

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

Fernanda Dockhorn Costa Johansen

**FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR COINFECÇÃO
TUBERCULOSE E HIV NO BRASIL EM 2011**

BRASÍLIA

2015

FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR COINFECÇÃO TUBERCULOSE E HIV NO BRASIL

Fernanda Dockhorn Costa Johansen

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília para a obtenção do título de mestre em Medicina Tropical, na área de concentração: Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Dr. Wildo Navegantes de Araújo

Co-orientador: Dr. Mauro Niskier Sanchez



Brasília

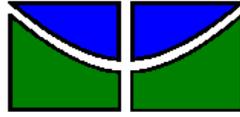
2015

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

JJ65f Johansen, Fernanda Dockhorn
 FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR COINFEÇÃO
TUBERCULOSE E HIV NO BRASIL EM 2011 / Fernanda
Dockhorn Johansen; orientador Wildo Navegantes
Araújo; co-orientador Mauro Niskier Sanchez. --
Brasília, 2015.
 128 p.

 Dissertação (Mestrado - Mestrado em Medicina
Tropical) -- Universidade de Brasília, 2015.

 1. Tuberculose . 2. HIV . 3. Óbito . 4. Fatores
associados . 5. Caso-controle. I. Araújo, Wildo
Navegantes, orient. II. Sanchez, Mauro Niskier , co
orient. III. Título.



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

**FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR COINFECÇÃO
TUBERCULOSE E HIV NO BRASIL EM 2011**

DATA DA DEFESA
05 de agosto de 2015

COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA

Josué Nazareno de Lima – Secretaria Municipal de Saúde de Campinas

Rossana Coimbra Brito – Hospital Federal dos Servidores do Estado

Daniel Roberto Coradi de Freitas – Agência Nacional de Vigilância

Sanitária/ANVISA (Suplente)

Wildo Navegantes de Araújo – Universidade de Brasília (orientador)

DEDICATÓRIA

In memoriam de Horário Johansen, que tão recentemente nos deixou. Me ensinou o valor da família e de se estar junto daqueles que amamos. Aprendi a valorizar ainda mais o próximo, na força do trabalho e na dedicação para o crescimento pessoal e profissional. Faz muita falta para a família e amigos.

AGRADECIMENTOS

Depois de dois anos de correria, angustias e muito estudo finalmente esse momento chegou. Gostaria de agradecer ao Faber pelo intenso incentivo, parceria e compreensão, obrigada pela ajuda e companheirismo em todos os momentos da nossa vida juntos.

À minha família que apesar da distância sempre estiveram presentes em todos os momentos da minha vida com apoio e segurança. Sempre valorizaram a minha formação pessoal e profissional, com incentivo e amor incondicional.

Ao meu orientador Prof. Wildo Navegantes, pelos ensinamentos, apoio e por me dar a oportunidade de crescimento e força para continuar sempre em frente. A você muita admiração e respeito. Ao meu co-orientador e amigo Prof. Mauro Sanchez, pela paciência e apoio nos momentos de tensão e pelas horas de discussão na construção desse trabalho.

À colega de trabalho e amiga Prof^a Maria do Socorro Evangelista, que contribuiu significativamente para essa dissertação, obrigada pela ajuda quando eu mais precisava. À amiga Denise Arakaki-Sanchez, pelo apoio, aprendizados e por compartilhar o prazer e a alegria de trabalhar. Aos amigos Lucas e Lourdinha, que tão bem me acolheram em Brasília e que me incluíram na sua família, sempre muito obrigada pelo apoio.

Não podia deixar de agradecer à Paty Bartholomay, Ana Torrens, Daniela Pelissari e Cintia Dantas pela paciência nos momentos mais inesperados, pelo importante aprendizado e apoio nos momentos de angústia. Ao Draurio, coordenador do PNCT, que me possibilitou cursar e defender esse mestrado, pela flexibilidade e visão na construção de um mundo melhor. Aos meus amigos do PNCT, principalmente da área de atenção, pela possibilidade desse crescimento e apoio nesses dois anos de estudo, sei que foram dias de muita correria, ansiedades e momentos de ausência, meu muito obrigada!

Aos meus colegas da UnB, foi muito bom compartilhar esse momento com vocês.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|-----------|
| Figura 1: Algoritmo de inclusão na população de estudo..... | 88 |
| Figura 2: Representação do relacionamento dos bancos de dados do estudo..... | 89 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|---|-----------|
| Gráfico 1: Taxa de incidência de TB (100.000 habitantes), por Unidade Federada, 2013..... | 43 |
| Gráfico 2: Taxa de mortalidade por TB (100.000 habitantes), por Unidade Federada, 2013..... | 44 |
| Gráfico 3: Percentual de casos novos de TB que realizaram exame anti-HIV. Brasil, 2001-2013..... | 45 |

LISTAS DE TABELAS

Artigo: Fatores associados ao óbito por coinfeção Tuberculose e HIV no Brasil.

| | |
|--|-----------|
| Tabela 1: Distribuição das características sociodemográficas entre os casos (óbitos com coinfeção TB-HIV) e os controles (coinfeção TB-HIV com cura da TB) no Brasil, 2011..... | 90 |
| Tabela 2: Distribuição das características clínicas entre os casos (óbitos com coinfeção TB-HIV) e dos controles (coinfeção TB-HIV com cura da TB) no Brasil, 2011..... | 91 |
| Tabela 3: Fatores associados ao óbito em pacientes com coinfeção tuberculose e HIV no Brasil, 2011..... | 93 |

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-----------------|---|
| 3TC | Lamivudina |
| ABC | Abacavir |
| ADA | Adenosina Deaminase |
| AIDS | Síndrome da Imunodeficiência Adquirida |
| antiTB | AntiTuberculose |
| ARV | Antirretroviral |
| AZT | Zidovudina |
| BAAR | Bacilo Álcool-Ácido Resistente |
| DNA | Ácidos Desoxirribonucléicos |
| DO | Declaração de Óbito |
| DOTS | <i>Directly Observed Treatment Short-Course</i> |
| DST | Doenças Sexualmente Transmissíveis |
| E | Etambutol |
| et. Al | et. Al Et alter (e outro) |
| H | Isoniazida |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Humana |
| ID | Variável Identificadora |
| ILTB | Infecção Latente da Tuberculose |
| IP | Inibidores da Protease |
| ITRN | Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos |
| ITRNN | Inibidores da Transcriptase Reversa não Nucleosídeos |
| LT | Células Linfócito T |
| LT-CD4+ | Linfócitos T CD4+ |
| MS | Ministério da Saúde |
| ODM | Objetivos de Desenvolvimento do Milênio |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| ONU | Organização das Nações Unidas |
| PCR | <i>Polimerase chain reaction</i> - Reação da Polimerase em Cadeia |
| PNI | Programa Nacional de Imunizações |
| PO ₂ | Pressão Parcial de Oxigênio |
| PPD | Derivado Proteico Purificado |
| PT | Prova Tuberculínica |
| PVHA | Pessoas Vivendo com HIV/aids |
| R | Rifampicina |
| RH | Rifampicina, Isoniazida |
| RHZE | Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol |
| RNA | Ácidos Ribonucléicos |
| RTR-TB | Rede de Teste Rápido para Tuberculose |
| SAE | Serviços de Atenção Especializada a Pessoas Vivendo com HIV/aids |
| Siclom | Sistema de Controle Logístico de Medicamentos |

| | |
|--------|---|
| SIM | Sistema de Informações de Mortalidade |
| Sinan | Sistema de Informação de Agravos de Notificação |
| SIRI | Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune |
| Siscel | Sistema de Controle de Exames Laboratoriais |
| SITETB | Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TARV | Terapia Antirretroviral |
| TB | Tuberculose |
| TB DR | Tuberculose Drogarresistente |
| TB MDR | Tuberculose Multidrogarresistente |
| TB XDR | Tuberculose com Resistência Extensiva |
| TDF | Tenofovir |
| TDO | Tratamento Diretamente Observado |
| TRM-TB | Teste Rápido Molecular para Tuberculose |
| TS | Teste de Sensibilidade |
| WHO | World Health Organization |
| Z | Pirazinamida |

FINANCIAMENTO

Apoio financeiro com bolsa de mestrado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

INDICE

| | |
|--|-----|
| LISTA DE FIGURAS | 7 |
| LISTA DE GRÁFICOS | 8 |
| LISTA DE TABELAS | 9 |
| LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS | 10 |
| FINANCIAMENTO | 12 |
| RESUMO | 15 |
| ABSTRACT | 16 |
| 1. INTRODUÇÃO | 17 |
| 2. JUSTIFICATIVA | 46 |
| 3. OBJETIVOS | 47 |
| 3.1 Objetivo geral | 47 |
| 3.2 Objetivos específicos | 47 |
| 4. MÉTODOS | 48 |
| 4.1 Tipo de estudo | 48 |
| 4.2 Fontes de dados | 48 |
| 4.3 População do estudo | 48 |
| 4.4 Critérios de inclusão e exclusão | 49 |
| 4.4.1 Critério de inclusão | 49 |
| 4.4.2 Critério de exclusão | 49 |
| 4.5 Relacionamento das bases de dados | 50 |
| 4.5.1 <i>Linkage</i> com o SIM | 51 |
| 4.6 Análise dos dados e definições das variáveis | 52 |
| 4.7 Aspectos éticos | 54 |
| 5. RESULTADOS | 56 |
| 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 95 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 97 |
| 8. ANEXOS | 111 |
| Anexo I: Ficha de Notificação e Investigação da Tuberculose. | 111 |

| | |
|--|------------|
| Anexo II: Boletim de Acompanhamento da Tuberculose | 112 |
| Anexo III: Nova Ficha de Notificação e Investigação da Tuberculose (a partir de 2015). | 113 |
| Anexo IV: Boletim de Acompanhamento da Tuberculose (versão 2015). | 114 |
| Anexo V: Tabela com as Atividades colaborativas TB-HIV por objetivo. OMS 2012. | 115 |
| Anexo VI: Ficha de notificação e investigação da AIDS. | 116 |
| Anexo VII: Fichas de solicitação de exames do SISCEL. | 118 |
| Anexo VIII: Formulário de Solicitação de Medicamentos - SICLOM (modelo utilizado em 2011). | 120 |
| Anexo IX: Declaração de Óbito. | 122 |
| Anexo X: Liberação de base de dados da Secretaria de Vigilância em Saúde. | 123 |
| Anexo XI- Termo de Responsabilidade e Compromisso do Pesquisador. | 124 |
| Anexo XII: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. | 125 |

RESUMO

Johansen, Fernanda. Fatores associados ao óbito por coinfeção Tuberculose e HIV no Brasil em 2011. Dissertação (Mestrado em Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias) - Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade de Brasília. Brasília, 2015.

Ainda que com o advento da terapia antirretroviral a tuberculose continua como a principal causa de óbito por doença infecciosa definida entre as pessoas que vivem com HIV/aids. O objetivo desse trabalho foi verificar os fatores associados ao óbito na coinfeção TB-HIV no Brasil no ano de 2011. Foi realizado um estudo do tipo caso controle, com análise por regressão logística multivariada. A fonte de dados para os casos de tuberculose foi o Sinan TB. Com o objetivo de qualificar os dados, o Sinan TB foi relacionado com o Sinan Aids, Siscel e Siclom. Para verificação dos óbitos foi realizado o relacionamento com o SIM. Nos resultados, demonstrou-se que os fatores de risco para o óbito foram: idade >50 anos (OR=2,48; IC95% 1,01 a 6,08), uso de álcool (OR=1,84; IC95% 1,45 a 2,34) e forma clínica da TB (pulmonar e extrapulmonar) (OR=1,85; IC95% 1,36 a 2,52). Os fatores observados como proteção foram: a realização do LT-CD4+ (OR=0,68; IC95% 0,54 a 0,86), estar em TARV (OR=0,50; IC95% 0,39 a 0,63) e estar em TDO (OR=0,69; IC95% 0,39 a 0,63). Os resultados demonstram uma situação de alerta em relação a coinfeção TB-HIV no Brasil, apesar dos avanços na estruturação da assistência à saúde no país, o acesso a um seguimento da coinfeção TB-HIV integral ainda é limitado, o que favorece a alta mortalidade nessa população. Há necessidade de revisão das estratégias nacionais, com priorização da coinfeção TB-HIV pelos programas de tuberculose e de HIV/Aids, matriciamento da assistência de tal modo que profissionais capacitados façam o diagnóstico oportuno da tuberculose e do HIV, além do início em tempo adequado do tratamento antirretroviral.

ABSTRACT

Johansen, Fernanda. Risk factors for death in tuberculosis and HIV co-infection in Brazil in 2011. Brasília, 2015

Even with the advent of antiretroviral therapy, tuberculosis still remains the main cause of death from infectious disease among people living with HIV / AIDS. The purpose of this study was to verify the associated factors with TB and HIV co-infection deaths in Brazil in 2011. A case-control study was conducted through multivariate logistic regression analysis. The Information System for Notifiable Diseases (Sinan) was the data source for TB cases, and for data qualification other databases from the Ministry of Health were used, such as: laboratory (Siscel), antiretroviral (Siclom) and Sinan AIDS databases, and from the Mortality Information System (SIM). The results were considered risk factors for mortality: age > 50 years (OR=2.48; IC95% 1.01 to 6.08), alcohol use (OR=1.84; IC95% 1.45 to 2.34) and clinical form of pulmonary and extrapulmonary TB (OR=1.85; IC95% 1.36 to 2.52). Factors considered protection were the LT-CD4+ conducted (OR=0.68; IC95% 0.54 to 0.86), being on ART (OR=0.50; IC95% 0.39 a 0.63) and be in DOT (OR=0.69; IC95% 0.39 a 0.63). The results describe an alarm situation related to TB/HIV co-infection in Brazil. Despite the progresses related to the structure reform in the health care services in the country, access to TB/HIV integral follow up is still limited, which favors high mortality rates among this population. There is an evident need for national strategies updates regarding recognizing the importance of TB/HIV co-infection to both diseases programmes (TB and HIV/AIDS). The organization of assistance so that trained providers are able to early diagnose TB and HIV, in addition to timely starting antiretroviral treatment.

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB), causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* teve seu bacilo identificado por Robert Koch em 1882. Somente nessa época que foi descrito seu caráter infecto-contagioso. Após esse período foram décadas de avanços no diagnóstico e tratamento, com a descoberta do raio X, da estreptomicina e da vacinação, esses dois últimos já no século XX (Farga *et al.*, 2011). Existe muita especulação sobre a origem da tuberculose na espécie humana, sabe-se que é uma das mais antigas enfermidades que acometem a humanidade. Estima-se que o *Mycobacterium* tenha origem na antiguidade há cerca de 15 mil a 20 mil anos, a bactéria foi evoluindo e se adaptando ao meio ambiente ao longo dos anos até o surgimento do *Mycobacterium bovis*, primeira espécie a acometer a espécie humana. Uma das teorias mais aceitas indica que o *Mycobacterium tuberculosis* teve origem do *M. bovis* (Caminero, 2003).

A TB se mantém como um grave problema de saúde pública de relevância mundial, apesar de todos os esforços das últimas décadas para seu controle (Caminero, 2003, Kritski *et al.*, 2007) e continua a obedecer a todos os critérios de priorização de um agravo em saúde pública, pois apresenta grande magnitude, transcendência e vulnerabilidade (Barreira *et al.*, 2007, Brasil, 2014g).

No Brasil, desde o século XIX, a tuberculose vem apresentando importante queda na sua incidência com a melhoria da condição de vida da população. Ainda em 1927 foi instituída nacionalmente a vacinação pela BCG, tornando-se possível a prevenção das formas graves da doença. A descoberta da estreptomicina na década de 40 foi um importante aspecto para a possibilidade terapêutica da doença, assim como influenciou na queda da incidência (Hijjar *et al.*, 2007).

A manutenção da TB como um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo deve-se entre outros fatores, ao empobrecimento de grande parte da população, ao uso de drogas ilícitas, aumento dos índices de migrações internas e externas, envelhecimento da população, má nutrição,

aumento da taxa de abandono ao tratamento da tuberculose, ao aparecimento da resistência a múltiplos medicamentos antituberculose (antiTB) e em grande parte ao advento da pandemia do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) na década de 80 (Kritski *et al.*, 2007; Brasil, 2007; *Guimarães et al.*, 2010).

A infecção pelo HIV é considerada um dos fatores mais importantes relacionados ao risco de adoecer por TB acarretando alterações na história natural de ambas as doenças (Antonucci *et al.*, 1995; Lourdes *et al.*, 2009).

Definição da TB

A tuberculose é uma doença infecciosa e transmissível, que tem como agente causador o bacilo denominado *Mycobacterium tuberculosis*. Afeta prioritariamente os pulmões, porém pode acometer outros órgãos e sistemas (Fiuza de Melo, 1993; Farga *et al.*, 2011).

Agente etiológico da tuberculose

O *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecido como bacilo de Koch é um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), fino, levemente encurvado e possui de 1 a 4 micra de comprimento. É considerado um parasita aeróbio intracelular, que não produz toxinas, e apresenta multiplicação lenta. Possui parede celular rica em lipídios, o que lhe garante baixa permeabilidade, facilita a sua sobrevivência nos macrófagos e reduz a ação da maioria dos antibióticos (Mandell, 2010).

A TB pode ser causada por qualquer uma das sete espécies que integram o Complexo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*, sendo a espécie considerada mais importante a *M. tuberculosis* (Brasil, 2008a).

Outras espécies de micobactérias podem produzir quadro clínico semelhante à tuberculose, sendo necessária a realização de exames mais específicos para seu diagnóstico diferencial (Farga *et al.*, 2011).

Agente etiológico do HIV/Aids

A infecção pelo HIV é causada pelos retrovírus HIV-1 e HIV-2, da família Lentiviridae. São retrovírus citopáticos (apresentam preferência por células e causam lesão celular) necessitando para replicação de uma enzima denominada transcriptase reversa, responsável pela transcrição do ácidos ribonucleicos (RNA) virais para uma cópia do ácido desoxirribonucléico (DNA), permitindo que o vírus se integre ao genoma do ser humano (Clavel *et al.*, 1986, Santos *et al.*, 2009).

Coinfecção tuberculose e HIV/aids

A coinfecção TB-HIV se estabelece quando o paciente apresenta TB ativa e infecção pelo HIV/aids simultaneamente. O indivíduo pode ter o diagnóstico de TB ativa, sendo o diagnóstico do HIV realizado posteriormente, ou já conhecer o seu “status sorológico” para o HIV e apresentar TB ativa ao longo do seu seguimento (Brasil, 2013c).

A pessoa com HIV/aids tem risco de apresentar tuberculose, por reinfeção ou reativação da doença, por uma disfunção do seu sistema imunológico, com queda dos linfócitos T CD4+ (LT-CD4+). A infecção por TB pode se apresentar em qualquer fase da vida da PVHA, independentemente da contagem dos LT-CD4+ (Antonucci *et al.*, 1995). Dependendo do nível de imunodepressão, há um maior risco de infecção, a depender da epidemiologia local, e de formas clínicas disseminadas. Além disso, o *M. tuberculosis* ativa a replicação viral do HIV, o que favorece ao avanço da imunossupressão (da Silva Santos *et al.*, 2009). Quando a PVHA está com imunodrepressão grave ele apresenta a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (Yang *et al.* 2004).

Quando o indivíduo apresenta uma imunodepressão avançada com várias infecções oportunistas (IO), causadas por microrganismos não considerados usualmente patogênicos, evidenciando um sistema imune anormal, caracteriza-se a AIDS (Brasil, 2013c).

A coinfeção da TB com o HIV elevou os coeficientes de incidência, prevalência e mortalidade da TB em todo o mundo, principalmente no continente africano, onde ocorrem cerca de um terço dos casos da TB do mundo (Charisson & Martinson 2008; Mugusi et al. 2009).

A estratégia para o manejo da coinfeção TB-HIV no Brasil vem sendo construída conjuntamente pelo Ministério da Saúde por meio do Programa Nacional de Controle da Tuberculose e o Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, responsáveis por estabelecer recomendações técnicas e operacionais a serem implementadas por programas estaduais e municipais, promovendo as relações interfederativas para execução das atividades conjuntas planejadas (Brasil 2014c).

Para o controle da coinfeção o Ministério da Saúde elencou estratégias prioritárias, dentre elas (Brasil 2011a):

a) Garantir aos pacientes com tuberculose

- Acesso precoce ao diagnóstico da infecção pelo HIV por meio da oferta do teste, preferencialmente o teste rápido;
- Acesso ao tratamento antirretroviral oportuno;

b) Garantir as pessoas vivendo com HIV

- Realização da prova tuberculínica e acesso ao tratamento da infecção latente da tuberculose, quando indicado;
- Diagnóstico precoce da tuberculose ativa nos pacientes com manifestações clínicas sugestivas.

Algumas informações importantes como o início da terapia antirretroviral (TARV) para pessoas com coinfeção TB-HIV e a profilaxia da TB em pessoas que vivem com HIV/aids (PVHA) com isoniazida, ainda não estão disponíveis nos sistemas de informação nacionais. Não raramente o diagnóstico do HIV ocorre após o diagnóstico da TB ativa, mostrando a importância da oferta do teste de HIV oportunamente a todas as pessoas com TB (Brasil, 2011a).

No SUS, a rede de atenção é composta por unidades da atenção básica, referências secundárias e terciárias, além da rede laboratorial e os hospitais de diferentes níveis. Os Serviços de Atenção Especializada a Pessoas Vivendo com HIV/aids (SAE) são incorporados nessa rede como referência secundária para PVHA. Como importante estratégia para queda da morbimortalidade recomenda-se o atendimento integral do coinfestado TB-HIV nos SAE. Os SAE apresentam estrutura e equipe multiprofissional preparada para o seguimento desse grupo (Brasil 2014c).

Modo de transmissão e reservatório

O ser humano é o principal reservatório do *M. tuberculosis*, havendo outros possíveis reservatórios, tais como os primatas, aves, gado bovino e outros mamíferos (Fiuza de Melo, 1993).

A TB é uma doença infecciosa de transmissão aérea que ocorre a partir da inalação de aerossóis produzidos pela tosse, fala ou espirro de doentes com tuberculose pulmonar ou laríngea (Fiuza de Melo, 1993, Brasil, 2011a). As gotículas menores exaladas (<5-10µm de diâmetro) mantêm-se em suspensão no ar por muitas horas, mantendo-se infectantes nesse período. As partículas em forma de aerossóis contêm uma grande quantidade de bacilos, podem alcançar os alvéolos e ao se multiplicarem, podem levar a doença ativa (Rieder, 1999).

As pessoas que eliminam o bacilo da tuberculose pelas vias aéreas superiores são as principais responsáveis pela manutenção da cadeia de transmissão da doença. Quanto maior o número de bacilos eliminados, maior o risco de transmissão da doença (Fiuza de Melo, 1993).

Há algumas regiões do mundo em que o gado bovino pode ser importante fonte de infecção, sendo o *M. bovis* um dos principais agentes identificados. Assume um importante papel na transmissão desses casos o consumo de grande quantidade de leite e derivados não pasteurizados ou não fervidos de gado bovino infectado (Cosivi *et al.*, 1998).

Outras formas raras de transmissão da doença podem ocorrer pela inoculação direta do bacilo ou pela via transplacentária (Farga *et al.*, 2011)

A identificação e o diagnóstico precoce da pessoa com tuberculose e o seu tratamento são as principais estratégias para o controle da transmissão da doença. Quanto mais oportuno o diagnóstico e o início do tratamento, menos pessoas irão se infectar pelo bacilo da TB. Com o tratamento adequado, a transmissão tende a diminuir gradativamente. Em geral em 15 dias de tratamento, grande parte das pessoas infectadas já não elimina o bacilo (Fiuza de Melo, 1993, Farga *et al.*, 2011, Brasil, 2014b).

