entrada (337) x ScholarOne Manuscripts x Artigo enviado Revista Ins x ABSTRACT-Response\_of\_ x

mc04.manuscriptcentral.com/rimtsp-scielo

ScholarOne Manuscripts™ Josiane Maria Souza Instructions & Forms Help Log Out

 Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo

Main Menu / Author Dashboard / Submission Confirmation

### Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*.

Manuscript ID:	RIMTSP-2014-0114
Title:	Response of isoniazid preventive therapy in people with HIV/AIDS based on results of Tuberculin Skin Test and QuantiFERON-TB Gold In-Tube
Authors:	Souza, Josiane Maria Evangelista, Maria do Socorro Toledo, João Oliveira, Silvano
Date Submitted:	20-Jul-2014

[Print](#) [Return to Dashboard](#)

SCHOLARONE™ THOMSON REUTERS®

PT 17:01 20/07/2014

Correio :: Entra x Google Tradutor x Elsevier Editori x BJID-S-14-005 x BJID-S-14-005 x BJID-S-14-005 x BJID-S-14-005 x Onde posso en Nova guia x

ees.elsevier.com/bjid/default.asp

Deseja que o Google Chrome salve a sua senha? Salvar senha Nunca para este site

Esta página foi traduzida. [Opções](#)

The Brazilian Journal of **INFECTIOUS DISEASES**

Contact us Help ? 'My EES Hub' available for consolidated users ... [more](#)

Username: josianemaria@unb.br Switch To: Author Go to: [My EES Hub](#)

home | main menu | submit paper | guide for authors | register | change details | log out

Version: [EES 2014.4](#)

**Submissions Being Processed for Author Josiane Maria Oliveira de Souza, M.D.**

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
<a href="#">Action Links</a>		Tuberculosis amongst people living with HIV/AIDS with negative results of both tuberculin skin test and QuantiFERON TB-Gold in-Tube: a case report	Jul 28, 2014	Jul 28, 2014	Submitted to Journal

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

<< Author Main Menu

[Help](#) | [Privacy Policy](#) | [Terms and Conditions](#) | [About Us](#)

Copyright © 2014 Elsevier B.V. All rights reserved. Cookies are set by this site. To decline them or learn more, visit our [Cookies](#) page.

Windows taskbar: Internet Explorer, File Explorer, VLC, Word, PowerPoint, Chrome, Firefox, Outlook, Word, PDF Reader

System tray: PT, 12:40, 28/07/2014