Período de latência

Dependendo das condições imunológicas do hospedeiro e também do ambiente para multiplicação do bacilo, o *M. tuberculosis* pode permanecer em estado de latência por dias a anos. Condições como diminuição da pressão parcial de oxigênio (PO₂) ou do pH ácido (<6,5) no órgão em que esteja alojado são desfavoráveis para seu desenvolvimento, podendo levar o bacilo a um estado de latência (Bauer *et al.*, 2008; Farga *et al.*, 2011).

O risco para adoecimento por TB é maior nos primeiros dois anos após a infecção, porém o desenvolvimento da doença ativa pode ocorrer em qualquer momento da vida do infectado. Fatores sociais, ambientais e principalmente imunológicos favorecem o adoecimento (Bauer *et al.*, 2008, Brasil, 2011a).

Risco de adoecimento

A suscetibilidade à infecção por TB é universal, porém nem todas as pessoas expostas ao bacilo se infectam, e também nem todos os infectados ficam doentes (Brasil, 2011a). Caso a quantidade de bacilos inalados seja pequena, serão destruídos pelo sistema imunológico sem sequer infectar esse organismo. Caso a pessoa tenha contato com o bacilo e se infecte, na maioria dos casos o infectado resiste ao adoecimento, nesses casos o bacilo permanece de forma latente no organismo (bacilos encapsulados em pequenos focos quiescentes), levando a infecção latente da TB (ILTB) (Comstock *et al.*, 1974).

Após esse primeiro contato com o bacilo, dentre aqueles que se infectaram, aproximadamente 5% não conseguem controlar a multiplicação do bacilo e ficam doentes, outros 5%, controlam em um primeiro momento a multiplicação do bacilo, mas adoecem posteriormente, nesse caso é denominada tuberculose secundária (Brasil, 2011a).

O risco para adoecimento depende de fatores endógenos, principalmente da resposta imunológica do organismo, de fatores relacionados ao bacilo, como a virulência e a patogenicidade e de fatores ambientais, como a prevalência da doença no ambiente (Pawlowski *et al.*, 2012).

A prova tuberculínica (PT) reatora é um marcador de risco conhecido para desenvolvimento da TB doença (Caminero, 2003). A PT consiste na inoculação intradérmica de um derivado protéico purificado (PPD, do inglês, *purified protein derivative*) do *M. tuberculosis*, por esse meio estima-se a resposta imune celular a esses antígenos (Brasil 2011a). Pessoas HIV negativas com PT considerada reatora, apresentam 5% de risco de desenvolvimento de TB doença nos dois primeiros anos de contato e cerca de 5% de risco ao longo da vida, sendo então total de 10% de risco de ter tuberculose. Já as PVHA apresentam de 5 a 10% de risco de apresentarem TB ativa ao ano, e isso se mantém pelo resto da vida, representando a infecção pelo HIV o maior risco conhecido de se ter TB após uma exposição (Comstock *et al.*, 1974, Caminero, 2003). Fato diretamente relacionado ao tratamento antirretroviral, estudos mais recentes revelaram uma diminuição do risco de ter tuberculose com o TARV precoce (Temprano ANRS 12136 Study Group *et al.*, 2015).

Outras populações sob risco são pessoas recebendo tratamentos imunossupressores, como os transplantados ou portadores de outras doenças imunossupressoras e o próprio *diabetes mellitus* que ao longo da última década vem ganhando destaque, principalmente pela grande quantidade de pessoas acometidas no mundo (WHO, 2011a).

Outro fator também conhecido é a idade em que a pessoa foi infectada, pessoas menores de dois anos de idade e os maiores de sessenta anos apresentam maior risco de adoecimento (Brasil, 2011a).

Apresentação clínica da doença

A TB pulmonar é a apresentação clínica mais frequente e apresenta importante papel na perpetuação da cadeia de transmissão da doença. O diagnóstico bacteriológico das formas pulmonares é fundamental para o adequado controle da doença (Brasil, 2011a).

Apesar de menos frequentes, outras formas de TB também são relevantes e apresentavam diferentes manifestações clínicas, a depender do órgão acometido (Brasil, 2012). Nesses casos outros sintomas como a febre e o emagrecimento devem ser valorizados (Sharma *et al.*, 2005).

A tuberculose pulmonar do adulto é também conhecida como TB pós-primária, secundária ou por reinfecção, sendo a forma mais prevalente da TB, mais infecciosa e a maior causadora de mortes pela doença (Farga *et al.*, 2011).

Classifica-se a tuberculose em pulmonar e extrapulmonar. A TB extrapulmonar ocorre quando, por disseminação hematogênica, outro órgão é acometido além do pulmão (Pestana *et al.*, 1993, Fanning, 1999, Brasil, 2011a, WHO, 2013b). A forma mista (pulmonar mais extrapulmonar), na grande maioria das vezes é classificada juntamente com a forma extrapulmonar.

Mesmo na apresentação pulmonar os sintomas da TB são muito inespecíficos, sendo o diagnóstico diferencial de grande parte das doenças infecciosas. Os sintomas podem variar de intensidade, assim como a gravidade da doença, havendo casos que levam rapidamente ao óbito (Caminero, 2003, Farga *et al.*, 2011).

Tuberculose pulmonar

A TB pulmonar primária é a forma clínica mais frequente nas crianças e em grande parte das vezes a apresentação clínica é insidiosa e de difícil diagnóstico. A TB é comum após a infecção, por isso é chamada de primária. As crianças geralmente apresentam sudorese noturna, febre baixa, irritabilidade, falta de apetite, tosse por quinze dias ou mais, o exame físico pode não revelar alterações (Sant'Anna, 2002).

Em crianças menores de dez anos, o diagnóstico é difícil, o exame inexpressivo, agravado pela dificuldade de expectoração, ou quando presente, é negativa ao exame da baciloscopia (Brasil, 2011a).

A tuberculose secundária pode acontecer em qualquer idade, mas é mais frequente nos adolescentes e adultos jovens (Brasil, 2011a). O sintoma mais frequente e importante é a tosse, esta pode ser seca ou produtiva, com expectoração purulenta ou mucoide, podendo apresentar ou não sangue. Outros sinais e sintomas comuns são a febre vespertina, anorexia e emagrecimento.

A TB miliar é classificada como pulmonar devido ao aspecto radiológico pulmonar da doença, porém sabe-se que ocorre disseminação hematogênica e outros órgãos geralmente são acometidos. É considerada uma forma grave da doença e é mais frequente em imunodeprimidos, como nas pessoas infectadas pelo HIV. Ao exame físico pode apresentar hepatomegalia, alterações cutâneas e alterações do sistema nervoso central (Sharma *et al.*, 2005).

Tuberculose extrapulmonar

Os sinais e sintomas das manifestações clínicas da TB extrapulmonar são dependentes do órgão acometido, mais de um órgão podem ser acometido ao mesmo tempo. A ocorrência de TB extrapulmonar aumenta em pessoas com doenças que levam a imunodepressão, especialmente aqueles com imunocomprometimento grave como em pessoas com aids (Yang *et al.*, 2004).

A TB pleural é a forma mais comum de TB extrapulmonar em pessoas HIV negativas, geralmente acomete mais jovens, cursa com quadro de tosse seca, emagrecimento e astenia. Muitas vezes há o acometimento associado do pulmão. A TB meningoencefálica acomete geralmente crianças e imunodeprimidos. Em crianças abaixo de seis anos a meningite basal exsudativa é mais comum, pode se apresentar de forma subaguda ou crônica (Sant'Anna, 2002). Na apresentação crônica pode evoluir com várias semanas de cefaleia holocraniana com acometimento dos pares cranianos, muitas vezes levando a sequelas e comprometimento do sistema nervoso central. Em grande

parte dos casos ocorre acometimento pulmonar concomitante (Sant'Anna, 1998, Brasil 2011a, Udani *et al.*, 2015).

A TB óssea é mais comum em crianças ou em pessoas entre as quarta e quinta décadas de vida, atinge geralmente a coluna vertebral e as articulações coxofemoral e do joelho. Quando acomete a coluna é denominada mal de Pott. O quadro clínico é a tríade de dor lombar, com dor à palpação e sudorese noturna (Turgut, 2001, Caminero, 2003, Farga *et al.*, 2011).

Tuberculose em Pessoas que Vivem com HIV/aids

Como relatado anteriormente a infecção pelo HIV é o maior fator de risco conhecido para o desenvolvimento da TB nas PVHA, independentemente do grau de imunodepressão (Antonucci *et al.*, 1995, Caminero, 2003). A apresentação clínica da doença é influenciada pela imunidade, com formas atípicas nas pessoas com imunodepressão avançada, porém em geral a investigação diagnóstica é semelhante ao de uma pessoa imunocompetente. (Perlman *et al.*, 1997). Apesar disso, as apresentações clínicas diversas na imunodepressão avançada, dificultam o diagnóstico da TB, com consequente aumento da mortalidade (Barnes *et al.*, 2002; Sharma *et al.*, 2005).

Assim como na população geral, calcula-se que no mundo cerca de um terço da população que vive com HIV esteja infectada pelo bacilo da TB (Dye *et al.*, 1999, Farga *et al.*, 2011). O HIV infecta e eventualmente destrói os LT-CD4+, o que determina uma progressiva queda da imunidade celular e facilita a reativação de infecções intracelulares, como a tuberculose. Além disso, há a ação direta do vírus sobre os macrófagos, o que também favorece a infecção pela TB (Pawlowski *et al.*, 2012, Farga *et al.*, 2011).

Há três mecanismos básicos da TB em PVHA: a reativação endógena, progressão de infecções recentes e reinfecções exógenas. A reativação endógena é geralmente a mais frequente e ocorre por ativação de focos quiescentes de TB latente no organismo do hospedeiro coinfestado. Geralmente a PVHA que está com a imunidade preservada, apresenta um quadro clínico mais clássico da TB do adulto, com cavernas e baciloscopia positiva (Pawlowski *et al.*, 2012; Farga *et al.*, 2011).

Quando acontece a progressão de infecção recente, são casos de TB mais agudos e atípicos, de difícil diagnóstico e com maior gravidade. Situação mais frequente em crianças (Sant'Anna, 2002).

Quando ocorre reinfecção exógena da PVHA, mesmo tendo sido infectado anteriormente, há uma nova exposição de risco em um outro momento imunológico, favorecendo a progressão para doença (Pawlowski *et al.*, 2012)

A interação entre o *Mycobacterium tuberculosis* e o HIV resulta em progressão mais rápida tanto da TB como da infecção pelo HIV. O HIV amplifica e acelera o desenvolvimento de formas graves de TB em decorrência da redução na contagem de LT-CD4+ (Geldmacher *et al.*, 2010) e o *M. tuberculosis* intensifica a imunodeficiência causada pelo HIV, provavelmente, como resultado de um aumento da replicação viral (Canaday *et al.*, 2009).

A apresentação clínica da TB depende do grau de imunodepressão. Quando LT-CD4+ > 350 cel/mm³ a apresentação clínica é semelhante a pacientes não infectados, sendo a tuberculose frequentemente delimitada aos pulmões (Perlman *et al.* 1997). Os sintomas mais frequentes são perda de peso, febre e sudorese, a tosse é menos frequente quando comparada ao HIV negativos. Por isso na presença de qualquer um dos sintomas como tosse, febre, emagrecimento ou sudorese pode significar tuberculose e deve ser investigada (Pawlowski *et al.*, 2012, Brasil, 2013d).

Nos pacientes que já iniciaram a TARV, o diagnóstico de TB pode ser evidenciado pela síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI) e inclui: febre, perda de peso e sinais de intensa reação inflamatória local, tais como linfadenite, consolidação pulmonar, infiltrados e nódulos (Narita *et al.*, 1998).

Diagnóstico

O diagnóstico da TB nas PVHA se dá de maneira semelhante às pessoas HIV negativas, porém o diagnóstico bacteriológico é ainda mais importante para confirmar a presença de TB ativa, tornando-se essencial para o diagnóstico diferencial com outras infecções oportunistas. A coleta de escarro para baciloscopia e/ou teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB),

cultura, identificação da espécie e de teste de sensibilidade (TS) deve ser insistentemente realizada como rotina de investigação de casos suspeitos de TB (Brasil, 2011a).

O diagnóstico da TB pode ser clínico-epidemiológico ou laboratorial. O diagnóstico laboratorial é de suma importância para identificação dos contaminantes para o controle da doença. O diagnóstico clínico-epidemiológico é definido como aquele em que a comprovação laboratorial não foi possível, e o diagnóstico se baseou na avaliação clínica, epidemiológica e/ou de exames de imagem (Brasil, 2011a).

A baciloscopia direta, ou pesquisa de bacilo BAAR por esfregaços em lâminas, é o método mais utilizado para diagnóstico da TB, por ser de baixo custo e exigir condições de biossegurança relativamente de baixa complexidade (Brasil, 2013a, WHO, 2014). Possui sensibilidade de 60 a 80%, quando executada corretamente, é um importante método para o controle epidemiológico da doença, pois determina aqueles que transmitem a infecção (Brasil, 2011a). O exame é considerado um método simples e pode ser realizado por laboratórios públicos e privados, desde que tecnicamente habilitados e com condições adequadas de biossegurança. Consiste na pesquisa do BAAR em lâminas, por meio do método de Ziehl-Nilsen (Brasil, 2008a).

Para aumentar a sensibilidade do exame recomenda-se coletar no mínimo duas amostras de escarro, uma no momento do diagnóstico e outra na manhã seguinte, independentemente do resultado da primeira. Novas amostras podem ser coletadas de acordo com a necessidade. Está indicada a realização de baciloscopia em todos os casos com suspeita de TB pulmonar (clínica ou radiológica) que apresentem tosse com expectoração, principalmente os sintomáticos respiratórios (tosse por três semanas ou mais) (Brasil, 2011a). A baciloscopia de outras amostras, como no caso de TB extrapulmonar, pode ser realizada, porém apresenta sensibilidade variável, a depender da amostra analisada e da concentração de bacilo no material. Amostras como a de líquido geralmente apresentam poucos bacilos e baixa sensibilidade, diferente de amostras de linfonodos que geralmente apresentam maior carga bacilar (Brasil, 2008a, Brasil, 2014d).

A partir de 2011 a Organização Mundial da Saúde (OMS) endossou uma nova tecnologia para o diagnóstico da TB, o GeneXpert® baseado na metodologia PCR (*polimerase chain reaction* - reação da polimerase em cadeia) em tempo real. O teste *Xpert MTB/Rif*® realizado no sistema GeneXpert® é um teste molecular rápido, realizado em ambiente laboratorial, que detecta o *M. tuberculosis* e também a resistência à rifampicina (Evans, 2011), foi produzido inicialmente para atender as demandas da atenção primária à saúde, exigindo as mesmas condições de biossegurança que a baciloscopia (WHO, 2011c). O GeneXpert® (no Brasil denominado de Teste Rápido Molecular da Tuberculose) no estudo de validação evidenciou uma sensibilidade de 98,2% e especificidade de 99,2%, superior ao da baciloscopia. Além disso a capacidade de detecção de resistência à rifampicina possui especificidade de 97,6% e sensibilidade de 98,1% (Pasquié *et al.*, 2010).

O Ministério da Saúde adquiriu 160 equipamentos de TRM-TB destinados a 150 laboratórios, distribuídos entre os 94 municípios que compõem a Rede de Teste Rápido para Tuberculose (RTR-TB). Todas as Unidades da Federação estão inseridas nessa rede e os critérios utilizados para disponibilização do equipamento foram carga de tuberculose, presença de populações prioritárias como indígenas e população privada de liberdade (Brasil, 2015).

O TRM-TB identifica o material genético do *Complexo M. tuberculosis*, não diferenciando a presença de bacilos vivos ou não, por isso não está indicado para o controle do tratamento ou para o diagnóstico da TB dos casos de retratamento, nesses casos a baciloscopia deverá ser realizada. Deve ser realizado em todos os suspeitos de TB pulmonar e laringea de adultos e crianças. Em crianças <10 anos a sensibilidade do exame é menor, por isso resultados negativos não excluem a doença ativa e a investigação deverá ser continuada (Brasil 2014e).

O exame foi validado para algumas formas de TB extrapulmonar, desde que os laboratórios estejam tecnicamente habilitados (WHO, 2013c). As amostras de líquido, gânglios linfáticos e outros tecidos podem ser utilizadas. Como a sensibilidade é menor nessas amostras, o resultado negativo não exclui tuberculose, sendo necessário manter a investigação (Brasil, 2014e).

O exame de cultura para micobactéria é o método “padrão ouro” para o diagnóstico da tuberculose e possui elevada sensibilidade e especificidade, permite um acréscimo de até 30% no número de casos diagnosticados, quando comparada à baciloscopia (Brasil 2014c).

A cultura pode ser realizada por meio sólido ou líquido. A cultura sólida (Lowenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh) é o método mais comum e apresenta menor custo e risco de contaminação. Os resultados variam de no mínimo 14 dias quando positivo, a até 60 dias quando negativos (Brasil, 2008a). Os meios de cultura líquidos, atualmente disponíveis em alguns estados do país, são com sistemas automatizados, com menor tempo para o crescimento bacteriano, sendo os resultados possíveis de 5 a 12 dias quando positivos, precisando se estender por até 42 dias para classificá-los como negativos (Brasil, 2014d).

A identificação da espécie é feita por métodos bioquímicos e fenotípicos ou pode ser analisada por meio de técnicas moleculares (Brasil, 2008a).

Atualmente o Ministério da Saúde recomenda a cultura universal, racionalizada por meio do TRM-TB, com o objetivo de ampliar cada vez mais a rede de diagnóstico do país. Todos os casos com TB diagnosticados pelo TRM-TB, deverão ser enviados para a realização de cultura com teste de sensibilidade. Quando o diagnóstico da TB for realizado por meio da baciloscopia, a cultura deve ser realizada em todos os casos com suspeita de tuberculose (Brasil, 2014e).

Os exames de imagem podem ser utilizados no diagnóstico da TB, sendo a radiografia de tórax, por exemplo, um método importante e fundamental na investigação, principalmente quando associado a avaliação clínica e epidemiológica (Burril *et al.*, 2007). Diferentes achados radiológicos apontam para a TB ativa ou sequela, além da visualização do comprometimento pulmonar. Quando possível, deve ser solicitada para todo o paciente com suspeita clínica de TB pulmonar. (Brasil 2011a).

Outros exames podem ser utilizados no diagnóstico da TB, como os histopatológicos, citológicos, tomografia computadorizada, prova tuberculínica, broncoscopia e a adenosina deaminase (ADA), sendo que a sua indicação

dependerá do quadro clínico e da disponibilidade dessas tecnologias (Liang *et al.*, 2008, Brasil, 2014d).

O diagnóstico da TB em crianças pode ser mais complexo, principalmente nas crianças menores de 10 anos. A forma pulmonar costuma ser negativa ao exame bacteriológico pelo número reduzido de bacilos nas lesões, além da dificuldade para coleta de amostras. No Brasil foi validado um escore clínico para o diagnóstico da TB pediátrica em menores de 18 anos com exame negativo à baciloscopia ou quando impossível a coleta de escarro. O diagnóstico se baseia em uma adequada avaliação clínica, a realização de radiografia de tórax e prova tuberculínica, associada a história epidemiológica e avaliação do estado nutricional (Sant'Anna, 2006).

Período de transmissibilidade

Um indivíduo infectado pelo bacilo da tuberculose transmite o *M tuberculosis* quando o elimina no escarro, o que é identificado por meio da baciloscopia, nesses casos a baciloscopia é positiva. Quanto maior a quantidade de bacilos eliminados pelo escarro, maior a transmissão da doença. As apresentações clínicas que frequentemente transmitem o bacilo são as formas pulmonar e laríngea. Com o tratamento a transmissibilidade diminui gradativamente, sendo mínima após 15 dias de seu início (Fiuza de Melo, 1993; Farga *et al.*, 2011).

Pessoas com tuberculose e baciloscopia de escarro ou teste rápido molecular negativas, têm pouca participação na transmissão da doença (Brasil, 2014d).

Tratamento

A TB é uma doença curável em praticamente todos os casos, desde que obedecidos os princípios básicos da terapia medicamentosa, que é a associação adequada de fármaco, doses corretas e uso por tempo definido, além da adequada operacionalização do tratamento (Brasil, 2014d). A

realização do tratamento diretamente observado (TDO) tem importância fundamental para o sucesso do tratamento (Brasil, 2011a, Brasil, 2011b).

O TDO consiste na observação diária da ingestão dos medicamentos antituberculose por um profissional de saúde capacitado na equipe. Essa observação da ingestão do medicamento deve ocorrer por no mínimo três vezes na semana durante os seis meses de tratamento (Brasil, 2011b). O TDO é uma estratégia que envolve a equipe multiprofissional e tem como pilar fundamental um bom acolhimento e o vínculo desse usuário com o serviço e profissionais de saúde que fazem o acompanhamento do seu tratamento (Brasil, 2011b).

No Brasil, o tratamento da TB é gratuito e garantido a toda a população pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Cabe aos serviços de saúde prover os meios necessários para garantir que toda a pessoa com diagnóstico de TB seja tratada em tempo oportuno (Brasil, 2011a). A estreptomicina, primeira droga efetiva para o tratamento da TB foi produzida na década de 40. Na década de 60 que se iniciou a utilização da rifampicina, fármaco atualmente mais efetivo no tratamento da TB (WHO, 2014).

Em 2009, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose reviu o esquema de tratamento da TB no Brasil. Com base nos resultados preliminares do II Inquérito Nacional de Resistência aos Medicamentos antiTB, que mostrou aumento da resistência primária a isoniazida (de 4,4% para 6,0%) (Brasil, 2011a), ocorreu a introdução do etambutol como quarto fármaco na fase intensiva/primeira fase (2 meses) do esquema básico para adultos. A apresentação farmacológica desse medicamento passou a ser em comprimidos de doses fixas combinadas dos quatro fármacos, a rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (RHZE). Na fase de manutenção/segunda fase (4 meses) do tratamento se mantém a rifampicina em associação com a isoniazida (RH) (Brasil, 2011a).

Para as crianças abaixo de 10 anos permanece a recomendação do esquema RHZ na fase intensiva e RH na fase de manutenção (Brasil, 2011a).

Na coinfeção TB-HIV a complexidade do manejo clínico deve ser considerada, principalmente na associação da terapia concomitante de ambas as doenças. A presença de interações medicamentosas, efeitos adversos, má

adesão e a presença da SIRI devem ser considerados nesse grupo de pacientes (Velasco *et al.*, 2009).

Assim como os antirretrovirais (ARV), os medicamentos para TB têm reconhecida toxicidade. O início concomitante dos dois esquemas aumenta o risco de intolerância medicamentosa e sobreposição/potencialização de efeitos adversos (aumentando assim a dificuldade de se identificar qual fármaco está associado a uma possível toxicidade), o que leva, na maioria das vezes, a interrupção de ambos os tratamentos (Brasil, 2013c).

O tratamento da tuberculose nas PVHA segue as mesmas recomendações para os não infectados, tanto nos esquemas quanto na duração total do tratamento (Brasil, 2011a). Em PVHA, têm sido descritas maiores taxas de falha no tratamento da TB, de resistência aos fármacos e de recorrência da doença (Blumberg, 2003, Corbett *et al.*, 2003). Apesar disso, as recomendações não fazem distinção quanto ao manejo clínico da tuberculose nos casos de retratamento em pessoas soropositivas e soronegativas (Pozniak *et al.*, 1999; Corbett *et al.*, 2003).

Sempre se deve dar preferência à utilização da rifampicina, o principal fármaco para o tratamento da tuberculose. A rifampicina é um potente indutor do citocromo P450 e da glicoproteína P, por esse motivo, reduz de maneira importante as concentrações plasmáticas dos inibidores de protease (IP) e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN), já que estes fármacos utilizam a mesma via de metabolização (Brasil, 2011a).

Algumas pessoas HIV positivas necessitam do uso do IP, nesses casos não poderá ser utilizada a rifampicina, devendo-se fazer uso da rifabutina para o tratamento da TB. A rifabutina é uma rifamicina que induz menos o sistema enzimático P-450 CYP3A e, por esse motivo, exerce um menor efeito na redução dos níveis séricos dos antirretrovirais. Porém os ARV podem ocasionar oscilação em seus níveis séricos, aumentando o risco de toxicidade. A substituição da rifampicina pela rifabutina deve ser individualizada e deve levando em consideração os riscos e benefícios relacionados a estruturação de um novo esquema de tratamento da TB e da opção do regime ARV (Brasil, 2013c, WHO, 2013a).

Todas as PVHA com TB devem iniciar a TARV independentemente da forma clínica da tuberculose e da contagem de LT-CD4+(Brasil 2010). O início precoce da TARV reduz a mortalidade, especialmente em indivíduos com imunodeficiência grave (Franco *et al.*, 2013).

Os esquemas de primeira escolha de TARV são aqueles que contém 2 inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) + efavirenz para pacientes em uso de rifampicina e virgens de tratamento antirretroviral. Estudos farmacocinéticos e clínicos sugerem que o efavirenz pode ser usado com segurança na dosagem habitual de 600 mg (Brasil, 2013c, WHO, 2013a).

Nas situações em que o efavirenz for contraindicado pode-se considerar a sua substituição por esquemas contendo nevirapina, ou pela associação de 3 ITRN. A combinação de 3 ITRN tem capacidade de supressão viral menos duradoura, particularmente em pacientes com carga viral elevada, devendo ser modificada assim que terminar o tratamento da tuberculose (Brasil, 2013c, WHO, 2013a).

Entretanto, para ter impacto na mortalidade o TARV deve ser iniciada entre a 2ª e a 8ª semana após o início do tratamento para TB. Para pacientes com LT-CD4+<200 cel/mm³ ou com sinais de imunodeficiência avançada, devem começar a TARV na 2ª semana após o início do tratamento para tuberculose (Garcia-Vidal *et al.*, 2010; Franco *et al.*, 2013). Vale ressaltar que não se recomenda o início concomitante do tratamento de ambas as doenças, pelo aumento dos efeitos adversos apresentados (Brasil, 2013c).

Políticas de prevenção e controle

Profilaxia da TB

A profilaxia da tuberculose (tratamento da infecção latente da TB- ILTB) está indicada para indivíduos infectados pelo *M tuberculosis* com elevado risco de adoecimento. Pessoas infectadas pelo HIV são consideradas de elevado risco nas seguintes situações: quando contato com doente bacilífero, quando conversão da prova tuberculínica ou quando imagem radiológica sugestiva de

cicatriz de TB sem história de tratamento anterior da TB (quando afastada a possibilidade de TB ativa) (Brasil, 2011a).

Para iniciar o tratamento da ILTB, é necessário afastar a possibilidade de tuberculose ativa por meio de avaliação clínica e outros exames diagnósticos, como a radiografia de tórax. Quando bem indicado, o tratamento da ILTB com isoniazida reduz em 60 a 90% o risco de adoecimento (Brasil, 2014d).

A isoniazida é o fármaco usado no tratamento da ILTB na dose de 5 a 10mg/kg de peso, até a dose máxima de 300mg/dia de seis a nove meses (Brasil, 2014d).

Imunização pela BCG

A vacina BCG, produzida a partir de cepas atenuadas do *M bovis*, previne contra as formas graves da doença e apresenta proteção contra as formas miliar e meníngea da TB, em indivíduos não infectados pelo *M. tuberculosis*. No entanto, esta proteção pode variar conforme a prevalência dos agravos e a resposta de cada indivíduo (Brasil, 2014d).

A vacina BCG é indicada para crianças de 0 a 4 anos de idade, prioritariamente em recém-nascidos. Crianças vacinadas na faixa etária preconizada que não apresentam cicatriz vacinal após seis meses da administração da vacina devem ser revacinadas apenas uma vez (Brasil, 2011a).

A portaria nº 1.498, de 19 de julho de 2013 redefine o calendário nacional de vacinação, o calendário nacional de vacinação dos povos indígenas e as campanhas nacionais de vacinação, no âmbito do Programa Nacional de Imunizações, em todo o território nacional (Brasil, 2013b).

Vigilância Epidemiológica da Tuberculose

A 5ª Conferência Nacional de Saúde, em 1975, recomendou ao Ministério da Saúde (MS) instituir o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica, que por meio de uma legislação específica (Lei nº 6.259/75 e

Decreto nº 78.231/76) tornaram obrigatórias a notificação de algumas doenças, dentre elas a tuberculose (Brasil, 2005). Atualmente pela portaria nº 1.271, de 6 de junho de 2014 são cerca de 46 doenças ou agravos de notificação compulsória no país (Brasil, 2014g).

A vigilância epidemiológica da TB tem por objetivo conhecer a magnitude da doença (dados de morbidade e mortalidade), sua distribuição, fatores de risco e tendência no tempo, dando informações para as ações de controle (Brasil, 2011a).

Deve-se identificar as possíveis fontes de infecção, com isso a importância da avaliação e investigação dos contatos de todo caso de TB, prioritariamente, naqueles que convivam com doentes com baciloscopia positiva (Brasil, 2005).

O caso suspeito de tuberculose é o indivíduo que apresenta tosse por três semanas ou mais (sintomático respiratório), pode apresentar outros sinais e sintomas, como febre vespertina, sudorese noturna, emagrecimento, inapetência, com alteração ao exame de imagem, como radiografia de tórax, devendo portanto ser investigado (Brasil, 2014d). No Brasil somente o caso confirmado bacteriológica ou clínico-epidemiológico deverão ser notificados (Brasil, 2014d).

Após a confirmação do caso de TB, a unidade de saúde, podendo ser pública ou privada, que diagnostica o caso é a responsável por sua notificação. Outros serviços podem também ser fonte de notificação, como os laboratórios. Deve ser preenchida a ficha de notificação e investigação epidemiológica da tuberculose e as informações devem ser registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Nessa ficha, estão contempladas informações obtidas sobre o paciente, o lugar, a situação clínica e a classificação do caso de acordo com seu tipo de entrada. Uma vez confirmado o diagnóstico, o caso de tuberculose deve ser acompanhado até o seu encerramento. Após a digitação no Sinan da ficha de notificação e investigação pelo município de notificação, as informações migram para as regionais de saúde, esferas estaduais e esfera nacional, compondo a base de dados nacional de TB daquele ano (Brasil, 2014d).

A classificação do caso no sistema, os tipos de entrada até o ano de 2014 eram caso novo, reingresso após abandono, recidiva, transferência ou não sabe (Anexo I). Os encerramentos eram cura, abandono, óbito por TB, óbito por outras causas, transferência, TB multidrogarresistente (MDR) ou mudança de diagnóstico (Anexo II) (Brasil 2005). No ano de 2015 ocorreu atualização das fichas do Sinan (versão 5.0) e atualmente as classificações do caso pelo tipo de entrada são: caso novo, recidiva, reingresso após abandono, não sabe, transferência e pós-óbito (Anexo III). Também ocorreu a atualização das situações de encerramento para: cura, abandono, abandono primário, óbito por TB, óbito por outras causas, transferência, mudança de diagnóstico, mudança de esquema, tuberculose drogarresistente (TBDR) e falência (Anexo IV) (Brasil, 2014d).

A vigilância também é responsável pelo acompanhamento do caso até o seu desfecho e ações específicas que irão contribuir no controle da doença: visita domiciliar para os casos diagnosticados e busca de faltosos, exame de contatos, vigilância em hospitais e outras instituições e vigilância da infecção tuberculosa (Brasil, 2011a).

Para o acompanhamento adequado dos casos a vigilância lança mão de vários instrumentos, entre eles: Livro de registro de sintomáticos respiratórios, Livro de registro e acompanhamento de tratamento dos casos de TB, Ficha de acompanhamento da tomada diária da medicação do TDO, Ficha de controle de contatos e Requisição de exames (Brasil, 2011a).

O Sinan tem como objetivo coletar, transmitir e disseminar dados sobre doenças de notificação, sendo a alimentação regular da base de dados nacional pelos municípios, estados e Distrito Federal obrigatória (Brasil, 2005). Além do Sinan, que é o principal instrumento para a vigilância da TB, outros sistemas de informação auxiliam na obtenção de informações epidemiológicas e sociodemográficas subsidiando as esferas de gestão na definição como o Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) e o Sistema de Informação de Tratamentos Especiais de Tuberculose (SITETB) para os casos com resistência as drogas (Brasil, 2014d).

Vigilância Epidemiológica do HIV/aids

No Brasil, desde a década de 80, a vigilância epidemiológica da aids é baseada na notificação compulsória de casos de aids, o que permite caracterizar e monitorar tendências, perfil epidemiológico, riscos e vulnerabilidades na população infectada (Brasil 2014d).

A vigilância da infecção pelo HIV e da aids está baseada num modelo de vigilância de eventos: infecção pelo HIV, adoecimento (aids), e óbito, por meio de sistemas de informação e de rotina de estudos seccionais e longitudinais. Baseia-se em dados fornecidos pelo Sinan Aids, em registros de óbitos do SIM, do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (Siscel) e do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom) (Brasil, 2014d).

A infecção pelo HIV está incluída na Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória, além dos casos de aids, gestantes/parturientes/puérperas com HIV e de crianças expostas. A notificação é registrada no Sinan mediante o preenchimento da ficha de Notificação/Investigação de Aids em Pacientes com 13 anos ou mais; ficha de Notificação/Investigação de Aids em Pacientes Menores de 13 anos; ficha de Notificação/Investigação de Criança Exposta ao HIV; e ficha de Investigação de Gestante HIV positiva, utilizada para notificar casos de gestante, parturiente e puérpera (Brasil, 2014d).

O fluxo da informação das fichas do Sinan para digitação, do primeiro nível informatizado até a esfera federal é o mesmo da migração da notificação (Brasil, 2014d).

Cenário Mundial

A OMS estima que um terço da população mundial esteja infectada pelo *M. tuberculosis* e estão em risco de desenvolver a doença (Brasil 2005). São estimados cerca de 9 milhões de casos novos ocorrendo anualmente, destes 95% dos casos e 98% dos óbitos ocorrem em países em desenvolvimento. São cerca de 1,8 milhão de mortes por ano no mundo. A população

economicamente ativa (15 a 50 anos) representa 75% dos casos (WHO, 2014, Harries *et al.*, 2004).

A OMS decretou a TB como uma emergência mundial no ano de 1993 devido ao recrudescimento da doença nos países desenvolvidos e sua expansão nos continentes asiático e americano. Esse aumento ocorreu devido ao advento da epidemia de HIV/aids, às desigualdades sociais, aos grandes movimentos migratórios e ao envelhecimento da população (Ruffino-Netto, 2002, Façanha, 2006).

Visando um melhor controle da doença, a diminuição do abandono, dos óbitos, além do alcance da cura, a OMS lançou a estratégia DOTS – *Directly Observed Treatment Short-Course*. A estratégia DOTS é composta por seis grandes componentes: compromisso político, detecção de casos por baciloscopia, esquemas de tratamento padronizados, tratamento diretamente observado (TDO), suprimento regular e ininterrupto dos medicamentos padronizados e sistema de registro / notificação dos casos (WHO, 2008).

A Organização das Nações Unidas (ONU) no ano 2000 estabeleceu oito Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM) ao analisar os maiores problemas mundiais. A TB foi incorporada no 6º objetivo intitulado: combater a aids, a malária e outras doenças. A OMS lançou o Plano Global para o Combate da Tuberculose 2011-2015 (*The Global Plano Stop Tuberculosis 2011-2015*) com a visão de livrar o mundo da TB. Seu objetivo é reduzir pela metade a incidência e a mortalidade por TB até 2015, comparados aos valores de 1990, de acordo com o que foi pactuado nos ODM. O plano está dividido em seis componentes: expandir a estratégia DOTS; priorizar a coinfeção TB-HIV, a tuberculose resistente e as populações mais vulneráveis; organizar o sistema de saúde baseado na atenção básica; fortalecer a sociedade civil organizada; articular todos os prestadores de serviços de saúde; e promover pesquisas. O Plano ainda apresenta, como meta: eliminar a TB como problema de saúde pública até 2050 (Brasil, 2012).

Segundo a OMS, nas últimas duas décadas ocorreram progressos no mundo em relação ao número de casos e óbitos por TB, a meta de parar e reverter a incidência da TB do ODM, foi alcançada globalmente por vários anos. Nos países considerados de alta carga para TB que concentram 82% da

carga da doença, grupo que o Brasil está incluso, as taxas de mortalidade e incidência estão em queda (WHO, 2012a, WHO, 2014).

Em julho de 2013 foi aprovada na Assembleia Mundial da Saúde a estratégia pós-2015, desde então a OMS iniciou a discussão sobre a sua construção. A estratégia, hoje nomeada de *The End TB Strategy* (ainda sem nome em português), tem a visão de um mundo livre da tuberculose, zero mortes, doença e sofrimento por TB, possui metas bem ousadas com 95% de redução de mortes (comparada a 2015) e 90% de redução da taxa de incidência (<10 casos de TB/100.000 hab) até 2035. A estratégia se baseia em três pilares principais: 1- Assistência centrada no paciente, integração e prevenção; 2- Políticas sociais e sistemas de suporte; 3- Intensificar a pesquisa e inovação (WHO, 2014).

Dos 9 milhões de casos novos de TB estimados para 2013, 13% são casos coinfectados TB-HIV (1,1 milhão). Geograficamente a carga de TB é maior na Ásia e África. A região da Ásia concentra 56% dos casos novos de TB do ano de 2013, seguida pela África com 29%. Índia e China são responsáveis pelo maior número de casos, com 24% e 11% da carga global respectivamente. A região africana abrange um quarto do total de casos e as maiores taxas de incidência e mortalidade (280 óbitos/100.000 hab). A menor carga da doença se concentra na Região europeia, com 4% da carga global (WHO, 2014).

Para o mesmo ano (2013) estima-se 1,5 milhão de óbitos, sendo 1,1 milhão de pessoas com resultado de HIV negativo e o restante em indivíduos coinfectados TB-HIV (360 mil) (WHO, 2014).

Referente à TB multidrogarresistente (TB MDR), globalmente estima-se que 5% dos casos novos e 20,5% dos casos previamente tratados de TB sejam MDR (WHO 2014). O nível de resistência entre os casos novos é menor que 3% em 75% dos países. Os países do Leste Europeu e a Asiáticos tem o maior nível de MDR, chegando a 35% dos casos novos e 75% dos retratamentos. No ano de 2013, 9% dos casos de TB MDR tiveram TB com resistência extensiva (TB XDR). Uma avaliação da tendência mundial dos casos de TB MDR nos períodos de 2008 a 2013 sugere que no mundo a estimativa da proporção de

casos novos com MDR não mudou e se mantém constante em cerca de 3,5% (WHO 2014).

Segundo o Relatório Global de Controle da Tuberculose desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde (WHO 2014), as PVHA estão 21 a 34 vezes mais propensas a desenvolver TB ativa quando comparadas à população geral. Frequentemente o diagnóstico da infecção pelo HIV ocorre durante o curso da tuberculose (WHO, 2014).

No ano de 2013 foram estimados cerca de 1,1 milhão de pessoas com coinfeção TB-HIV, representando 13% dos casos novos de TB do mundo, concentrados principalmente na região africana. O número de pessoas morrendo com TB-HIV vem caindo desde 2004, entretanto ainda são 360 mil óbitos, o que representa 25% de todos os óbitos por tuberculose. Com o objetivo de um maior controle da coinfeção TB-HIV a OMS elencou 41 países prioritários, que concentram mais de 90% da carga global da doença, incluindo o Brasil (WHO, 2014)

Coinfeção TB-HIV também é um grande problema de saúde pública nos países do leste europeu, principalmente a associação da infecção pelo HIV com a tuberculose resistente, problema que vem se agravando desde 2004 (Lawn, 2009).

Nas PVHA as reinfecções são frequentes em países endêmicos, como comprovado na África do Sul, diferente de países desenvolvidos, onde a ativação de uma antiga infecção parece ser mais frequente. Uma das estratégias de maior impacto para redução da mortalidade no curso da coinfeção TB-HIV é o advento da terapia antirretroviral, principalmente nos países em desenvolvimento com alta incidência de tuberculose (Lawn, 2009).

Devido ao grave problema mundial da coinfeção TB-HIV, em 2004 a OMS publicou as atividades colaborativas TB HIV com recomendações para um melhor controle da coinfeção. As atividades colaborativas foram dispostas em três grandes grupos, grupo A que estabelece mecanismos de colaboração entre os programas de TB e HIV, incluindo aspectos da gestão e vigilância. O grupo B com atividades para diminuir a tuberculose entre as PVHA e o grupo C com atividades para diminuir o HIV entre as pessoas com TB (WHO, 2004) (Anexo V). A meta é reduzir a carga da TB e do HIV entre as pessoas com

maior risco de adoecerem por ambas as enfermidades ou já afetadas por estas (WHO, 2012b). Para que estes objetivos sejam alcançados é necessário que a rede de atenção seja ágil e resolutiva, voltada ao cuidado integral do paciente (WHO, 2012b).

Uma importante estratégia é o diagnóstico do HIV nas pessoas com TB, no mundo 48% das pessoas com TB realizam o teste para diagnóstico do HIV, a maioria na região Africana (76%). O progresso para o aumento da cobertura da testagem para o diagnóstico do HIV na população com TB teve um decréscimo entre 2012 e 2013 (WHO, 2014).

De 2012 a 2013 ocorreu um aumento da cobertura do tratamento antirretroviral de 60% para 70% nas pessoas com coinfeção TB-HIV, entretanto em 2013 o número de pacientes com TB-HIV que iniciaram a TARV foi de somente 32% (WHO, 2014).

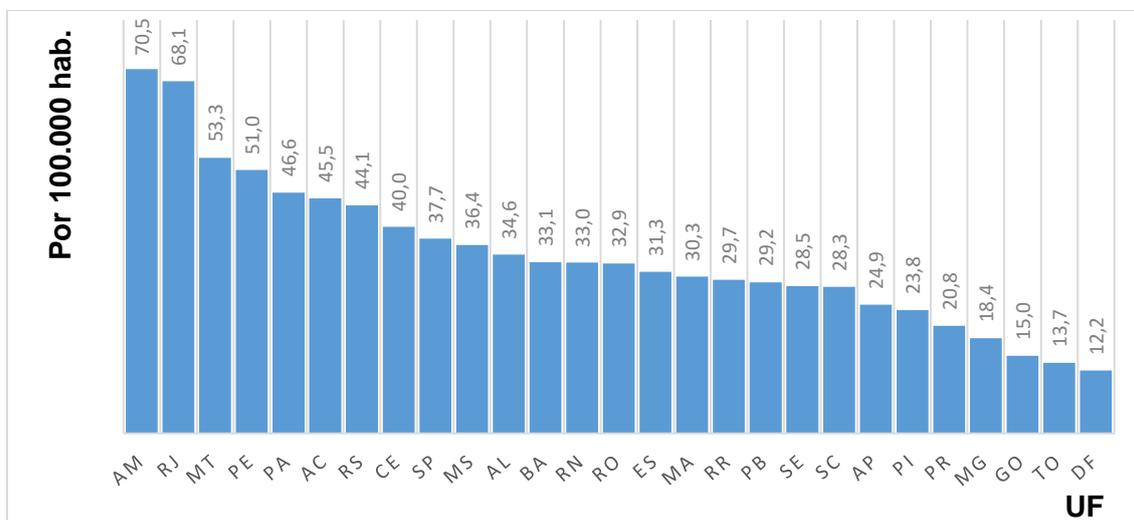
Sobre a utilização de profilaxia com isoniazida, nos anos anteriores a maioria dos casos se concentrava na África do Sul, atualmente mais países africanos reportaram a sua utilização. Somente 41 países (21%) em todo o mundo relatam oferta de profilaxia com isoniazida para PVHA (WHO, 2014).

A prevenção de mortes entre as PVHA requer profilaxia, diagnóstico e tratamento adequado para TB e início precoce dos ARV naqueles com coinfeção TB-HIV (WHO, 2014).

Cenário Nacional

Em 2013, o país notificou 73 mil casos novos de TB, correspondendo a uma taxa de incidência de 36,6 por 100 mil habitantes. Estes indicadores colocam o Brasil na 16ª posição em relação ao número de casos, porém na 22ª em relação a taxa de incidência, prevalência e mortalidade em relação aos 22 países de alta carga da OMS (WHO, 2014). A tendência da taxa de incidência no país é decrescente, com média de queda de 1,4% entre 2001 e 2010, mas notam-se, ainda, altas taxas de incidência em algumas Unidades Federadas (De Oliveira et al. 2012). O Amazonas e o Rio de Janeiro possuem as maiores taxas de incidência do país, 70,5 e 68,1 casos por 100 mil hab., respectivamente (Gráfico 1) (Brasil, 2014i).

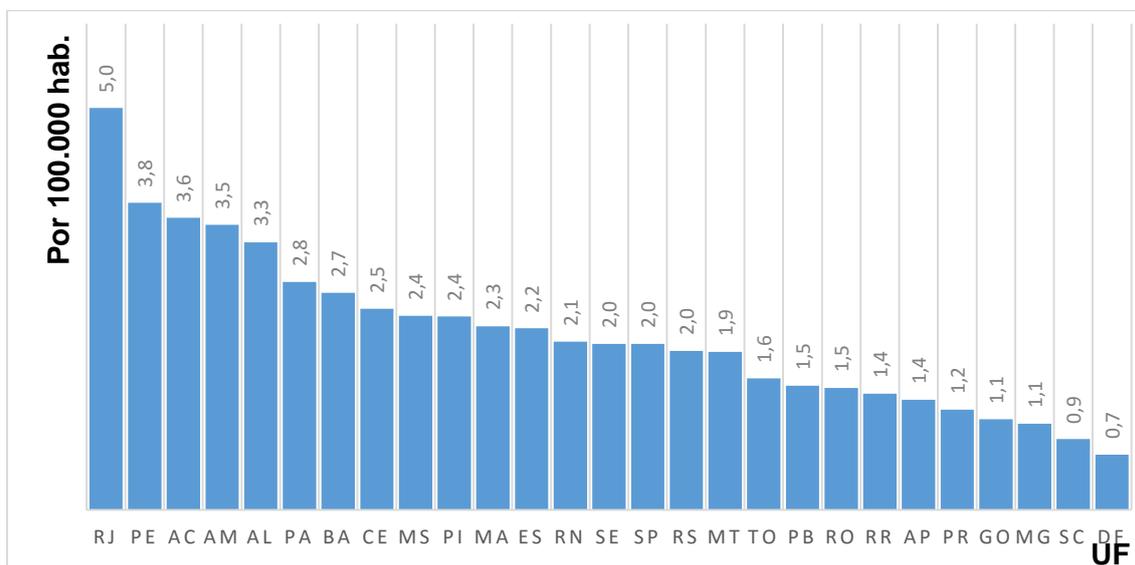
Gráfico 1: Taxa de incidência de TB (100.000 habitantes), por Unidade Federada, 2013.



Fonte: Sinan/MS e IBGE

A taxa de mortalidade no país mantém a tendência de queda, com média de 1,5% desde 1990, apesar disso, anualmente ainda morrem 4.600 pessoas por TB, doença curável e evitável. Em 2010 a TB foi a 4ª causa de morte por doenças infecciosas e a 1ª causa de morte dentre as doenças infecciosas definidas dos pacientes com aids (De Oliveira et al. 2012). A taxa de mortalidade por TB para o Brasil em 2013 foi de 2,3 óbitos por 100 mil hab. Os estados do Rio de Janeiro e Pernambuco apresentam as maiores taxas de mortalidade, 5,0 e 3,8 óbitos por 100 mil hab., respectivamente (Gráfico 2) (Brasil, 2014i, Brasil, 2014h).

Gráfico 2: Taxa de mortalidade por TB (100.000 habitantes), por Unidade Federada, 2013.



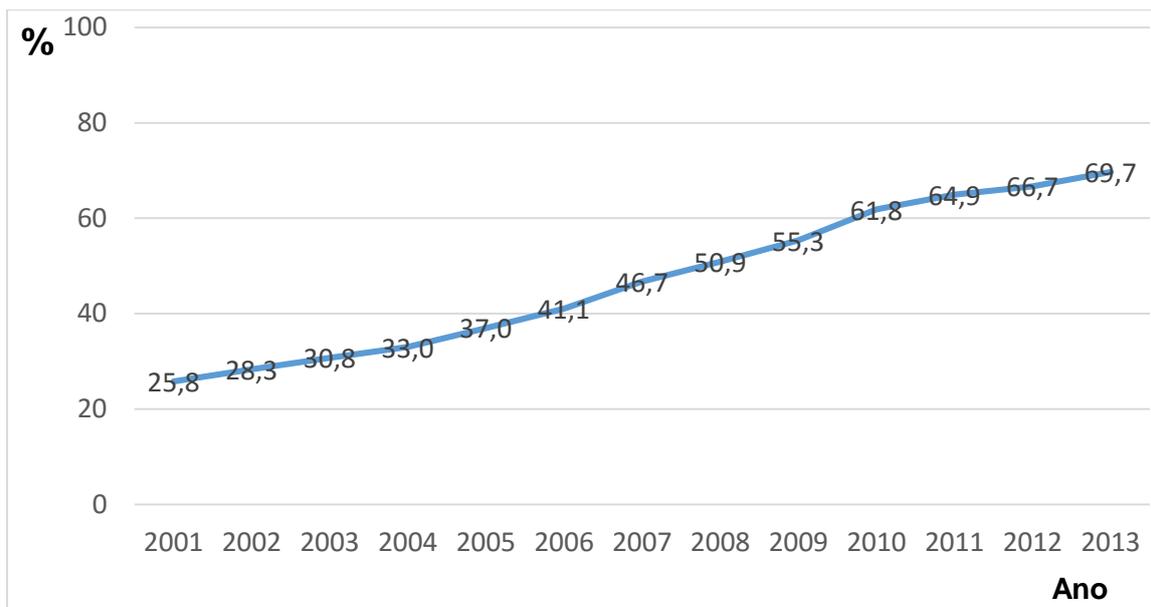
Fonte: Sinan/MS, SIM/MS e IBGE

Mesmo com todos os esforços e com as tendências de queda das taxas de incidência e mortalidade nos últimos anos, o Brasil ainda não conseguiu alcançar as metas recomendadas pela OMS de curar 85% dos casos novos bacilíferos e de reduzir o abandono para menos de 5%. Essas metas auxiliam na interrupção da cadeia de transmissão e no controle de bacilos resistentes, contribuindo para o efetivo controle da TB no país. Mesmo com esses resultados para os indicadores de cura e abandono, de acordo com a OMS, o Brasil já alcançou em 2012 a meta para a taxa de mortalidade (WHO, 2012a).

Pela OMS o Brasil não está entre os países de alta carga para coinfeção TB-HIV, apesar disso ainda há necessidade de grandes esforços para o controle da doença no país. A descoberta da soropositividade para HIV pode ocorrer durante o diagnóstico de TB, por isso a importância da oferta do teste do HIV a todas as pessoas com tuberculose (Brasil 2011a). Dentre os 73 mil casos novos de TB no Brasil no ano de 2013, 69,7% realizaram o teste de HIV, com uma taxa de coinfeção TB-HIV nacional foi de 10,1%. O percentual de casos TB que realizaram o exame anti-HIV de 2001 a 2013 (gráfico 3) (Brasil, 2014i). Estimativas nacionais indicam que a letalidade da TB na PVHA

é cerca de 6%, três vezes maior do que a observada na população geral (Brasil, 2014i, Brasil, 2014c).

Gráfico 3: Percentual de casos novos de TB que realizaram exame anti-HIV. Brasil, 2001-2013.



Fonte: Sinan/MS

2. JUSTIFICATIVA

Como a tuberculose ativa em PVHA, entre todos os fatores, é a condição de maior impacto na mortalidade por HIV no país e pela alta morbimortalidade do coinfecção TB-HIV há necessidade de se identificar os fatores de risco relacionados ao óbito na coinfecção, com uma análise mais detalhada dos dados nacionais para apoio às políticas públicas o controle de ambas as doenças.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral:

- Identificar fatores associados ao óbito na coinfeção TB-HIV no Brasil no ano de 2011 a partir de dados secundários.

3.2 Objetivos Específicos:

- Descrever o relacionamento de dados como estratégia para qualificação dos bancos de dados da saúde;
- Descrever o perfil clínico-epidemiológico da população do estudo;
- Descrever os óbitos por coinfeção TB-HIV no Brasil no ano de 2011;
- Identificar na população de estudo os possíveis fatores associados ao óbito por coinfeção TB-HIV no Brasil no ano de 2011.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo:

Um estudo descritivo e um estudo analítico tipo caso-controle para estudar fatores associados ao óbito por coinfeção tuberculose e HIV no Brasil no ano de 2011.

4.2 Fontes de dados:

Foi utilizado o Sinan como fonte de dados para os casos de TB. Para qualificação dos dados, o Sinan tuberculose foi relacionado aos bancos de dados do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, o Sinan Aids, Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (Siscel), o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom) e o Sistema de Informações de Mortalidade para a identificação dos óbitos (SIM). Os modelos das fichas de registro desses sistemas, utilizados no ano de 2011 encontram-se nos anexos I, II, VI, VII, VIII e IX.

4.3 População do estudo

Para o estudo foram utilizados os casos novos de TB do Brasil notificados no Sinan TB, no período de 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2011 que foram identificados como portadores do vírus HIV. Foi considerado “caso” para o estudo caso-controle os casos novos de TB com coinfeção com HIV que foram identificados como óbito após o relacionamento do banco de dados do Sinan TB com o SIM. Os “controles” foram os casos novos de TB identificados como tendo coinfeção TB-HIV que se curaram do tratamento da TB. A população de estudo foi composta por 848 casos e 3.602 controles, uma proporção de 1:4.

Para a análise dos óbitos notificados no SIM, foram utilizados aqueles que apresentaram como causa básica ou associada os códigos referentes à TB

(compreendidos no intervalo de A15 a A19 da Classificação Internacional de Doenças/10^a revisão), de janeiro de 2011 a dezembro de 2012. Foram encontrados 4.466 óbitos com causa básica ou associada TB e, após o relacionamento identificou-se 848 pacientes que foram à óbito e apresentavam infecção pelo HIV. As bases de dados utilizadas foram exportadas em 16/02/2014. A população de estudo foi descrita em um algoritmo (Figura 1).

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

4.4.1 Critérios de inclusão

Para o estudo foram incluídos os casos novos de TB notificados de 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2011 no Brasil, que apresentavam coinfeção TB-HIV. O paciente foi considerado com coinfeção TB-HIV quando apresentava HIV positivo no Sinan TB ou foi encontrado em algum dos sistemas de informação da vigilância da Aids (Sinan Aids, Siscel e Siclom).

Foram considerados como óbitos os casos novos de TB notificados no Sinan TB que foram identificados durante o *linkage* com o SIM, sistema considerado padrão ouro para mortalidade no Brasil. Foram incluídos como controles somente os casos novos de TB HIV positivos que encerraram como cura no Sinan TB.

4.4.2 Critérios de exclusão

Para o estudo foram excluídos os seguintes tipos de entrada no Sinan TB: recidiva, reingresso após abandono e transferência. Foram também excluídos os casos de TB HIV negativos. O caso HIV negativo foi definido como aquele com a variável HIV no Sinan TB identificado como negativo, em andamento ou não realizado e que não foram encontrados no Sinan Aids, Siscel ou Siclom. Também foram excluídos dos controles os casos com encerramento no Sinan TB como abandono, óbito por TB, óbito por outras

causas, transferido, TB multirresistente e ignorados que não foram encontrados no SIM.

4.5 Relacionamento das bases de dados

Como as bases de dados utilizadas não continham variável identificadora única entre elas, utilizou-se o método de relacionamento probabilístico de registros com auxílio do aplicativo *RecLink* III. Este método baseia-se na utilização conjunta de campos comuns de identificação presentes em ambos os bancos de dados, com o objetivo de identificar o quanto é provável que um par de registros se refira a um mesmo indivíduo (Camargo Jr *et al.*, 2012).

Durante o relacionamento probabilístico é executado um conjunto de etapas até a obtenção da base final com a identificação dos registros que foram pareados.

Etapas:

1- Padronização dos campos comuns das bases de dados a serem utilizados no *linkage*: é uma forma de uniformização dos campos comuns de modo que erros fonéticos e de grafia sejam contornados, minimizando sua influência no processo de pareamento dos registros;

2- Blocagem: consiste na criação de blocos lógicos de registros dos arquivos a serem relacionados, permitindo que a comparação entre registros se faça de uma forma mais otimizada, restrita aos registros dos blocos formados;

3- Aplicação de algoritmos: comparação aproximada de cadeias de caracteres que levam em consideração possíveis erros fonéticos e de digitação;

4- Cálculo de escores que sumarizam o grau de concordância global entre registros do mesmo par (feito pelo software *RecLink* III);

5- Pareamento: consiste na definição de limiares para a classificação dos pares de registros relacionados em pares verdadeiros, não pares e pares duvidosos dentro de cada etapa de blocagem;

6- Revisão manual dos pares duvidosos: classificação de todos os pares como pares verdadeiros ou não pares (Camargo Jr *et al.*, 2012).

O processo de *linkage*, utilizando o software *RecLink* III, foi realizado em três etapas. A primeira etapa foi o relacionamento entre os sistemas do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais: Sinan Aids, Siscel e Siclom. Na segunda etapa o banco resultado desse relacionamento (banco R1) foi novamente relacionado, agora com o Sinan TB (banco R2).

4.5.1 *Linkage* com o SIM

A terceira etapa foi o relacionamento entre o banco de dados resultante dos *linkages* anteriores (banco R2) com o SIM, também utilizando-se software *RecLink* III. Foi obtida a base de dados final (banco final R3), que foi utilizada para a análise. Representação esquemática dos relacionamentos dos bancos de dados (Figura 2).

O *linkage* desenvolvido nesse trabalho relacionou o banco R2 com o SIM. Foram relacionados 85.340 registros da base R2 resultante com 20.602 registros do SIM que mencionaram TB como causa básica ou associada (Classificação Internacional de Doenças/10^a revisão; A15 a A19) de 01 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2012. Optou-se por utilizar um período maior para os registros do SIM com o objetivo de possibilitar a captação dos casos que foram notificados em 2011 no Sinan e registrados no SIM no ano de 2012, ainda durante o tratamento da TB.

Foi necessário criar a variável identificadora (ID) na base de dados do SIM e selecionar, além da variável ID, as variáveis de identificação necessárias para o *linkage*: nome do paciente, data de nascimento, nome da mãe, sexo, município e UF de residência, endereço, número, bairro e complemento. Para o SIM, antes do processo de padronização realizado pelo *RecLink* III, foi necessário adequar as variáveis que continham datas. As datas foram transformadas em formato texto para evitar problemas na leitura desses campos pelo *RecLink* III. Durante a padronização realizada pelo *RecLink* III também foram criadas as variáveis *soundex* do primeiro e último nome. Utilizou-se a estimativa de parâmetros disponibilizada no manual do *RecLink* III. Os escores superiores a 10,6 foram considerados pares verdadeiros e os

inferiores a 0,02 não pares, permanecendo os escores intermediários como duvidosos.

Para o pareamento de registros, utilizaram-se as variáveis nome do paciente e data de nascimento. A revisão manual dos pares duvidosos foi realizada por um único investigador e durante esse processo a reclassificação desses em pares verdadeiros e não pares obedeceu ao seguinte critério de desempate: nome do paciente, data de nascimento, nome da mãe e logradouro de residência. A revisão foi realizada ao final de cada passo de blocagem e os registros que permaneceram classificados como duvidosos após a revisão manual foram considerados não pares.

A etapa de blocagem foi realizada quatro vezes, partindo de uma chave de relacionamento mais restrita e ao final utilizando uma chave mais ampla. As chaves utilizadas foram as seguintes:

- 1- Soundex do primeiro e último nome, UF de residência e sexo;
- 2- Soundex do primeiro nome, UF de residência e sexo;
- 3- Soundex do último nome, UF de residência e sexo;
- 4- Soundex do primeiro nome e UF de residência;

Ao final de todos os passos do *linkage* foram considerados pares verdadeiros aqueles encontrados em ambas as bases.

Não foram utilizados os dados do Sinan TB em relação aos óbitos por TB ou por outras causas pois ainda não há uma rotina de investigação de óbito para a tuberculose, podendo esse dado não representar a realidade.

4.6 Análise dos dados e definição das variáveis

Os dados foram processados e analisados nos *softwares* Microsoft Office® Excel, Epi Info7® e Stata 12®. Os bancos de dados foram relacionados utilizando o programa *RecLink* versão III.

Para verificar se as populações eram iguais ou diferentes foi realizado o teste de proporções (qui-quadrado de Pearson) de duas amostras segundo as variáveis categóricas sobre as características sócio-demográficas e clínicas entre os casos e controles. Na hipótese nula os dois grupos seriam

semelhantes e na hipótese alternativa os dois grupos seriam diferentes. Quando o p -valor do teste foi menor que 0,05 ($p < 0,05$) a hipótese nula foi considerada rejeitada.

Com base no resultado do teste das proporções foi criado o modelo de regressão logística não condicional e foram calculados os *odds ratios* e os intervalos com 95% de confiança. As variáveis com significância estatística e com boa completitude (>80%) foram incluídas no modelo.

Foram utilizadas as seguintes variáveis sócio-demográficas: sexo, idade em anos, raça/cor, escolaridade e informação sobre institucionalização. A categorização da variável idade definiu os seguintes grupos: 0-14 anos, 15-49 anos e 50 ou mais anos, com base no perfil da tuberculose que se concentra na população de 15 a 49 anos de idade (Piller, 2012). A variável raça/cor foi classificada como brancos e não brancos, com o objetivo de transformá-la em dicotômica. A variável escolaridade foi classificada como categóricas conforme os anos de estudo como: nenhum, 1-4, 5-8, 9-11, 12 ou mais, conforme disponível no Sinan. Os privados de liberdade foram avaliados na variável institucionalizados do Sinan TB e representam os casos de TB diagnosticados em presídios.

Foram também incluídas as seguintes variáveis clínicas: diabetes, uso de álcool, LT-CD4+, terapia antirretroviral, forma clínica da TB e tratamento diretamente observado. A diabetes é uma variável auto referida no Sinan TB, não representando o rastreamento da doença entre pessoas com tuberculose. O uso de álcool é interpretado como o uso abusivo de álcool, com os LT-CD4+ foram feitas duas análises, uma levando em consideração a realização do exame, na tentativa de se avaliar o acesso aos serviços de saúde, e outra com faixas de contagens LT-CD4+. Na caracterização da faixa levou-se em consideração estudos internacionais que evidenciam maior risco de mortalidade quando $LT-CD4+ < 200 \text{ cel/mm}^3$, as faixas escolhidas foram: <200, 349-200, 500-350 e >500 cel/mm^3 (Ajayi *et al.*, 2009).

O início da terapia antirretroviral é um importante fator de morbimortalidade e foi incluída como uma variável dicotômica, sim ou não. Infelizmente com os dados atualmente disponíveis não foi possível avaliar a oportunidade de início da terapia. A forma clínica de TB está diretamente

relacionada ao grau de imunidade do paciente, e as formas disseminadas, mais presentes em pessoas com imunidade comprometida, se correlaciona a altos valores de mortalidade na coinfeção TB-HIV (Yang et al. 2004). Para o estudo foram incluídas as variáveis pulmonar, extrapulmonar e pulmonar / extrapulmonar, como base em dados disponíveis na literatura (Kingkaew et al. 2009).

O tratamento diretamente observado para a tuberculose foi considerado como a observação da ingestão do medicamento por no mínimo três vezes na semana durante todo o tratamento.

A variável gravidez não foi incluída na análise por não possuírem óbitos em grávidas no período analisado e a carga viral pela completitude muito baixa da variável, sendo inferior a 50%.

4.7 Aspectos éticos

A pesquisa proposta foi desenvolvida de acordo com os princípios éticos de respeito pela pessoa, beneficência e justiça, seguindo as diretrizes e normas regulamentares da resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 2013e). Foi garantido o anonimato e o sigilo dos dados coletados. O projeto foi desenvolvido a partir de fontes de dados secundários, não implicando em nenhum risco para os sujeitos da pesquisa ou necessidade de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os dados foram analisados e referenciados de forma agregada sem uso de nomes ou quaisquer tipos de caracterização pessoal na divulgação dos resultados, podendo trazer benefício para os sujeitos da pesquisa no momento do conhecimento dos resultados do estudo realizado.

Para solicitação das bases de dados utilizadas ao MS foi preenchido o Termo de responsabilidade que traz algumas considerações relacionadas à não divulgação ou realização de práticas que possam comprometer a integridade da base de dados, bem como a tomada de decisões sobre a identidade das pessoas doentes ou falecidas diante da cessão das bases de dados nominais de sistemas de informação gerenciados pela Secretaria de Vigilância em Saúde e exigidos pelo CEP. No anexo X encontre o termo de responsabilidade

de uso de base de dados e no anexo XI a liberação para uso da base de dados da Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da saúde.

O projeto foi enviado para o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa das Ciências da Saúde- FEPECS no dia 28/11/2014 e obteve aprovação em 02/02/2015, registro na Plataforma Brasil nº 39872114.2.0000.5553, número do parecer 943.158 (Anexo XII).

5. RESULTADOS

Os resultados desta dissertação serão apresentados em formato de artigo a ser submetido ao periódico "*Plos One*"

Título: Fatores associados ao óbito por coinfeção Tuberculose e HIV no Brasil em 2011.

Risk factors for death in tuberculosis and HIV co-infection in Brazil in 2011

Autores: Fernanda Dockhorn Costa Johansen^{1,2*}, Patrícia Oliveira Bartholomay^{1,2}, Denise Arakaki-Sanchez³, Maria do Socorro Evangelista Nantua^{1,4}, Mauro Niskier Sanchez², Wildo Navegantes de Araújo²

Afiliações: 1 - Programa Nacional de Controle da Tuberculose, Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), Ministério de Saúde (MS); 2- Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília; 3- Organização Panamericana da Saúde - Representação Brasil; 4- programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, faculdade de Medicina, Universidade de Brasília;

* Autor correspondente: Fernanda D. C. Johansen, SCS Quadra 04, Bloco A, Ed. Principal 1º andar. Brasília/DF. E-mail: fernanda.dockhorn@saude.gov.br; fedcosta@gmail.com. Telf: +55 61 3213-8039.

Título resumido: Fatores associados ao óbito por TB-HIV

RESUMO: Ainda com o advento da terapia antorretroviral a tuberculose continua como a principal causa de óbito por doença infecciosa definida entre as pessoas que vivem com HIV/aids. O objetivo desse trabalho foi verificar os fatores associados ao óbito na coinfeção TB-HIV no Brasil no ano de 2011. Foi realizado um estudo do tipo caso controle, com análise por regressão logística multivariada. A fonte de dados para os casos de tuberculose foi o

Sinan TB. Com o objetivo qualificar os dados, o Sinan TB foi relacionado com o Sinan Aids, Siscel e Siclom. Para verificação dos óbitos foi realizado o relacionamento com o SIM. Nos resultados, foram consideradas fatores de risco para o óbito: idade >50 anos (OR=2,48; IC95% 1,01 a 6,08), uso de álcool (OR=1,84; IC95% 1,45 a 2,34) e forma clínica da TB pulmonar e extrapulmonar (OR=1,85; IC95% 1,36 a 2,52). Os fatores considerados de proteção foram: a realização do LT-CD4+ (OR=0,68; IC95% 0,54 a 0,86), estar em TARV (OR=0,50; IC95% 0,39 a 0,63) e estar em TDO (OR=0,69; IC95% 0,39 a 0,63). Os resultados demonstram uma situação de alerta em relação a coinfeção TB-HIV no Brasil, apesar dos avanços na estruturação da assistência à saúde no país, o acesso a um seguimento da coinfeção TB-HIV integral ainda é limitado, o que favorece a alta mortalidade nessa população. Há necessidade de revisão das estratégias nacionais, com priorização da coinfeção TB-HIV pelos programas de tuberculose e de HIV/Aids, matriciamento da assistência de tal modo que profissionais capacitados façam o diagnóstico oportuno da tuberculose e do HIV, além do início em tempo adequado do tratamento antirretroviral.

PALAVRAS CHAVES: tuberculose; HIV; óbito; fatores associados; caso-controlado;

ABSTRACT: Even with the advent of antiretroviral therapy, tuberculosis still remains the main cause of death from infectious disease among people living with HIV / AIDS. The purpose of this study was to verify the associated factors with TB and HIV co-infection deaths in Brazil in 2011. A case-control study was conducted through multivariate logistic regression analysis. The Information System for Notifiable Diseases (Sinan) was the data source for TB cases, and for data qualification other databases from the Ministry of Health were used, such as: laboratory (Siscel), antiretroviral (Siclom) and Sinan AIDS databases, and from the Mortality Information System (SIM). The results were considered risk factors for mortality: age > 50 years (OR=2.48; IC95% 1.01 to 6.08), alcohol use (OR=1.84; IC95% 1.45 to 2.34) and clinical form of pulmonary and extrapulmonary TB (OR=1.85; IC95% 1.36 to 2.52). Factors considered

protection were the LT-CD4+ conducted (OR=0.68; IC95% 0.54 to 0.86), being on (OR=0.50; IC95% 0.39 a 0.63) and be in DOT (OR=0.69; IC95% 0.39 a 0.63). The results describe an alarm situation related to TB/HIV co-infection in Brazil. Despite the progresses related to the structure reform in the health care services in the country, access to TB/HIV integral follow up is still limited, which favors high mortality rates among this population. There is an evident need for national strategies updates regarding recognizing the importance of TB/HIV co-infection to both diseases programmes (TB and HIV/AIDS). The organization of assistance so that trained providers are able to early diagnose TB and HIV, in addition to timely starting antiretroviral treatment.

KEY WORDS: tuberculosis; HIV; death; associated factors; case-control.

INTRODUÇÃO:

A tuberculose (TB) se mantém como um grave problema de saúde pública de relevância mundial, apesar de todos os esforços das últimas décadas para seu controle (Caminero, 2003; Kritski *et al.*, 2007). Obedece a todos os critérios de priorização de um agravo em saúde pública, pois apresenta grande magnitude, transcendência e vulnerabilidade (Brasil, 2014g).

A manutenção da TB como um problema de saúde pública no Brasil e no mundo deve-se entre outros fatores, ao empobrecimento de grande parte da população mundial, o uso de drogas injetáveis, aumento de migrações internas e externas, envelhecimento da população mundial, má nutrição, ao aparecimento da resistência a múltiplos medicamentos antituberculose e em grande parte ao advento da endemia do HIV na década de 80 (Brasil, 2007; Kritski *et al.*, 2007; Guimarães *et al.*, 2010).

A infecção pelo HIV é considerada um dos fatores mais importantes relacionados ao risco de adoecer por TB, acarretando transformações epidemiológicas em ambas as doenças, modificando a sua evolução clínica, história natural e epidemiologia (Daley *et al.*, 1992; Corbett *et al.*, 2003). A coinfeção tuberculose e HIV (TB-HIV) é considerada um dos grandes

responsáveis pelo aumento da morbimortalidade por tuberculose no mundo (Karim *et al.*, 2009).

Conforme os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2013 foram 1,1 milhão de pessoas diagnosticadas como tendo coinfeção TB-HIV, cerca de 13% do total de casos de TB diagnosticados no mundo. A região da África concentra 78% dos casos incidentes (WHO, 2014).

Em 2013, o Brasil notificou 73 mil casos novos de TB, correspondendo a uma taxa de incidência de 36,6 casos novos por 100 mil habitantes. Com isso, o Brasil se encontra na 16ª posição em relação ao número de casos e 22ª em relação a taxa de incidência, prevalência e mortalidade em relação aos 22 países de alta carga da OMS (WHO, 2014). A tendência da taxa de incidência no país é decrescente, com média de queda de 1,4% entre 2001 e 2010, mas notam-se, ainda, altas taxas de incidência em algumas Unidades Federadas (de Oliveira *et al.*, 2012), como Amazonas (70,5/100.000hab) e Rio de Janeiro (Brasil, 214d).

Dentre os 73 mil casos novos de TB no ano de 2013, 69,7% realizaram o teste de HIV, com uma taxa de coinfeção TB-HIV nacional foi de 10,1% (Brasil, 2014c). Estimativas nacionais indicam que a letalidade é cerca de 6%, três vezes maior do que a observada na população geral (Brasil, 2014d). Indivíduos acometidos pelo HIV apresentam risco aumentado de adoecimento por tuberculose, podendo ser de 20 a 37 vezes maior quando comparados à população geral (WHO, 2011b). Além disso, o risco de desenvolver TB em um indivíduo sem infecção pelo HIV é de 5 a 15% ao longo de sua vida, enquanto que, nos infectados pelo HIV o risco aumenta para 10% ao ano, ou cerca de 50% no decorrer da vida (Antonucci *et al.*, 1995; Lourdes *et al.*, 2009).

A infecção pelo HIV altera a resposta imunitária dos linfócitos e macrófagos contra o bacilo da TB, potencializando a suscetibilidade de ter tuberculose ativa. A infecção pelo HIV é um forte fator de risco para TB, acrescido pela imunodepressão, favorecendo ao aparecimento de apresentações clínicas em focos extrapulmonares, como linfonodos, pleura, meníngea e forma disseminada (Pestana *et al.*, 1993).

Pessoas com HIV que vivem em regiões com alta prevalência da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* com frequência adquirem a TB

doença e rapidamente ficam imunocomprometidos, o que também favorece ao aparecimento de outras infecções oportunistas (Kantipong *et al.*, 2012) . As interações medicamentosas (Santos & Beck, 2009; WHO, 2013), a presença de reações adversas (Yee *et al.*, 2003; Marks *et al.*, 2009) e questões sociais como o alcoolismo e uso de outras drogas podem favorecer aos desfechos desfavoráveis e ao óbito (Tabarsi *et al.*, 2012).

Apesar do advento do tratamento antirretroviral, a mortalidade na coinfeção TB-HIV ainda é alta (Schmaltz *et al.*, 2009, WHO, 2014), indicando outros fatores de risco podem estar associados ao óbito nessa comorbidade. Esse estudo visa analisar fatores associados ao óbito na coinfeção TB-HIV no Brasil que possam influenciar nesse cenário nacional ainda tão negativo.

MATERIAIS E MÉTODOS:

Foi realizado um descritivo e um estudo tipo caso-controle para analisar os fatores de associados ao óbito por coinfeção tuberculose e HIV no Brasil no ano de 2011.

A fonte de dados utilizada para os casos de TB foi o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) da tuberculose e para qualificação dos dados, o Sinan tuberculose foi relacionado aos bancos de dados do sistema de vigilância de DST, Aids e Hepatites Virais (Sinan Aids) o Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (Siscel), o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom). Posteriormente foi realizado o relacionamento com o sistema de informações de mortalidade (SIM) para confirmação dos óbitos utilizando a metodologia de relacionamento probabilístico de dados (Camargo Jr *et al.*, 2012). Foram utilizados os casos novos de TB do Brasil notificados no Sinan TB, no período de 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2011 identificados apresentando a infecção pelo vírus do HIV.

Os casos do estudo foram os casos novos de TB com coinfeção com HIV que foram identificados como óbito após o relacionamento dos bancos de dados. Os controles foram os casos novos de TB identificados como tendo coinfeção TB-HIV que se curaram do tratamento da TB. Foram excluídos do

estudo os pacientes no Sinan TB recidiva, reingresso após abandono e transferência. Como o objetivo do estudo é avaliar fatores relacionados ao óbito na coinfeção TB-HIV foram também excluídos os casos de TB HIV negativos. O caso HIV negativo foi definido como aquele com a variável HIV no Sinan TB preenchida como negativo, em andamento ou não realizado e que não foram encontrados no Sinan Aids, Siscel ou Siclom. Também foram excluídos dos controles aqueles com encerramento no Sinan TB como abandono, óbito por TB, óbito por outras causas, transferido, TB multirresistente e ignorados que não foram encontrados no SIM. A população de estudo foi composta por 848 casos e 3.602 controles, uma proporção de 1:4.

Para a análise dos óbitos notificados no SIM, foram utilizados aqueles que apresentaram como causa básica ou associada os códigos referentes à TB (compreendidos no intervalo de A15 a A19 da Classificação Internacional de Doenças/10^a revisão), de janeiro de 2011 a dezembro de 2012.

Relacionamento das bases de dados:

Como as bases de dados utilizadas não continham variável identificadora única entre elas, utilizou-se o método de relacionamento probabilístico de registros do aplicativo *RecLink* III. Este método baseia-se na utilização conjunta de campos comuns de identificação presentes em ambos os bancos de dados, com o objetivo de identificar o quanto é provável que um par de registros se refira a um mesmo indivíduo (Camargo Jr *et al.*, 2012).

Durante o relacionamento probabilístico é executado um conjunto de etapas até a obtenção da base final com a identificação dos registros que foram pareados, a padronização dos campos comuns das bases de dados a serem utilizados no *linkage*, a *blocação*, a aplicação de algoritmos para comparação entre os caracteres, o cálculo de escores que sumarizam o grau de concordância global entre registros do mesmo par (feito pelo software *RecLink* III), o pareamento que consiste na definição de limiares para a classificação dos pares de registros relacionados em pares verdadeiros, não

pares e pares duvidosos e a revisão manual dos pares duvidosos (Camargo Jr *et al.*, 2012).

O processo de *linkage*, utilizando o software RecLink III, foi realizado em três etapas. A primeira etapa foi o relacionamento entre os sistemas de informação da vigilância epidemiológica do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais do MS: Sinan Aids, Siscel e Siclom. Na segunda etapa o banco resultado desse relacionamento (banco R1) foi novamente relacionado, agora com o Sinan TB. Essas duas primeiras etapas foram realizadas anteriormente a essa atual análise. A terceira etapa foi o relacionamento entre o banco de dados resultante dos *linkages* anteriores (banco R2) com o SIM, também utilizando-se software RecLink III. Foi obtida a base de dados final (banco final R3), que foi utilizada para a análise.

No *linkage* com do banco R2 com o SIM, foi utilizada uma base do SIM com causa básica ou associada a TB de 01 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2012. Optou-se por utilizar um período maior para os registros do SIM com o objetivo de possibilitar a captação dos casos que foram notificados em 2011 no Sinan e registrados no SIM no ano de 2012, ainda durante o tratamento da TB. O *linkage* foi também realizado com o programa *RecLink* III com as mesmas etapas descritas anteriormente, as variáveis de identificação necessárias para o *linkage*: nome do paciente, data de nascimento, nome da mãe, sexo, município e UF de residência, endereço, número, bairro e complemento. Para o pareamento de registros, utilizaram-se as variáveis nome do paciente e data de nascimento. A revisão manual dos pares duvidosos foi realizada por um único investigador e durante esse processo a reclassificação desses em pares verdadeiros e não pares obedeceu ao seguinte critério de desempate: nome do paciente, data de nascimento, nome da mãe e logradouro de residência. A revisão foi realizada ao final de cada passo de blocagem e os registros que permaneceram classificados como duvidosos foram considerados não pares. Ao final de todos os passos do *linkage* foram considerados pares verdadeiros aqueles encontrados em ambas as bases.

Após os processos de relacionamento, obteve-se a base de dados final (banco final R3) utilizado no presente estudo contendo os casos do Sinan notificados em 2011, com as informações obtidas pelo Sinan Aids, Siscel,

Siclom e com as informações da Declaração de Óbito a partir do relacionamento. Representação esquemática dos relacionamentos dos bancos de dados (Figura 2).

Para verificar se as populações eram iguais ou diferentes foi realizado o teste de proporções (qui-quadrado de Pearson) de duas amostras segundo, e a hipótese nula foi rejeitada quando o p -valor do teste foi menor que 0,05 ($p < 0,05$) a hipótese nula foi considerada rejeitada. Com base no resultado do teste das proporções foi-se criado o modelo de regressão logística condicional e foram calculados os *odds ratios* e os intervalos com 95% de confiança. As variáveis com significância estatística e com boa completitude ($>80\%$) foram incluídas no modelo.

As bases de dados foram disponibilizadas pela Secretaria de Vigilância em Saúde do MS. Essas continham dados de identificação do paciente (nome e endereço), necessárias para esse tipo de relacionamento realizado por meio de metodologia proposta por Camargo Jr *et al*, com o software ReLink III (Camargo *et al.*, 2000). Os dados foram processados e analisados nos softwares Microsoft Office® Excel, Epi Info7® e Stata 12®. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa das Ciências da Saúde- FEPECS no dia 02/02/2015, com registro nº 943.158.

RESULTADOS:

Na figura 1 está descrito o algoritmo de inclusão na população de estudo. O banco final após a realização dos três relacionamentos apresentou 85.340 registros de casos de TB notificados no ano de 2011 no Brasil. Destes foram excluídos 6.084 casos de TB por recidiva, 5.515 casos de TB por reingressos após abandono e 275 transferidos, restando 73.466 casos novos de tuberculose. Como o objetivo do estudo foi avaliar os fatores associados ao óbito na coinfeção tuberculose e HIV foram excluídos do banco os casos novos de TB HIV negativos, ou que não apresentavam resultado do teste de HIV nos diferentes bancos de dados (65.903 registros), permanecendo 7.563 casos novos de TB HIV positivos.

Após o relacionamento entre o banco de dado R2 e o SIM foram identificados 848 óbitos (casos) nesse período e não foram encontrados no SIM 6.715 registros de coinfeção TB-HIV. Destes não encontrados no SIM foram excluídos da análise todos aqueles que foram encerrados no Sinan como abandono, óbito, transferidos, TB multirresistente e ignorados (3.113 registros), restando 3.602 registros de coinfeção TB-HIV que encerraram a TB como cura no Sinan (controles) (figura 1).

No Sinan TB antes do relacionamento eram identificados 7.189 registros de casos novos de TB HIV positivos. Nos bancos da Aids foram encontrados 5.667 registros de HIV positivos também presentes no Sinan TB, desse grupo somente 374 estavam registrados inicialmente como HIV negativos ou não realizados no Sinan TB. Foram 1.522 registros de HIV positivos no Sinan TB que não foram encontrados em nenhum dos bancos de vigilância do HIV/aids no período, podendo significar que 20% das pessoas identificadas como positivas durante o tratamento da TB não realizaram LT-CD4+ , iniciaram o ARV ou foram notificadas no Sinan Aids até o fim do período de análise.

As características sócio-demográficas dos casos (óbitos com coinfeção TB-HIV) e dos controles (coinfeção TB-HIV com cura da TB) estão apresentadas na tabela 1. Na análise bivariada comparando os casos e controles foram consideradas associadas ao risco de óbito a faixa etária, raça/cor, educação e o fato de ser privado de liberdade.

A faixa etária mais frequente em ambos os grupos foi de 15-49 anos, com 79,5% (656) entre os casos e 83,8% (2.917) entre os controles. A faixa etária de 0-14 anos apresentou 0,8% (7) e 1,7% (60) e 50 anos ou mais apresentou 19,7% (162) e 14,5% (503) entre casos e controles respectivamente ($p=0,000$). Na raça/cor o não branco foi mais frequente em ambos os grupos com 59,7% (461) entre os casos e 54,2% (1.825) entre os controles ($p=0,005$). Ambas as variáveis apresentavam completude superior a 80% e foram incluídas no modelo de regressão logística.

A educação foi associada ao risco de óbito ($p=0,000$), porém como a completude foi baixa (57%) não foi incluída no modelo de regressão logística. Entre os casos 5,2% (24) eram analfabetos, 22,9% (106) estudaram de 1 a 4 anos, 46,1% (213) de 5 a 8 anos, 20,8% (96) de 9 a 11 anos e 5% (23) com 12

ou mais anos. Entre os controles 4,1% (84) eram analfabetos, 16,6% (342) estudaram de 1 a 4 anos, 46,3% (954) de 5 a 8 anos, 22% (453) de 9 a 11 anos e 11% (226) com 12 ou mais anos.

Quando avaliada a variável institucionalizados por ser privados de liberdade, foram 44 (5,4%) casos e 271 (7,7%) controles ($p=0,024$). Em relação ao sexo não apresentou significância ($p=0,055$) e em ambos os grupos o sexo masculino foi mais frequente com 68,2% (578) entre os casos e 71,5% (2.575) entre os controles. As duas variáveis foram incluídas no modelo de regressão logística, sendo que o sexo foi incluído, apesar de não apresentar significância, pela sua importância como fator de confundimento, e a prevalência maior de casos de TB e de HIV no sexo masculino no Brasil.

As características clínicas entre os casos e dos controles estão apresentadas na tabela 2.

Foram observadas como associadas ao risco de óbito as variáveis uso de álcool, ter realizado teste para LT-CD4⁺, como proxy de acesso e faixa de LT-CD4⁺, terapia antirretroviral, forma clínica da TB e realização do tratamento diretamente observado. A variável diabetes não apresentou diferença entre os grupos analisados ($p=0,664$) e não foi incluída na análise multivariada.

Quando avaliada a variável uso de álcool, dos casos 22,1% (164) faziam uso e 83,8% (576) não faziam. Dos controles 14,9% (490) faziam uso e 85,1% (2.799) não faziam, essa diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa com $p=0,000$ (tabela 2)

A variável clínica LT-CD4⁺ foi avaliada de duas maneiras, quanto a realização e o resultado. Quando avaliada a realização a maioria dos casos e controles (74,7%) teve acesso ao exame. Entre aqueles que se curaram da TB 78,3% (2.820) realizaram o exame, enquanto somente 59,67% (506) dos controles o realizaram ($p=0,000$). Quando avaliado o resultado, a maioria [78,66%(398)] dos controles apresentavam LT-CD4⁺ <200 cel/mm³, enquanto que os casos tiveram somente 25,6% (719) dos exames com menos de 200 cel/mm³ de LT-CD4⁺. Nos controles a frequência das faixas com a contagem de células foi: 23,6% (667) com 200 a 349 cel/mm³ 20,6% (581) com 350 a 500 cel/mm³ e 30,2% (853) com > 500 cel/mm³, essa diferença foi estatisticamente

significativa com $p=0,000$. A faixa de LT-CD4+ não foi incluída no modelo de regressão pois somente 75% apresentava o resultado do exame (tabela 2).

Quanto ao tratamento antirretroviral a maioria [60,1% (2.166)] dos controles estavam em tratamento, enquanto somente 38,2% (324) dos casos estavam em uso do ARV no período do estudo ($p=0,000$). A forma clínica da TB predominante foi a pulmonar com 65,3%, sendo 64,7%(549) para os casos e 65,4% (2,356) para os controles. Quanto as formas extrapulmonar e pulmonar mais extrapulmonar, as proporções foram de 21%(178), 14,3% (121) e 25,3%(912), 9,3% (334) entre casos e os controles, respectivamente ($p=0,000$) (tabela 2).

A maioria dos pacientes do estudo não estava em tratamento diretamente observado (55,5%), sendo 37,3% (245) dos casos e 46,1% (1.395) dos controles estavam em TDO, essa diferença foi estatisticamente significativa com $p=0,000$ (tabela 2).

As variáveis que apresentaram associação ($p<0,05$) na análise bivariada com preenchimento superior a 80% foram inclusas no modelo de regressão logística, sendo elas: idade, raça/cor, privados de liberdade, uso de álcool, LT-CD4+ (realização), terapia antirretroviral, forma clínica da tuberculose e tratamento diretamente observado. Foi incluído também o sexo pela sua importância e frequência da infecção pela TB e HIV maior no sexo masculino, e naturalmente como possível fator de confundimento.

Na tabela 3 encontram-se os fatores associados independentemente com o óbito em pacientes com coinfeção tuberculose e HIV no Brasil no ano de 2011. Na análise multivariada foram identificadas fatores de risco para o óbito: idade >50 anos (OR 2,48, IC95% 1,01 a 6,08), uso de álcool (OR=1,84; IC95% 1,45 a 2,34) e forma clínica da TB pulmonar e extrapulmonar (OR=1,85; IC95% 1,36 a 2,52). Os fatores considerados de proteção foram: a realização do LT-CD4+ (OR=0,68; IC95% 0,54 a 0,87), estar em TARV (OR=0,50; IC95% 0,40 a 0,63) e estar em TDO (OR=0,69; IC95% 0,56 a 0,85).

Não permaneceram associados com o risco de evolução à óbito as variáveis sexo, faixas etárias de 0-14 anos e 15-49 anos, raça/cor, o fato de ser privado de liberdade e as apresentações clínicas da TB pulmonar ou extrapulmonar.

DISCUSSÃO:

Mesmo com o advento da terapia antirretroviral a tuberculose é um importante marcador de óbito em pessoas que vivem com HIV/Aids, principalmente em países subdesenvolvidos (Schmaltz *et al.*, 2009, WHO, 2014). Atualmente, na era HAART a tuberculose continua com alta mortalidade entre as pessoas HIV positivas, realidade também presente no Brasil. Estudos nacionais apontam a tuberculose como a principal causa de óbito por doença infecciosa definida em pessoas que vivem com HIV/aids (Saraceni *et al.*, 2008). Nos dias atuais outros fatores além da terapia antirretroviral podem influenciar nos desfechos negativos da coinfeção TB-HIV, isso demonstra a necessidade de políticas públicas para a melhoria desse quadro (Komati *et al.*, 2010).

No presente trabalho o perfil dos pacientes com coinfeção TB-HIV analisados foram principalmente masculinos, com idade entre 15 a 49 anos, semelhante ao encontrado por Cheade *et al.*, 2009, Lourdes *et al.*, 2009; Lins *et al.*, 2012. Além disso dados internacionais evidenciam que o perfil da coinfeção TB-HIV geralmente acompanha ambas as epidemias (HIV e TB), dado a interação entre os dois agentes (Santos *et al.*, 2009). Quanto a raça/cor o estudo evidenciou uma prevalência maior de pessoas da raça não branca na população de estudo, fato que segue os achados nacionais em TB e da infecção pelo HIV (Brasil, 2014b, Brasil 2014c). No presente estudo não foram fatores de risco para óbito quando analisados no modelo de regressão o sexo, a raça/cor e as faixas etárias de 0 a 14 anos e de 15 a 49 anos.

Foram identificados três fatores de risco independentes para o óbito na coinfeção TB-HIV: pessoas com idade igual ou maior que 50 anos, o uso de álcool e forma da tuberculose pulmonar e extrapulmonar.

Quanto a faixa etária a maior parte dos casos e controles se apresentavam na faixa de adultos jovens, seguida da faixa de 50 anos ou mais. Quando avaliados somente os casos a proporção de pessoas na faixa de 50 anos ou mais era maior do que a encontrada nos controles, evidenciado uma proporção maior de pacientes na faixa de 50 anos ou mais, dado semelhante ao demonstrado em outros estudos nacionais e internacionais (Pelaquin *et al.*, 2007; Cheade *et al.*, 2009; Lourdes *et al.*, 2009).

O presente trabalho identifica a idade superior ou igual a 50 anos como aumenta risco de óbito em 150%. A idade 50 anos ou mais também foi considerada fator independente para o óbito em um estudo no estado de SP, justificado pelo autor pelas condições de saúde da população levando a um importante retardo no diagnóstico da TB, maior gravidade da doença e pela presença de comorbidades (Pelaquin *et al.*, 2007). Entretanto Kantipong *et al* (2012) evidenciaram que a idade acima de 45 anos é um fator de risco para óbito por TB somente em pessoas HIV negativas, fato diferente do que foi encontrado neste presente estudo.

Um estudo no Estado de Pernambuco, em serviços de HIV do Recife, relatou a idade maior que 50 anos como preditor de óbito por TB, principalmente pela presença de comorbidades, somado às dificuldades de acesso ao diagnóstico da TB nesse grupo de pacientes, o que pode levar ao atraso no tratamento e piora da doença (Pablos-Mendez *et al.*, 1996; Domingos *et al.*, 2008). Pacientes idosos podem apresentar manifestações clínicas da TB atípicas, com diagnóstico complexo, há um aumento dos quadros clínicos de tuberculose extrapulmonar e disseminada, o que contribui para o aumento da mortalidade (Millet *et al.*, 2011; Coimbra *et al.*, 2012).

Quando analisada a variável uso de álcool, o risco para óbito aumentou 84%. O alcoolismo é relatado em vários estudos como relacionado ao desfecho desfavorável do tratamento da TB, tanto para o óbito, quando abandono, em HIV positivos e negativos (Tabarsi *et al.* 2012). Nesse presente trabalho o álcool foi evidenciado como fator de risco para o óbito na coinfeção TB-HIV, dado reconhecido também encontrado em estudos em São Paulo e Pernambuco (Pelaquin *et al.* 2007; Albuquerque *et al.* 2001). Do total de participantes do estudo 16,2% eram usuários de álcool, sendo que 22,1% dos óbitos faziam uso de álcool. Publicações nacionais revelam dados mais alarmantes, como do Ceará em que 42% dos pacientes da TB faziam uso de álcool (Pires *et al.* 2012).

Quando analisados estudos internacionais, os resultados são semelhantes, no Irã 86% dos casos de coinfeção TB-HIV eram usuários de álcool e em Barcelona 27,3%, as duas publicações demonstraram associação com desfechos desfavoráveis para tuberculose quando associação com o uso

de álcool (Millet *et al.* 2011; Tabarsi *et al.* 2012). Em vários estudos o uso abusivo de álcool é considerado fator de risco independente para não adesão ao tratamento da TB e desfecho óbito, de maneira semelhante ao uso de drogas injetáveis (Sterling *et al.* 2006; Caylà *et al.* 2009; Straetemans *et al.* 2011; Tabarsi *et al.*, 2012).

Além do mais Conigliato *et al.* descreveu que o uso abusivo de álcool é frequente entre as PVHA (Conigliaro *et al.*, 2003) e está associado à desnutrição, o que pode favorecer ao desenvolvimento da tuberculose (Guimarães *et al.*, 2010).

A definição de estratégias diferenciadas em relação ao uso de álcool são necessárias para um melhor seguimento clínico, favorecendo a adesão ao tratamento e diminuindo a mortalidade na coinfeção TB-HIV. Há também necessidade da articulação entre as equipes multiprofissionais, saúde mental e assistência social, para qualificar esse atendimento e a assistência ao usuário.

Quanto à forma da TB, a apresentação pulmonar foi a mais frequente entre os casos e controles, seguida da apresentação extrapulmonar e pulmonar mais extrapulmonar, estudos de outros países evidenciaram dados semelhantes entre pacientes HIV positivos (Kingkaew *et al.*, 2009; Millet *et al.*, 2011; Pires *et al.*, 2012; Lins *et al.*, 2012). Ficou evidenciado que o fato de ter TB pulmonar mais extrapulmonar é um fator de risco para o óbito em pacientes com coinfeção TB-HIV, aumentando o risco de óbito com 85%. Dado confirmado por outros estudos que evidenciam o acometimento do pulmão associado a um ou mais órgãos, aumenta a gravidade da doença e leva a desfechos negativos, como óbito (Orofino *et al.*, 2006; Kingkaew *et al.*, 2009; Millet *et al.*, 2011; Kantipong *et al.*, 2012; Orofino *et al.*, 2012).

Alguns autores caracterizam a tuberculose pulmonar associada ao acometimento de um ou mais órgãos como tuberculose disseminada (Marcy *et al.*, 2014). Estudos evidenciam que a TB disseminada é considerada fator de risco para óbito na coinfeção, incluindo um estudo brasileiro que evidenciou um risco de 9,09 vezes maior para evolução a óbito (Orofino *et al.* 2006; Marcy *et al.* 2014). A importância dessa associação ainda pode ser subestimada no Brasil, visto que a tuberculose miliar (disseminada) está descrita como tuberculose pulmonar no manual de recomendações do Ministério da Saúde,

justificada pela sua imagem pulmonar característica (Brasil, 2011a), deste modo os óbitos por TB disseminada podem estar classificadas como pulmonar.

Alguns fatores específicos do manejo clínico da TB podem contribuir para o aumento da mortalidade, como a interrupção ou o inadequado tratamento da doença. Tratamentos padronizados permitem a diminuição dos casos com tratamentos inadequados, porém a presença de reações adversas e a associação com questões sociais, como o uso de álcool e drogas, podem favorecer na interrupção do tratamento e consequente óbito (Alvarez-Uria et al. 2013). Estudos identificam a importância da adesão ao tratamento aos ARV como fator de risco de óbito em PVHA (Moore et al. 2011).

Foram também identificados três fatores de proteção ao óbito na coinfeção: a realização de LT-CD4+, o início da terapia antirretroviral e o tratamento diretamente observado.

Os linfócitos T CD4+ (LT-CD4+), são importantes marcadores para imunodepressão e quanto menor seu nível, maior o risco de ter tuberculose. Ademais a imunodepressão está associada ao aumento das formas graves de TB (extrapulmonar e disseminadas) e consequente aumento da mortalidade nas PVHA (Jones et al., 1993). A queda dos LT-CD4+ são marcadores não só para a TB, mas também de um amplo espectro de infecções oportunistas (Kantipong et al., 2012). Um estudo da Coreia do Sul evidenciou que o nível de LT-CD4+ < 200 cels/mm³ é um preditor independente de risco para ter TB em pessoas HIV positivas (Hwang et al., 2013).

Na presente avaliação foi analisado tanto a realização do exame, quanto o nível de LT-CD4+. Na população de estudo a maioria teve acesso ao exame laboratorial, sendo que um terço apresentava LT-CD4+ < 200 cels/mm³. Quando avaliados somente os óbitos 40,3% tiveram acesso ao exame, destes 78,66% apresentam LT-CD4+ < 200 cels/mm³, demonstrando que a grande maioria dos óbitos não tiveram acesso ao exame laboratorial, e quando o fazem apresentam o diagnóstico tardio da Infecção pelo HIV, com imunodepressão avançada com maior mortalidade (Lins et al., 2012). No presente estudo somente a realização do exame foi associado ao risco de óbito para coinfeção TB-HIV, com redução de risco de 32%, evidencia corroborada por outros achados na literatura, principalmente em países subdesenvolvidos (Ajayi et al.,

2009; Moore et al., 2011; Vijay et al., 2011; Lins et al., 2012; Alvarez-Uria et al., 2013; Cortes et al., 2013). Não foi possível incluir no modelo de regressão as faixas de LT-CD4⁺ devido a colinearidade com a realização do exame e pelo baixo preenchimento da variável.

Além disso está bem clara a evidência da importância do início da TARV precoce quando da imunodepressão avançada com redução da mortalidade na coinfeção TB-HIV. Quando LT-CD4⁺ <200 cels/mm³ o ARV deve ser iniciado na segunda semana do diagnóstico da TB (Garcia-Vidal et al., 2010; Abdool Karim et al., 2011; Blanc et al., 2011). Apesar de melhorias importantes na qualidade do atendimento das PVHA no mundo, ainda existem limitações de acesso ao LT-CD4⁺, principalmente em países africanos, dificuldades relacionais ao acesso à novas tecnologias, custo-efetividade dos exames, organização da rede assistencial e questões sócio culturais da população (Peter et al., 2008) como aparentemente aconteceu no Brasil. No Brasil nos últimos anos ocorreu um grande avanço e investimento na rede laboratorial para o atendimento das PVHA, tal fato contribuiu de maneira significativa para ampliar o tratamento ARV (Hallal *et al.* 2010). Entretanto esforços ainda maiores devem ser feitos para dar acesso aos serviços de saúde à população com coinfeção TB-HIV, que por questões clínicas, sociais ou talvez até geográficas não está sendo dado o acesso adequado aos serviços de atendimento às pessoas com HIV/aids.

O não início da terapia antirretroviral é uma das principais condições para óbito na coinfeção. No presente estudo somente pouco mais da metade dos pacientes com coinfeção TB-HIV estavam em TARV no período analisado, apesar das recomendações nacionais da época já recomendarem a TARV para todos os casos com tuberculose desde 2008 (Brasil, 2008 e 2011a). Quando analisado o risco de óbito quem estava em TARV apresentou metade do risco de óbito de quem não estava em TARV, fato condizente com vários estudos encontrados (Lawn et al. 2009; Vijay et al. 2011; Kantipong et al. 2012;). Quando avaliados somente os óbitos, pouco mais de um terço estavam em TARV, dado inferior ao encontrado em uma publicação do estado do Ceará que descreveu 61,9% de TARV entre os óbitos e de 90% entre os que curaram a TB (Pires et al. 2012).

Após o diagnóstico da tuberculose em uma PVHA, há indicação do início imediato do tratamento da TB acompanhado do início em tempo precoce dos ARV. Essa oportunidade é de suma importância no manejo clínico da coinfeção (WHO, 2013). Foram publicados três grandes estudos com evidência do tempo ideal para início da TARV na coinfeção TB-HIV, o estudo *SAPIT- Starting Antiretroviral therapy at three Points in Tuberculosis therapy* (Abdool Karim et al. 2011), *CAMELIA- Cambodian Early versus Late Introduction of Antiretroviral Drugs* (Blanc et al. 2011) e *STRIDE- Immediate Versus Deferred Start oh Anti-HIV Therapy in HIV-Infected Being Adults Treated for Tuberculosis* (Garcia-Vidal et al. 2010). Os três estudos concluíram que pacientes com imunodepressão avançada ($LT-CD4^+ < 200 \text{ cels/mm}^3$) devem começar o ARV em duas semanas após o início do tratamento da TB com importante redução na mortalidade durante o tratamento da tuberculose. Quando contagem de $LT-CD4^+ > 200 \text{ cels/mm}^3$, esse benefício não foi evidente, podendo-se esperar oito semanas para o início da TARV. Após oito semanas do tratamento da TB há redução dos medicamentos em uso (fase de manutenção com rifampicina e isoniazida) com aparecimento de menos efeitos adversos aos medicamentos (Garcia-Vidal et al. 2010; Abdool Karim et al. 2011; Blanc et al. 2011;). Infelizmente no presente estudo não foi possível avaliar o início dos ARV e correlacionar o óbito ao início dos ARV.

Historicamente vários fatores vêm desempenhando papel negativo no início oportuno da terapia antirretroviral, como a presença de reações adversas (Yee et al. 2003; Marks et al. 2009) e interações medicamentosas, limitação dos ARV disponíveis, visto que as interações medicamentosas são frequentes (Santos et al., 2009; WHO, 2013) e o risco da Síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI) (Naidoo et al., 2012).

Os profissionais de saúde devem estar atentos à presença de reações adversas, pois as pessoas HIV positivas apresentam mais efeitos adversos quando comparadas as HIV negativas. Há também a potencialização desses efeitos quando determinados fármacos são utilizados em conjunto. A hepatotoxicidade e neuropatia são mais frequentes entre as PVHA e foram correlacionados com o abandono ao tratamento da TB nesse grupo de pacientes (Yee et al., 2003; Marks et al., 2009).

A SIRI é uma reconstituição da imunidade que ocorre durante o tratamento antirretroviral e está associada à terapia ARV precoce em pessoas com coinfeção TB-HIV (Naidoo et al. 2012). Pode levar a piora clínica daqueles pacientes já em tratamento da TB, ou a TB é diagnosticada juntamente com um quadro de SIRI. Outras infecções oportunistas podem também estar associadas ao quadro e quando manejada de maneira inadequada apresenta altos índices de mortalidade. Apesar da gravidade do quadro e do aumento da sua frequência, seu manejo clínico adequado não aumentou o risco de óbito com a terapia antirretroviral precoce (Garcia-Vidal *et al.* 2010; Abdool Karim *et al.* 2011; Blanc et al. 2011).

O início oportuno da TARV é a estratégia fundamental para reverter esse quadro de alta mortalidade na coinfeção TB-HIV no Brasil. Somente com equipes multidisciplinares capacitadas no manejo dos pacientes, uma rede de saúde acessível e condizente com as questões sociais da população será possível garantir o acesso da população ao seguimento e tratamento adequados.

Outros benefícios apontados com a política de acesso universal ao tratamento do HIV é a prevenção da transmissão do vírus do HIV e a prevenção da TB (Franco *et al.*, 2013). No Brasil, apesar da recomendação de “testar e tratar” (Brasil, 2013b), como identificado neste presente estudo, vários fatores como questões sociais, o uso de álcool e outras drogas, e o próprio acesso aos serviços de saúde, podem influenciar ao não início ou na demora no início da terapia antirretroviral. A organização dos serviços de saúde do Brasil para o tratamento da TB e do HIV se deram em momentos e lógicas diferentes, a localização geográfica, o atendimento de ambas as doenças em serviços/níveis distintos, o que pôde ter agido negativamente no seguimento da coinfeção TB-HIV. A TB sofreu a descentralização ao longo das últimas décadas, se concentrando principalmente na atenção básica, enquanto a assistência da AIDS é relativamente recente e concentrada em serviços especializados e verticalizados (Jamal & Moherdai, 2007). Somente nos últimos anos se iniciou tentativas do Ministério da Saúde e demais níveis de governo para descentralização do HIV para a atenção básica no país (Brasil, 2014a).

Outra estratégia para adesão ao tratamento é o tratamento diretamente observado (TDO). Nesse trabalho as PVHA com coinfeção TB-HIV em TDO apresentam uma proteção para o óbito, com redução de risco de 31%. O TDO consiste na observação da toma da medicação da tuberculose é considerado fundamental pela Organização Mundial da Saúde e foi reforçado com a estratégia *Direct Observed Treatment Strategy, Short Course* (DOTS) publicada em 2006. Outras publicações apresentaram resultados semelhantes com maior probabilidade de cura quando realizado o TDO, quando comparados à aqueles que não realizam o TDO (Thorn, 2008).

O TDO é considerado um momento de vínculo entre o usuário e o profissional de saúde e serviço. Quando realizado, proporciona cuidado, apoio ao paciente, além de importante momento para transmitir informações sobre a doença (Brasil, 2011b). O Brasil segue as recomendações da OMS desde 1999, com oferta do TDO para todos os pacientes, entretanto devido às questões de organização da rede de saúde local e também da cobertura da atenção básica, somente parte dos usuários têm acesso ao TDO (Brasil, 2013a).

Importante informar que o preenchimento da variável TDO no Sinan apresenta limitações que podem influenciar nos resultados encontrados. Apesar de por definição só ser considerado TDO quando observada a toma da medicação por profissional de saúde por no mínimo três vezes na semana, durante todo o tratamento da tuberculose (Brasil, 2011a), a variável no Sinan é dicotômica (sim/não). Fica a cargo do profissional de saúde a avaliação quanto a frequência de uso do medicamento, não contendo essa informação no sistema de informação.

Nahid *et al* (2007) estudaram os fatores relacionados ao desfecho de tratamento de pessoas com coinfeção TB-HIV e encontraram associação com o TDO, pessoas sem TDO apresentavam mais recaídas e desfechos desfavoráveis quando comparadas àquelas com TDO (Nahid et al., 2007).

Outros fatores estudados não apresentaram associação com o risco de óbito, como a comorbidade com diabetes mellitus e pessoas privadas de liberdade. A escolaridade foi uma variável mal preenchida e por isso não foi incluída no modelo de regressão.

O estudo apresenta como limitação do uso dos dados secundários, como o preenchimento dos dados Sinan, a indisponibilidade de outras variáveis e as próprias limitações referentes ao relacionamento probabilístico dos bancos de dados. O relacionamento com o SIM utilizou somente a causa básica e associada da TB, assim podem haver perdas de casos com óbito por aids em que a tuberculose não foi descrita como causa associada. O banco de dados foi de 2011, porém não ocorreram grandes mudanças nas recomendações nacionais até o final de 2013. Há necessidade de repetição desse estudo agora com a nova política nacional de “teste e trate” para a avaliação se ocorreram mudanças dos fatores analisados. Em um futuro estudo também seria interessante a avaliação sobre a oportunidade do início da TARV nesse grupo de pacientes.

Algumas variáveis que podem influenciar na mortalidade não foram analisadas por não estarem disponíveis no Sinan, como o uso de drogas ilícitas, a população em situação de rua e o nível do LT-CD4+ em que se iniciou a TARV, são fatores que podem de alguma maneira influenciar os resultados encontrados.

Além disso os dados utilizados são de 2011, podendo não representar exatamente o contexto atual da coinfeção TB-HIV do país. Como entre 2011, 2012 e 2013 não ocorreram grandes mudanças nas recomendações do tratamento de ambas as doenças, se imagina que o cenário analisado continue semelhante.

O presente estudo, apesar de suas limitações, possibilitou uma visão geral do perfil da coinfeção TB-HIV e os fatores associados ao óbito nessa população brasileira. Apesar dos grandes avanços e da estruturação da assistência à saúde no Brasil, o acesso das PVHA aos serviços de saúde ainda é limitado, muitos não realizaram LT-CD4+, não iniciaram a terapia antirretroviral e não realizaram o TDO. As articulações dentro e fora do setor saúde, como como parcerias saúde mental e assistência social, devem ser implementadas de forma a minimizar a influência de hábitos como o etilismo. Ainda são grandes os desafios nacionais para reversão do cenário atual para óbito na coinfeção TB-HIV, esse estudo visa colaborar com a tomada de decisão de políticas públicas para melhoria do cuidado à pessoa com

coinfecção TB-HIV no país e apontar para possíveis cenários semelhantes em outras países.

REFERÊNCIAS:

Abdool Karim, S.S., Naidoo, K., Grobler, A., Padayatchi, N., Baxter, C., Gray, A. L., Gengiah, T., Gengiah, S., Naidoo, A., Jithoo, N., Nair, G., El-Sadr, W.M. & Friedland, G.. 2011. *Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment*. *Nejm*, 365(16), pp.1492–501.

Ajayi, A.O., Ajayi, E.A, Fasakin, K.A. 2009. *CD4+ T-Lymphocytes cell counts in adults with human immunodeficiency virus infection at the medical department of a tertiary health institution in Nigeria*. *Annals of African Medicine*: 8(4):257-260.

Albuquerque, M.D.F.M, Ximenes, R.A.A., Lucena-Silva N., Souza W.V., Dantas A.T., Dantas, M.S. et al. De et al., 2001. *Fatores prognósticos para o desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar em Recife, Pernambuco, Brasil*. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 9(6), pp.368–374.

Alvarez-Uria, G., Naik, P.K., Pakam, R. & Midde, M. 2013. *Factors associated with attrition, mortality, and loss to follow up after antiretroviral therapy initiation: Data from an HIV cohort study in India*. *Global Health Action*, 6(1), pp.1–8.

Antonucci, G., Girardi, E, Raviglione, M.C., Ai, E. 1995. Risk factors for tuberculosis in hiv-Infected persons: A prospective cohort study. *JAMA*, 274(2), pp.143–148.

Barreira, D. & Grangeiro, A., 2007. Avaliação das estratégias de controle da tuberculose no Brasil. *Revista saúde pública*, 41, pp.4–8.

Bartholomay, P., De Oliveira, G.P., Pinheiro, R.S. & Vasconcelos, A.M.N. 2014. Melhoria da qualidade das informações sobre tuberculose a partir do

relacionamento entre bases de dados. *Cad. Saúde Pública*, 30(11), pp.2459–2469.

Blanc, F.-X., Sok, T., Laureillard, D., Borand, L., Rekacewicz, C., Nerrienet, E., Madec, Y., Marcy, O., Chan, S. & Prak, N. 2011. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 365(16), pp.1471–1481.

Brasil. Ministério da Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. 2007. *Tuberculose Multirresistente - Guia de Vigilância Epidemiológica*. Guia de Vigilância Epidemiológica. 1ª Edição. Rio de Janeiro. 94p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 2008. *Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV 2008*. Brasília: Série Manuais nº2. 224p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. 2011a. *Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil*. Brasília: Série A: manuais e normas técnicas. 1ª edição; 284p

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. 2011b. *Tratamento Diretamente Observado (TDO) da Tuberculose na Atenção Básica. Protocolo de enfermagem*. Brasília. Série F: Comunicação e Educação em Saúde. 1ª edição; 2011; 172 p.

Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. 2012. *Boletim Epidemiológico: Especial Tuberculose no Brasil, realidades e perspectivas*. Disponível em: (Acessado em 22 de março de 2015).

Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. 2013a. Boletim *Epidemiológico. Tuberculose: alinhada com o social, afinada com a tecnologia.* Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/06/boletim2-2013-tb-web.pdf>. (Acessado em 22 de março de 2015).

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. 2013b. *Recomendações para o Manejo da co-infecção TB-HIV em Serviços de Atenção Especializada a pessoas vivendo com HIV/aids. Brasília. 1ª edição; 28p.*

Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 2014a. *5 Passos para a implementação do Manejo da Infecção pelo HIV na Atenção Básica. Guia para Gestores.* Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/55883/coordenadores_pdf_46953.pdf (Acessado em 04 de julho de 2015).

Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. 2014b. *Boletim Epidemiológico: O controle da tuberculose no Brasil: avanços, inovações e desafios.* Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/29/BE-2014-45--2--tb.pdf> (Acessado em 22 de março de 2015).

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 2014c. Boletim epidemiológico HIV.Aids. Boletim AIDS 2014. Ano III-nº1 - 27ª à 52ª semanas epidemiológicas- julho a dezembro de 2013. Ano III-nº1- 01ª à 26ª semanas epidemiológicas- janeiro a junho de 2014. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/56677/boletim_2014_final_pdf_15565.pdf (Acessado em 05 de julho de 2015).

Camargo Junior, K.R., & Coeli, C.M. 2000. Reclink: an application for database linkage implementing the probabilistic record linkage method. *Cad Saude Publica*, Apr-Jun 16(2), 439-47.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose 2014d. *Panorama da tuberculose no Brasil Indicadores epidemiológicos e operacionais*. Brasília; 92p.

Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. 2015. *Boletim Epidemiológico: Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose*. Disponível em: <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/27/2015-007---BE-Tuberculose---para-substitui----o-no-site.pdf> (Acessado em 22 de março de 2015).

Caminero, J.A. 2003. *Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas*. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER). Paris, França.

Caylà, J.A., Rodrigo, T., Ruiz-Manzano, J., Caminero, J.A., Vidal, R., García, J.M., Blanquer, R. & Casals, M. 2009. Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respiratory research*, 10(1), p.121.

Cheade, M.D.F.M. Siqueira, P.H., Sá, R.G. & Honer, M.R. 2009. *Characterization of tuberculosis among HIV/AIDS patients at a referral center in Mato Grosso do Sul*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 42(2), pp.119–125.

Coimbra, I., Maruza, M., Militão-Albuquerque, M.D.F.P., Moura, L.V., Diniz, G.T.N., Miranda-Filho, D.D.B., Lacerda, H.R., Rodrigues, L.C., Ximenes, R.D.A. 2012. Associated factors for treatment delay in pulmonary tuberculosis in HIV-

infected individuals: a nested case-control study. *BMC Infectious Diseases*, 12, p.208.

Conigliaro, J., Gordon, A.J., McGinnis, K.A., Rabeneck, L. & Justice, A.C. 2003. How harmful is hazardous alcohol use and abuse in HIV infection: do health care providers know who is at risk. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999), 33(4), pp.521–525.

Corbett, E.L., Watt CJ, Walke, N., Maher, D., Williams, B.G., Raviglione, M.C. et al. 2003. *The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic*. *Archives of internal medicine*, 163(9), pp.1009–1021.

Cortes, C.P., Cortes, Claudia P., Wehbe, F.H, McGowan, C.C., Shepherd, B.E., Duda, S.N., Jenkins, C., Gonzalez, E., Carriquiry, G., Schechter, M., Padgett, D., Cesar, C., Madero, J.S., Pape, J.W., Masys, D.R., Sterling, T.R., Cortes, C.P., Wolff, M., Arancibia, J.M., Saavedra, F., Salinas, C., Gonzalez, E., Carriquiry, G., Mayer, E., Condorhuaman, P., Gotuzzo, E., Schechter, M., Tuboi, S.H., Padgett, D., Cesar, C., Fink, V., Sued, O., Cahn, P., Crabtree, B., Madero, J.S., Bacon, M., Williams, C., Wehbe, F.H. & Sterling, T.R. 2013. Duration of Anti-Tuberculosis Therapy and Timing of Antiretroviral Therapy Initiation: Association with Mortality in HIV-Related Tuberculosis. *PLoS ONE*, 8(9), pp.1–8.

Daley, C.L., Small, P.M., Schechter, G.F., Schoolnik, G.K., McAdam, R.A., Jacobs, W.R.J. et al. 1992. *An Outbreak of Tuberculosis with Accelerated Progression among Persons Infected with the Human Immunodeficiency Virus: An Analysis Using Restriction-Fragment—Length Polymorphisms*. *New England journal of medicine*, 326(4), pp.231–235.

Domingos, M.P., Caiaffa, W.T. & Colosimo, E.A., 2008. *Mortality, TB/HIV co-infection, and treatment dropout: predictors of tuberculosis prognosis in Recife, Pernambuco State, Brazil*. *Cadernos de saude publica*, 24(4), pp.887–896.

Fanning, A. 1999. Tuberculosis: 6. Extrapulmonary disease. *Cmaj*, 160(11), pp.1597–1603.

Franco, R. a & Saag, M.S. 2013. *When to start antiretroviral therapy: as soon as possible*. *BMC medicine*, 11(1), p.147.

Garcia-Vidal, C., Salvado, M. & Salavert, M., 2010. Timing of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *The New England journal of medicine*, 362(22), pp.2137–2138; author reply 2138–2139.

Guimarães, R.M., Lobo, A.D.P., Siqueira, E.A., Franco, T., Borges, F., Cristina, S. & Melo, C. 2010. Características clínico-demográficas de pacientes hospitalizados com tuberculose no Brasil, no período de 1994 a 2004. 38(5), pp.511–517.

Hallal, R., Ravasi, G., Kuchenbecker, R., Greco, D. & Simão, M. 2010. O acesso universal ao tratamento antirretroviral no Brasil. *Revista Tempus Actas em saúde coletiva*, 4(2), pp.53–65.

Hwang, J. & Choe, P., 2013. Incidence and Risk Factors of Tuberculosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Journal of Korean*, pp.374–377.

Jamal, L.F. & Moherdau, F., 2007. Tuberculose e infecção pelo HIV no Brasil: magnitude do problema e estratégias para o controle. *Revista de Saúde Pública*, 41, pp.104–110.

Jones, B.E., Jones, Brenda E., Young, S.M.M., Antoniskis, D., Davidson, P.T., Kramer, F. & Barnes, P.F., 1993. Relationship of the Manifestations of Tuberculosis to CD4 Cell Counts in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *American Review of Respiratory Disease*, 148(5), pp.1292–1297.

Kantipong, P. , Murakami, K., Moolphate, S., Aung, M.N. & Yamada, N., 2012. Causes of mortality among tuberculosis and HIV co-infected patients in Chiang Rai, northern Thailand. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*, 4, pp.159–168.

Karim, S.S.A., Churchyard, G.J., Karim, Q.A. & Lawn, S.D., 2009. HIV infection and tuberculosis in South Africa: an urgent need to escalate the public health response. *The Lancet*, 374(9693), pp.921–933.

Camargo Jr, K.R., Coeli, C.M.. 2012. Reclink III versão 3.1.6.3160. Guia do Usuário. Disponível em <http://www.iesc.ufrj.br/reclink>. (Acessado em 01 de julho de 2015).

Kingkaew, N., Sangtong, B., Amnuaiphon, W., Jongpaibulpatana, J., Mankatittham, W., Akksilp, S., Sirinak, C., Nateniyom, S., Burapat, C., Kittikraisak, W. Monkongdee, P. & Varma, J.K., 2009. HIV-associated extrapulmonary tuberculosis in Thailand: epidemiology and risk factors for death. *International Journal of Infectious Diseases*, 13(6), pp.722–729.

Komati, S., Shaw, P., Stubbs, N., Mathibedi, M.J., Malan, L., Sangweni, P., Metcalf, J. & Hass, S., 2010. Tuberculosis Risk Factors and Mortality for HIV Infected Persons Receiving Antiretroviral Therapy in South Africa. *Aids*, 24(12), pp.1849–1855.

Kritski, A.L., Villa, T.S., Trajman, A., Lapa E.S., Medronho, J.P., Roberto, A & Ruffino-Netto, A., 2007. Two decades of research on tuberculosis in Brazil: state of the art of scientific publications. *Revista de saúde pública*, 41 Suppl 1, pp.9–14.

Lawn, S.D., Kranzer, K. & Wood, R., 2009. Antiretroviral Therapy for Control of the HIV-associated Tuberculosis Epidemic in Resource-Limited Settings. *Clinics in Chest Medicine*, 30(4), pp.685–699.

Lins, T.B. Soares, E.M., Santos, F.M.S., Mandacaru, P.M.P., Pina, T. & Araújo-Filho, J.A. 2012. Mycobacterium tuberculosis and human immunodeficiency virus coinfection in a tertiary care hospital in Midwestern Brazil. *Le infezioni in medicina: rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive*, 20(2), pp.108–116.

Lourdes, M.D., Geraldes, S., Helena, S., Vendramini, F., Wysocki, A.D., 2009. A dimensão epidemiológica da coinfeção tb / hiv. *Rev Latino-am Enfermagem*. 17(5).

Marcy, O., Laureillard, D, .Madec, Y., Chan, S., Mayaud, C., Borand, L., Prak, N., Kim, C., Lak, K.K., Hak, C., Dim, B., Sok, T., Delfraissy, J.F., Goldfeld, A.E. & Blanc, F.X., 2014. Causes and determinants of mortality in HIV-infected adults with tuberculosis: An analysis from the CAMELIA ANRS 1295-CIPRA KH001 randomized trial. *Clinical Infectious Diseases*, 59(3), pp.435–445.

Marks, D.J.B., Dheda, K., Dawson, R., Ainslie, G. & Miller, R.F., 2009. Adverse events to antituberculosis therapy: influence of HIV and antiretroviral drugs. *International journal of STD & AIDS*, 20(5), pp.339–345.

Millet, J.P., Orcau, A., Rius, C., Casals, M., De Olalla, P.G., Moreno, A., Nelson, J.L. & Caylà, J., 2011. Predictors of death among patients who completed tuberculosis treatment: A Population-Based cohort study. *PLoS ONE*, 6(9), pp.4–11.

Moore, D.M., Yiannoutsos, C.T., Musick, B.S., Tappero, J., Degerman, R., Campbell, J., Were, W., Kaharuza, F., Alexander, L.N.& Downing, R., 2011. Determinants of early and late mortality among HIV-infected individuals receiving home-based antiretroviral therapy in rural Uganda. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 58(3), p.289.

Nahid, P., Gonzalez, L.C., Rudoy, I.D.J., Bouke C., Unger, A., Kawamura, L.M.O., Dennis, H., Hopewell, P.C. & Daley, C.L., 2007. Treatment Outcomes of

Patients with HIV and Tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 175(11), pp.1199–1206.

Naidoo, K., Yende-Zuma, N., Padayatchi, N., Naidoo, K., Jithoo, N., Nair, G., Bamber, S., Gengiah, S., El-Sadr, W.M., Friedland, G., Karim, S.A., 2012. The immune reconstitution inflammatory syndrome after Antiretroviral Therapy Initiation in Patients with Tuberculosis: Findings from the SAPiT Trial. *Annals of Internal Medicine*, 157(5), pp.313–324.

De Oliveira, G.P; Pinheiro, R.S; Coeli, C.M; Barreira, D & Codenotti, S.B. 2012. Mortality information system for identifying underreported cases of tuberculosis in Brazil. *Revista brasileira de epidemiologia = Brazilian journal of epidemiology*, 15(3), pp.468–77.

Orofino, R.D.L., Brasil, P.E.A.,Trajman, A., Schmaltz, C.A.S., Dalcolmo, M. & Rolla, V.C., 2012. Preditores dos desfechos do tratamento da tuberculose . *Jornal Brasileiro de Pneumologia* , 38 , pp.88–97.

Pablos-Mendez, A., Sterling, T.R. & Frieden, T.R., 1996. The relationship between delayed or incomplete treatment and all-cause mortality in patients with tuberculosis. *JAMA*, 276(15), pp.1223–1228.

Pelaquin, M.H.H., Silva, R.S. e & Ribeiro, S.A., 2007. Fatores associados ao óbito por tuberculose na zona leste da cidade de São Paulo, 2001. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* , 33 , pp.311–317.

Pestana, E., Telo, L., Gomes, M.J. & Amaral-Marques, R., 1993. Extrapulmonary tuberculosis. *Acta medica portuguesa*, 6(5), pp.175–180.

Peter, T., Badrichani, A., Wu, E., Freeman, R., Ncube, B., Ariki, F., Daily, J., Shimada, Y.& Murtagh, M. 2008. Challenges in implementing CD4 testing in resource-limited settings. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 74B(S1), pp.S123–S130.

Pires, J., Rosilene, R., Gadelha, M., Herzer, T.L., Peres, D.A., Jesus, M., Leitão, S., Façanha, M.C., Holanda, C.N., Girão, E.S. & Oliveira, M.C.N. 2012. Características clínico-epidemiológicas de pacientes com coinfeção HIV / tuberculose acompanhados nos serviços de referência para HIV / AIDS em Fortaleza , Ceará , entre 2004 e 2008. *Cad Saúde Colet.* 20(2): 244-9.

Santos, S. & Beck, S.T., 2009. *A coinfeção tuberculose e HIV: um importante desafio - Artigo de revisão.* *Revista brasileira de análises clínicas*, 41(3), pp.209–215.

Saraceni, V., King, B.S., Cavalcante, S.C., Golub, J.E., Lauria, L.M., Moulton, L.H., Chaisson, R.E., Durovni, B., 2008. Tuberculosis as primary cause of death among AIDS cases in Rio de Janeiro, Brazil. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 12(7), pp.769–772.

Schmaltz, C.A.S., Sant'Anna, F.M., Neves, S.C., Velasque, L.S., Lourenço, M.C., Morgado, M.G.et al. 2009. *Influence of HIV infection on mortality in a cohort of patients treated for tuberculosis in the context of wide access to HAART, in Rio de Janeiro, Brazil.* *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 52(5), pp.623–628.

Sterling, T.R., Zhao, Z., Khan, A., Chaisson, R.E., Schluger, N., Mangura, B., Weiner, M., Vernon, A., 2006. Mortality in a large tuberculosis treatment trial: modifiable and non-modifiable risk factors. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 10(5), pp.542–549.

Straetemans M., Glaziou P., Bierrenbach A.L., Sismanidis C., Van Der Werf, M.J., 2011. Assessing Tuberculosis Case Fatality Ratio: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 6(6): e20755.

Tabarsi, P., Chitsaz, E., Moradi, A., Baghaei, P., Farnia, P., Marjani, M., Shamaei, M., Amiri, M., Nikaein, S., Mansouri, D., 2012. Treatment outcome, mortality and their predictors among HIV-associated tuberculosis patients. *International journal of STD & AIDS*, 23(9), pp.e1–e4.

TEMPRANO ANRS 12136 STUDY GROUP et al. 2015. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *The New England journal of medicine*. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1507198>> (acesso em 31 de agosto de 2015).

Thorn, P., 2008. La tuberculosis: información y consejos para vencer la enfermedad. StopTB Partnership. Disponível em: <http://www.stoptb.org/assets/documents/resources/publications/acsm/TB%20TIPS%20SPN%20WEB.pdf> (Acesso em 05 de julho de 2015).

Vijay, S., Kumar, P., Chauhan, L.S., Narayan R.S.V., Vaidyanathan, P. 2011. Treatment Outcome and Mortality at One and Half Year Follow-Up of HIV Infected TB Patients Under TB Control Programme in a District of South India. *PloS one*, 6(7), p.e21008.

WHO. World Health Organization. 2013. *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a Public Health Approach*. Geneva: World Health Organization.

WHO. World Health Organization. 2014. *Global tuberculosis report 2014*. Geneva: World Health Organization.

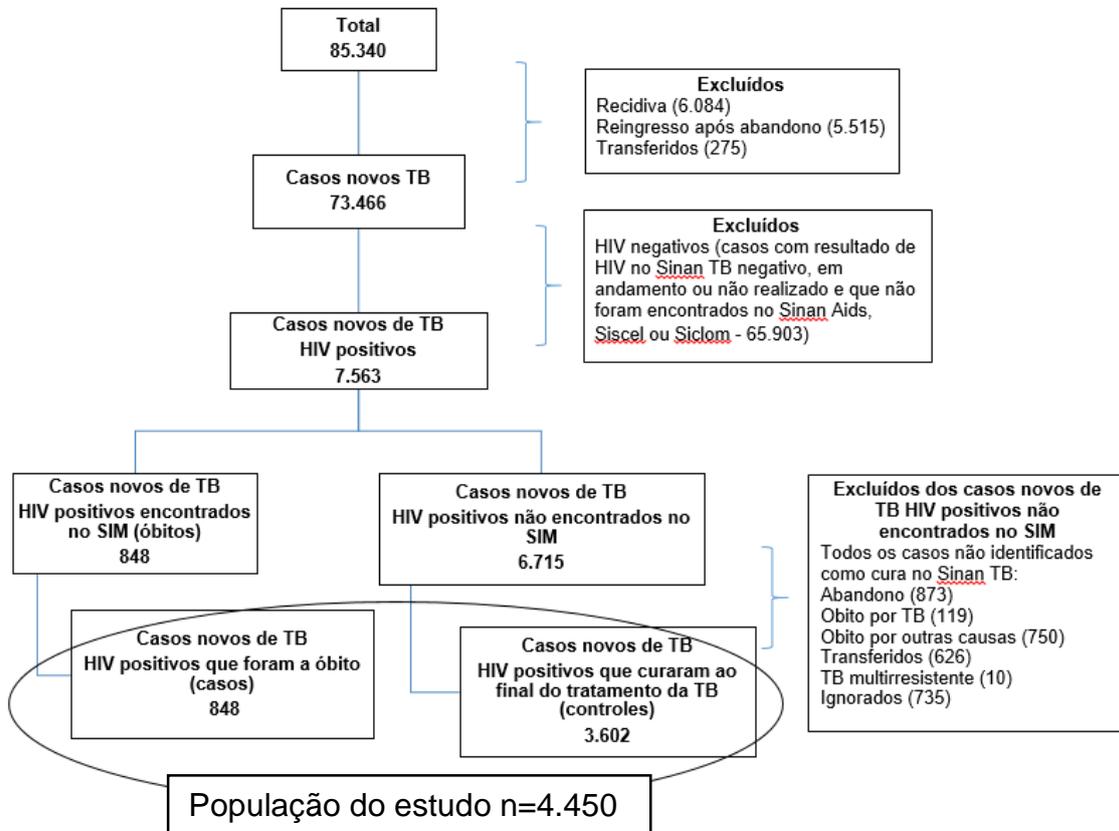
WHO. World Health Organization. 2011. *Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resourceconstrained settings*. Department of HIV/Aids, Stop TB Department. Geneva: World Health Organization.

Yee, D., Valiquette, C., Pelletier, M., Parisien, I., Rocher, I., Menzies, D., 2003. Incidence of Serious Side Effects from First-Line Antituberculosis Drugs among Patients Treated for Active Tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167(11), pp.1472–1477.

Agradecimentos: Ao Programa Nacional de Controle da Tuberculose e ao Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde pela cessão dos dados para análise.

Conflito de interesses: Os autores referem não haver conflito de interesse.

Figura 1- Algoritmo de inclusão na população de estudo.



Fonte: Bases de dados do MS- Sinan TB e Aids, Siscel, Siclom e SIM

Figura 2- Representação do relacionamento dos bancos de dados do estudo.

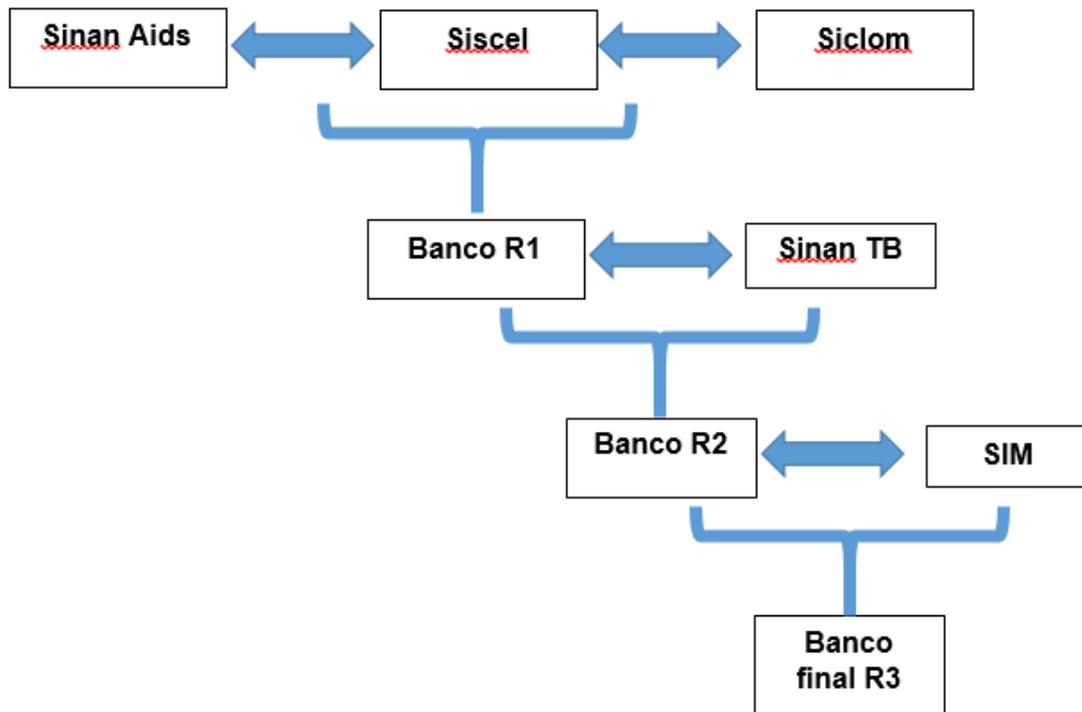


Tabela 1: Distribuição das características sociodemográficas entre os casos (óbitos com coinfeção TB-HIV) e dos controles (coinfeção TB-HIV com cura da TB) no Brasil, 2011.

| Variáveis | Preenchimento | Total | Casos | | Controles | | IC95% | Valor de p ¹ |
|------------------------------|---------------|-------|-------|-----|-----------|-------|-------|-------------------------|
| | | | 848 | | 3.602 | | | |
| | % | N | % | N | % | N | % | |
| Sexo | 100 | 4.450 | | | | | | |
| Masculino | | | 70,8 | 578 | 68,2 | 2.575 | 71,5 | 0,73 – 1,00 |
| Feminino* | | | 29,1 | 270 | 31,8 | 1.027 | 28,5 | |
| Idade (anos) | 97 | 4.305 | | | | | | |
| 0-14* | | | 1,6 | 7 | 0,8 | 60 | 1,7 | 0,000 |
| 15-49 | | | 83 | 656 | 79,5 | 2.917 | 83,8 | |
| 50 ou mais | | | 15,4 | 162 | 19,7 | 503 | 14,5 | |
| Raça/cor | 93 | 4.141 | | | | | | |
| Branco* | | | 44,8 | 311 | 40,3 | 1.544 | 45,8 | 0,005 |
| Não branco | | | 55,2 | 461 | 59,7 | 1.825 | 54,2 | |
| Educação (anos) | 57 | 2.521 | | | | | | |
| Nenhuma | | | 4,3 | 24 | 5,2 | 84 | 4,1 | 0,000 |
| 1-4 | | | 17,8 | 106 | 22,9 | 342 | 16,6 | |
| 5-8 | | | 46,3 | 213 | 46,1 | 954 | 46,3 | |
| 9-11 | | | 21,8 | 96 | 20,8 | 453 | 22 | |
| 12 ou mais* | | | 9,8 | 23 | 5 | 226 | 11 | |
| Privados de liberdade | 97 | 4.316 | | | | | | |
| Sim | | | 7,3 | 44 | 5,4 | 271 | 7,7 | 0,49 – 0,95 |
| Não* | | | 92,7 | 765 | 94,6 | 3.236 | 92,3 | |

*1-Teste do qui-quadrado de Pearson * Referência*

Tabela 2: Distribuição das características clínicas entre os casos (óbitos com coinfeção TB-HIV) e os controles (coinfeção TB-HIV com cura da TB) no Brasil, 2011.

| Variáveis | Preenchimento | Total | Casos | | Controles | | IC95% | Valor de p ¹ |
|---|---------------|-------|-------|-----|-----------|-------|-------|-------------------------|
| | | | 848 | | 3.602 | | | |
| | % | N | % | N | % | N | % | |
| Diabetes | 91 | 4.033 | | | | | | |
| Sim | | | 3 | 21 | 2,8 | 102 | 3,1 | 0,56 – 1,45 |
| Não* | | | 97 | 728 | 97,2 | 3.182 | 96,9 | 0,664 |
| Uso de álcool | 91 | 4.029 | | | | | | |
| Sim | | | 16,2 | 164 | 22,1 | 490 | 14,9 | 1,33 – 1,98 |
| Não* | | | 83,8 | 576 | 77,8 | 2.799 | 85,1 | 0,000 |
| LT-CD4⁺2 | 100 | 4.450 | | | | | | |
| Realizado | | | 74,7 | 506 | 59,67 | 2.820 | 78,3 | 0,35 – 0,49 |
| Não realizado* | | | 25,3 | 342 | 40,33 | 782 | 21,7 | 0,000 |
| LT-CD4⁺2 (cel/mm³) | 75 | 3.326 | | | | | | |
| >500* | | | 26,3 | 22 | 4,3 | 853 | 30,2 | 0,000 |
| 500-350 | | | 18,5 | 34 | 6,7 | 581 | 20,6 | 1,31 – 3,92 |
| 349-200 | | | 21,6 | 52 | 10,3 | 667 | 23,6 | 1,82 – 5,03 |
| <200 | | | 33,6 | 398 | 78,7 | 719 | 25,6 | 13,8 – 33,3 |
| Terapia antirretroviral | 100 | 4.450 | | | | | | |
| Sim | | | 56 | 324 | 38,2 | 2.166 | 60,1 | 0,35 – 0,48 |
| Não* | | | 44 | 524 | 61,8 | 1.436 | 39,9 | 0,000 |
| Forma clínica da TB | 100 | 4.450 | | | | | | |
| Pulmonar* | | | 65,3 | 549 | 64,7 | 2.356 | 65,4 | 0,000 |

| | | | | | | | | | |
|-----------------------------|-----------|--------------|------|-----|------|-------|------|-------------|--------------|
| Extrapulmonar | | | 24,5 | 178 | 21 | 912 | 25,3 | 0,70 – 1,01 | |
| Pulmonar e extrapulmonar | | | 10,2 | 121 | 14,3 | 334 | 9,3 | 1,24 – 1,95 | |
| TDO³ | 83 | 3.684 | | | | | | | |
| Sim | | | 44,5 | 245 | 37,3 | 1.395 | 46,1 | 0,58 – 0,83 | 0,000 |
| Não* | | | 55,5 | 412 | 62,7 | 1.632 | 53,9 | | |

1-Teste do qui-quadrado de Pearson

2-LT-CD4+= *Linfócitos T CD4 positivos*

3-TDO= *tratamento diretamente observado*

* *Referência*

Tabela 3: Fatores associados ao óbito em pacientes com coinfeção tuberculose e HIV no Brasil, 2011.

| Variáveis | OR ¹ bruto | | | OR ajustado | | |
|--------------------------------|-----------------------|-----------|---------|-------------|-----------|--------------|
| | OR | IC95% | p-valor | OR | IC95% | Valor de p |
| Sexo | | | | | | |
| Masculino | 0,85 | 0,72-1,00 | 0,055 | 0,83 | 0,67-1,04 | 0,111 |
| Feminino* | | | | | | |
| Idade (anos) | | | | | | |
| 0-14* | | | | | | |
| 15-49 | 1,92 | 0,87-4,23 | 0,102 | 1,62 | 0,67-3,90 | 0,276 |
| 50 ou mais | 2,76 | 1,23-6,15 | 0,013 | 2,48 | 1,01-6,08 | 0,047 |
| Raça/cor | | | | | | |
| Não branco | 1,25 | 1,06-1,47 | 0,05 | 1,04 | 0,85-1,28 | 0,654 |
| Branco* | | | | | | |
| Privados de liberdade | | | | | | |
| Sim | 0,68 | 0,49-0,95 | 0,025 | 0,93 | 0,61-1,40 | 0,740 |
| Não* | | | | | | |
| Uso de álcool | | | | | | |
| Sim | 1,62 | 1,33-1,98 | 0,000 | 1,84 | 1,45-2,34 | 0,000 |
| Não* | | | | | | |
| LT-CD4⁺2 | | | | | | |
| Realizado | 0,41 | 0,35-0,48 | 0,000 | 0,68 | 0,53-0,86 | 0,002 |
| Não realizado* | | | | | | |
| Terapia antirretroviral | | | | | | |
| Sim | 0,40 | 0,35-0,47 | 0,000 | 0,50 | 0,39-0,63 | 0,000 |
| Não* | | | | | | |

| Forma clínica da TB | | | | | | |
|----------------------------|------|-----------|-------|------|-----------|--------------|
| Pulmonar* | | | | | | |
| Extrapulmonar | 0,83 | 0,69-1,00 | 0,061 | 1,02 | 0,79-1,30 | 0,865 |
| Pulmonar e extrapulmonar | 1,55 | 1,23-1,95 | 0,000 | 1,85 | 1,36-2,52 | 0,000 |
| TDO³ | | | | | | |
| Sim | 0,69 | 0,58-0,82 | 0,000 | 0,69 | 0,56-0,84 | 0,000 |
| Não* | | | | | | |

Análise multivariada por regressão logística não condicional. N=2961 (66,5%)

1- OR= *Odds Ratio*

2- *LT-CD4+*= *Linfócitos T CD4 positivos*

3- *TDO*= *tratamento diretamente observado*

* *Referência*

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em uma etapa inicial, antes da análise dos dados, foi necessário qualificar as informações contidas no Sinan TB por meio do relacionamento dos bancos de dados da vigilância do HIV, o Sinan Aids, Siscel e Siclom. Para verificação dos óbitos foi realizado também o *linkage* com o SIM. Como não existe um banco de dados único no país, individualizado no paciente, ou pelo menos a existência de uma variável comum entre os bancos, há necessidade de se realizar esse tipo relacionamento na tentativa de qualificar as informações e também de encontrar outras informações importantes existentes em diferentes bancos.

Na população do estudo a maioria eram homens, adultos jovens e não brancos e apresentavam entre 5 a 8 anos de estudo, seguindo as epidemias de HIV e tuberculose do país. Mais da metade teve acesso à realização do LT-CD4+, embora com o diagnóstico do HIV ainda tardio (LT-CD4+<200 cel/mm³). Um pouco mais que a metade estava em tratamento antirretroviral e a apresentação clínica mais frequente foi a TB pulmonar e uma proporção importante faz uso de álcool.

Quando avaliados o perfil dos óbitos identificados no ano de 2011, o sexo masculino manteve-se predominante, assim como a faixa etária de adultos jovens, não brancos com 5 a 8 anos de estudo. Uma parcela importante era etilista, maior do que aqueles que curaram ao tratamento da TB, e com quadro clínico de TB pulmonar, com imunodepressão avançada não fazendo uso de antirretrovirais.

Apesar de suas limitações, o presente estudo conseguiu identificar alguns fatores associados ao óbito na coinfeção TB-HIV do Brasil no ano de 2011. Os resultados descrevem uma situação de alerta e que apesar dos avanços na estruturação da assistência à saúde no país, o acesso a um seguimento da coinfeção TB-HIV integral ainda é limitado, o que favorece a alta mortalidade nessa população. Aspectos como diagnóstico tardio da infecção pelo HIV associado às apresentações clínicas graves como a TB disseminada, o não início de TARV e a não realização do TDO influenciam fortemente no óbito dessa população. Há necessidade de revisão das estratégias nacionais, com maior integração entre os programas de TB e

HIV/Aids, matriciamento da assistência de tal modo que profissionais capacitados façam o diagnóstico oportuno da tuberculose e do HIV, além do início em tempo adequado do tratamento antirretroviral.

Como os dados utilizados são de 2011, futuros estudos com dados mais atualizados e com a incorporação de outras variáveis, como o uso de drogas ilícitas, população em situação de rua, da oportunidade do diagnóstico da TB e do início da terapia antirretroviral se fazem necessárias para um melhor entendimento dos fatores associados ao óbito nesse grupo de pacientes. Ainda são os grandes desafios nacionais para reversão do cenário atual para óbito na coinfeção TB-HIV, esse estudo pode auxiliar na tomada de decisão sobre políticas públicas para melhoria do cuidado à pessoa com coinfeção TB-HIV no Brasil.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdool Karim, S.S., Naidoo, K., Grobler, A., Padayatchi, N., Baxter, C., Gray, A. L., Gengiah, T., Gengiah, S., Naidoo, A., Jithoo, N., Nair, G., El-Sadr, W.M. & Friedland, G.. 2011. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *Nejm*, 365(16), pp.1492–501.
- Ajayi, A.O., Ajayi, E.A, Fasakin, K.A. 2009. CD4+ T-Lymphocytes cell counts in adults with human immunodeficiency virus infection at the medical department of a tertiary health institution in Nigeria. *Annals of African Medicine*: 8(4):257-260.
- Albuquerque, M.D.F.M, Ximenes, R.A.A., Lucena-Silva N., Souza W.V., Dantas A.T., Dantas, M.S. et al. De et al., 2001. Fatores prognósticos para o desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar em Recife, Pernambuco, Brasil. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 9(6), pp.368–374.
- Alvarez-Uria, G., Naik, P.K., Pakam, R. & Midde, M. 2013. Factors associated with attrition, mortality, and loss to follow up after antiretroviral therapy initiation: Data from an HIV cohort study in India. *Global Health Action*, 6(1), pp.1–8.
- Antonucci, G., Girardi, E, Raviglione, M.C., Ai, E. 1995. Risk factors for tuberculosis in hiv-Infected persons: A prospective cohort study. *JAMA*, 274(2), pp.143–148.
- Barnes, P.F., Lekey, D.L. & Burman, W.J. 2002. Tuberculosis in patients with HIV infection. *Infectious Disease Clinics of North American*, 16, pp.107–126.
- Barreira, D. & Grangeiro, A., 2007. Avaliação das estratégias de controle da tuberculose no Brasil. *Revista saúde pública*, 41, pp.4–8.
- Bartholomay, P., De Oliveira, G.P., Pinheiro, R.S. & Vasconcelos, A.M.N. 2014. Melhoria da qualidade das informações sobre tuberculose a partir do relacionamento entre bases de dados. *Cad. Saúde Pública*, 30(11), pp.2459–2469.
- Bauer, A.L., Hogue, I. B., Marino, S., Kirschner, D. 2008. The effects of HIV-1 infection on latent tuberculosis. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 3(07), pp.229–266.
- Blanc, F.-X., Sok, T., Laureillard, D., Borand, L., Rekacewicz, C., Nerrienet, E., Madec, Y., Marcy, O., Chan, S. & Prak, N. 2011. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 365(16), pp.1471–1481.

Blumberg, H. M. et al. 2003 American Thoracic Society. Centers for Disease Control and Prevention. Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, New York, v. 167, n. 4, p. 603-662,.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2005. Guia de Vigilância Epidemiológica. Série A. Normas e Manuais Técnicos. 816p.

Brasil. Ministério da Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. 2007. Tuberculose Multirresistente - Guia de Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância Epidemiológica. 1ª Edição. Rio de Janeiro. 94p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. 2008a. Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias. Série A. Normas e Manuais Técnicos. 436p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. 2008b. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV. Série Manuais nº2. 244p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 2010. Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV 2008. Critérios para Início do Tratamento Antirretroviral. Suplemento II. 28p

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. 2011a. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Série A: manuais e normas técnicas. 1ª edição; 284p

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. 2011b. Tratamento Diretamente Observado (TDO) da Tuberculose na Atenção Básica. Protocolo de enfermagem. Brasília. Série F: Comunicação e Educação em Saúde. 1ª edição; 172 p.

Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. 2012. Boletim Epidemiológico: Especial Tuberculose no Brasil, realidades e perspectivas. Disponível em: (Acessado em 22 de março de 2015).

Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. 2013a. Boletim Epidemiológico. Tuberculose: alinhada com o social, afinada com a tecnologia. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/06/boletim2-2013-tb-web.pdf>. (Acessado em 22 de março de 2015).

Brasil. Ministério da Saúde. 2013b. Portaria No 1.498, de 19 de julho de 2013. Redefine o Calendário Nacional de Vacinação, o Calendário Nacional de Vacinaçãodos Povos Indígenas e as Campanhas Nacionais de Vacinação em todo o território nacional. Diário Oficial da União Disponível em: <www.in.gov.br> (Acessado em 22 de março de 2015).

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2013c. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. 220p. Disponível em: <www.aids.gov.br> (Acessado em 22 de março de 2015)

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. 2013d. Recomendações para o Manejo da co-infecção TB-HIV em Serviços de Atenção Especializada a pessoas vivendo com HIV/Aids. Brasília. 1ª edição; 28p.

Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. 2013e. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Normatiza a Ética em Pesquisa em Seres Humanos Lei Federal nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>> (Acessado em 17 de julho de 2015).

Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 2014a. 5 Passos para a implementação do Manejo da Infecção pelo HIV na Atenção Básica. Guia para Gestores. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/55883/coordenadores_pdf_46953.pdf (Acessado em 04 de julho de 2015).

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 2014b. Boletim epidemiológico HIV.Aids. Boletim AIDS 2014. Ano III-nº1 - 27ª à 52ª semanas epidemiológicas- julho a dezembro de 2013. Ano III-nº1- 01ª à 26ª semanas epidemiológicas- janeiro a junho de 2014. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/56677/boletim_2014_final_pdf_15565.pdf (Acessado em 05 de julho de 2015).

Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. 2014c. Boletim Epidemiológico: O controle da tuberculose no Brasil: avanços, inovações e desafios. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/29/BE-2014-45--2--tb.pdf> (Acessado em 22 de março de 2015).

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2014d. Guia de vigilância em Saúde. 812p Disponível em:<www.saude.gov.br/bvs> (Acessado em 22 de março de 2015),

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Programa Nacional de Controle da tuberculose. 2014e. Nota informativa N°9 de 2014. CGPNCT/DEVEP/SVS/MS. Recomendações sobre o diagnóstico da tuberculose por meio do teste rápido molecular para a tuberculose. 6p. Disponível em:<www.saude.gov.br/tuberculose> (Acessado em 22 de março de 2015).

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose 2014f. Panorama da tuberculose no Brasil Indicadores epidemiológicos e operacionais. Brasília; 92p.

Brasil. Ministério da Saúde. 2014g. Portaria N° 1.271, de 6 de junho de 2014. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde públicos e privados. Diário Oficial da União N° 108, de 09 de junho de 2014. Seção 1. Disponível em: <www.in.gov.br> (Acessado em 22 de março de 2015).

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Coordenação Geral de Informações e Análise Epidemiológica. 2014h. Sistema de Informações de Mortalidade (SIM). Disponível em: Sistema de Informações de Mortalidade (SIM). Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/declaracao_de_obito_final.pdf> (Acessado em 17 de março de 2015)

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. 2014i. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Disponível em: <www.saude.gov.br/sinan> (Acessado em 17 de março de 2015)

Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. 2015. Boletim Epidemiológico: Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. Disponível em: <<http://u.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/27/2015-007--->>

BE-Tuberculose---para-substitui---o-no-site.pdf> (Acessado em 22 de março de 2015).

Burril, J., Williams, C.J., Bain, G., Conder, G., Hine, A.L. & Misra, R.R., 2007. Tuberculosis: a radiologic review. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America.* , pp.1255–73.

Camargo Junior, K.R., & Coeli, C.M. 2000. Reclink: an application for database linkage implementing the probabilistic record linkage method. *Cad Saude Publica*, Apr-Jun 16(2), 439-47.

Caminero, J.A. 2003. *Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas*. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER). Paris, França.

Canaday, D.H. ,Wu, M., Lu, S., Aung, H., Peters, P., Baseke, J., Mackay, W., Mayanja-Kizza, H.& Toossi, Zahra. 2009. Induction of HIV type 1 expression correlates with T cell responsiveness to mycobacteria in patients coinfecting with HIV type 1 and Mycobacterium tuberculosis. *AIDS research and human retroviruses*, 25(2), pp.213–216.

Caylà, J.A., Rodrigo, T., Ruiz-Manzano, J., Caminero, J.A., Vidal, R., García, J.M., Blanquer, R. & Casals, M. 2009. Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respiratory research*, 10(1), p.121.

Charisson, R. & Martinson, N., 2008. Tuberculosis en Africa - Combating an HIV-Driven Crisis. *The New England journal of medicine*New england journal, pp.1089–1092.

Cheade, M.D.F.M. Siqueira, P.H., Sá, R.G. & Honer, M.R. 2009. Characterization of tuberculosis among HIV/AIDS patients at a referral center in Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 42(2), pp.119–125.

Coimbra, I., Maruza, M., Militão-Albuquerque, M.D.F.P., Moura, L.V., Diniz, G.T.N., Miranda-Filho, D.D.B., Lacerda, H.R., Rodrigues, L.C., Ximenes, R.D.A. 2012. Associated factors for treatment delay in pulmonary tuberculosis in HIV-infected individuals: a nested case-control study. *BMC Infectious Diseases*, 12, p.208.

Comstock, G.W., Livesay, V.T. & Woolpert, S.F., 1974. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *American journal of epidemiology*, 99(2), pp.131–138.

Conigliaro, J., Gordon, A.J., McGinnis, K.A., Rabeneck, L. & Justice, A.C. 2003. How harmful is hazardous alcohol use and abuse in HIV infection: do health care providers know who is at risk. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999), 33(4), pp.521–525.

Corbett, E.L., Watt CJ, Walke, N., Maher, D., Williams, B.G., Raviglione, M.C. et al. 2003. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of internal medicine*, 163(9), pp.1009–1021.

Cortes, C.P., Cortes, Claudia P., Wehbe, F.H, McGowan, C.C., Shepherd, B.E., Duda, S.N., Jenkins, C., Gonzalez, E., Carriquiry, G., Schechter, M., Padgett, D., Cesar, C., Madero, J.S., Pape, J.W., Masys, D.R., Sterling, T.R., Cortes, C.P., Wolff, M., Arancibia, J.M., Saavedra, F., Salinas, C., Gonzalez, E., Carriquiry, G., Mayer, E., Condorhuaman, P., Gotuzzo, E., Schechter, M., Tuboi, S.H., Padgett, D., Cesar, C., Fink, V., Sued, O., Cahn, P., Crabtree, B., Madero, J.S., Bacon, M., Williams, C., Wehbe, F.H. & Sterling, T.R. 2013. Duration of Anti-Tuberculosis Therapy and Timing of Antiretroviral Therapy Initiation: Association with Mortality in HIV-Related Tuberculosis. *PLoS ONE*, 8(9), pp.1–8.

Cosivi, O., Grange, J M; Daborn, C J., Raviglione, M C., Fujikura, T., Cousins, D., Robinson, R A., Huchzermeyer, H F., de Kantor, I.& Meslin, F X . 1998. Zoonotic tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in developing countries. *Emerging Infectious Diseases*, 4(1), pp.59–70.

Daley, C.L., Small, P.M., Schechter, G.F., Schoolnik, G.K., McAdam, R.A., Jacobs, W.R.J. et al. 1992. An Outbreak of Tuberculosis with Accelerated Progression among Persons Infected with the Human Immunodeficiency Virus: An Analysis Using Restriction-Fragment—Length Polymorphisms. *New England journal of medicine*, 326(4), pp.231–235.

Domingos, M.P., Caiaffa, W.T. & Colosimo, E.A., 2008. Mortality, TB/HIV co-infection, and treatment dropout: predictors of tuberculosis prognosis in Recife, Pernambuco State, Brazil. *Cadernos de saude publica*, 24(4), pp.887–896.

Dye, C., Scheele, S., Dolin, P., Pathania, V & Raviglione, M C et al., 1999. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA*, 282(7), pp.677–686.

Evans, C.A., 2011. GeneXpert--a game-changer for tuberculosis control? *PLoS medicine*, 8(7), p.e1001064.

Farga, V. & Caminero J. 2011. Tuberculosis. *Rev Med Chile*, pp.681–682.

Façanha, M.C., 2006. Tuberculose: subnotificação de casos que evoluíram para óbito em fortaleza-CE. *Rev Bras Epidemiol*; 32(6):553-8.

Fanning, A. 1999. Tuberculosis: 6. Extrapulmonary disease. *Cmaj*, 160(11), pp.1597–1603.

Ferreira et al, 2005. Abandono do tratamento da tuberculose pulmonar em Cuiabá - MT- Brasil. *J Bras Pneumologia*, 31(5), pp.427–435.

Fiuzza de Melo FA, A.J., 1993. Transmissão e imunopatogenia da Tuberculose. *In Jornal de Pneumologia São Paulo*, 19(1): 19-24.

Franco, R. a & Saag, M.S. 2013. When to start antiretroviral therapy: as soon as possible. *BMC medicine*, 11(1), p.147.

Garcia-Vidal, C., Salvado, M. & Salavert, M., 2010. Timing of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *The New England journal of medicine*, 362(22), pp.2137–2138; author reply 2138–2139.

Geldmacher, C., Ngwenyama, N., Schuetz, A., Petrovas, C., Reither, K., Heeregrave, E.J., Casazza, J.P., Ambrozak, David R., Louder, M., Ampofo, W., Pollakis, G., Hill, B., Sanga, E., Saathoff, E., Maboko, L., Roederer, M., Paxton, W., Hoelscher, M. & Koup, R. 2010. Preferential infection and depletion of Mycobacterium tuberculosis-specific CD4 T cells after HIV-1 infection. *The Journal of experimental medicine*, 207(13), pp.2869–2881.

Guimarães, R.M., Lobo, A.D.P., Siqueira, E.A., Franco, T., Borges, F., Cristina, S. & Melo, C. 2010. Características clínico-demográficas de pacientes hospitalizados com tuberculose no Brasil, no período de 1994 a 2004. *J Bras Pneumol*. 38(5), pp.511–517.

Hallal, R., Ravasi, G., Kuchenbecker, R., Greco, D. & Simão, M. 2010. O acesso universal ao tratamento antirretroviral no Brasil. *Revista Tempus Actas em saúde coletiva*, 4(2), pp.53–65.

Harries, A.; Maher, D.; Graham, S., 2004. TB/HIV- A clinical manual., World Health Organization. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/who_hm_tb_2004.330.pdf\nhttp://www.who.int/tb/publications/who_hm_tb_2004_329/en/> (Acessado e 22 de março de 2015).

Hijjar, M.A., Gerhardt, G., Teixeira, G.M., Procópio, M.J. 2007. Retrospecto do controle da tuberculose no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 41, pp.50–57.

Hwang, J. & Choe, P., 2013. Incidence and Risk Factors of Tuberculosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Journal of Korean*, pp.374–377.

Jamal, L.F. & Moherdai, F., 2007. Tuberculose e infecção pelo HIV no Brasil: magnitude do problema e estratégias para o controle. *Revista de Saúde Pública*, 41, pp.104–110.

Jones, B.E., Jones, Brenda E., Young, S.M.M., Antoniskis, D., Davidson, P.T., Kramer, F. & Barnes, P.F., 1993. Relationship of the Manifestations of Tuberculosis to CD4 Cell Counts in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *American Review of Respiratory Disease*, 148(5), pp.1292–1297.

Kantipong, P. , Murakami, K., Moolphate, S., Aung, M.N. & Yamada, N., 2012. Causes of mortality among tuberculosis and HIV co-infected patients in Chiang Rai, northern Thailand. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*, 4, pp.159–168

Karim, S.S.A., Churchyard, G.J., Karim, Q.A. & Lawn, S.D., 2009. HIV infection and tuberculosis in South Africa: an urgent need to escalate the public health response. *The Lancet*, 374(9693), pp.921–933.

Kenneth Rochel de Camargo Jr; Claudia Medina Coeli, 2012. Guia do Usuário: *OpenRecLink*. p.55p. Disponível em: <<http://download2.polytechnic.edu.na/pub4/sourceforge/r/re/reclink/guiausuario.pdf>> (Acessado em 17 de março de 2015).

Kingkaew, N., Sangtong, B., Amnuaiphon, W., Jongpaibulpatana, J., Mankatittham, W., Akksilp, S., Sirinak, C., Nateniyom, S., Burapat, C., Kittikraisak, W. Monkongdee, P. & Varma, J.K., 2009. HIV-associated extrapulmonary tuberculosis in Thailand: epidemiology and risk factors for death. *International Journal of Infectious Diseases*, 13(6), pp.722–729.

Komati, S. et al., 2010. Tuberculosis Risk Factors and Mortality for HIV Infected Persons Receiving Antiretroviral Therapy in South Africa. *Aids*, 24(12), pp.1849–1855.

Kritski, A.L., Villa, T.S., Trajman, A., Lapa E.S., Medronho, J.P., Roberto, A & Ruffino-Netto, A., 2007. Two decades of research on tuberculosis in Brazil: state of the art of scientific publications. *Revista de saúde pública*, 41 Suppl 1, pp.9–14.

Liang, Q -L., Shi, H.-Z., Wang, K., Qin, S.-M., Qin, X.-J. 2008. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: A meta-analysis. *Respiratory Medicine*, 102(5), pp.744–754.

Lins, T.B. Soares, E.M., Santos, F.M.S., Mandacaru, P.M.P., Pina, T. & Araújo-Filho, J.A. 2012. Mycobacterium tuberculosis and human immunodeficiency virus coinfection in a tertiary care hospital in Midwestern Brazil. *Le infezioni in medicina: rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive*, 20(2), pp.108–116.

Lourdes, M.D., Geraldes, S., Helena, S., Vendramini, F., Wysocki, A.D., 2009. A dimensão epidemiológica da coinfeção tb / hiv. *Rev Latino-am Enfermagem*. 17(5).

Mandell, G.L., Bennett, J.B. & Dolin, R. 2010 *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th Edition. *Ed Elsevier Saunders*. 4.320p.

Marcy, O., Laureillard, D, .Madec, Y., Chan, S., Mayaud, C., Borand, L., Prak, N., Kim, C., Lak, K.K., Hak, C., Dim, B., Sok, T., Delfraissy, J.F., Goldfeld, A.E. & Blanc, F.X., 2014. Causes and determinants of mortality in HIV-infected adults with tuberculosis: An analysis from the CAMELIA ANRS 1295-CIPRA KH001 randomized trial. *Clinical Infectious Diseases*, 59(3), pp.435–445.

Marks, D.J.B., Dheda, K., Dawson, R., Ainslie, G. & Miller, R.F., 2009. Adverse events to antituberculosis therapy: influence of HIV and antiretroviral drugs. *International journal of STD & AIDS*, 20(5), pp.339–345.

Millet, J.P., Orcau, A., Rius, C., Casals, M., De Olalla, P.G., Moreno, A., Nelson, J.L. & Caylà, J., 2011. Predictors of death among patients who completed tuberculosis treatment: A Population-Based cohort study. *PLoS ONE*, 6(9), pp.4–11.

Moore, D.M., Yiannoutsos, C.T., Musick, B.S., Tappero, J., Degerman, R., Campbell, J., Were, W., Kaharuza, F., Alexander, L.N.& Downing, R., 2011. Determinants of early and late mortality among HIV-infected individuals receiving home-based antiretroviral therapy in rural Uganda. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 58(3), p.289.

Mugusi, F.M., Mehta, S., Villamor, E., Urassa, W., Saathoff, E., Bosch, R.J., Fawzi, W. 2009. Factors associated with mortality in HIV-infected and uninfected patients with pulmonary tuberculosis. *BMC public health*, 9, p.409.

Nahid, P., Gonzalez, L.C., Rudoy, I.D.J., Bouke C., Unger, A., Kawamura, L.M.O., Dennis, H., Hopewell, P.C. & Daley, C.L., 2007. Treatment Outcomes of Patients with HIV and Tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 175(11), pp.1199–1206.

Naidoo, K., Yende-Zuma, N., Padayatchi, N., Naidoo, K., Jithoo, N., Nair, G., Bamber, S., Gengiah, S., El-Sadr, W.M., Friedland, G., Karim, S.A., 2012. The immune reconstitution inflammatory syndrome after Antiretroviral Therapy Initiation in Patients with Tuberculosis: Findings from the SAPiT Trial. *Annals of Internal Medicine*, 157(5), pp.313–324.

Narita, M., Ashkin, D., Hollender, E. S., Pitchenik, A. E. 1998. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with aids. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 158(1), pp.157–161.

De Oliveira, G.P; Pinheiro, R.S; Coeli, C.M; Barreira, D & Codenotti, S.B. 2012. Mortality information system for identifying underreported cases of tuberculosis in Brazil. *Revista brasileira de epidemiologia Brazilian journal of epidemiology*, 15(3), pp.468–77.

Orofino, R.D.L., Brasil, P.E.A.,Trajman, A., Schmaltz, C.A.S., Dalcolmo, M. & Rolla, V.C., 2012. Preditores dos defechos do tratamento da tuberculose . *Jornal Brasileiro de Pneumologia* , 38 , pp.88–97.

Pasquié, J., Cavée, C., Bordachar, P., Clémenty, J., Haïssaguerre, M.. 2010. Rapid Molecular Detection of Tuberculosis and Rifampin Resistance. *New England Journal of Medicine.*, pp.2373–2383.

Pawlowski, A., Jansson, M., Sköld, M., Rottenberg, M.E.. 2012. Tuberculosis and HIV Co-Infection. *PLoS Pathog*, 8(2).

Pelaquin, M.H.H., Silva, R.S. e & Ribeiro, S.A., 2007. Fatores associados ao óbito por tuberculose na zona leste da cidade de São Paulo, 2001. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* , 33 , pp.311–317.

Perlman, D.C., El-Sadr, W., Nelson, E.T., Matts, J.P., Telzak, E.E., Salomon, N., Chirgwin, K., Hafner, R. 1997. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. *Clinical infectious diseases*, 25(2), pp.242–246.

Pestana, E., Telo, L., Gomes, M.J. & Amaral-Marques, R., 1993. Extrapulmonary tuberculosis. *Acta medica portuguesa*, 6(5), pp.175–180.

Peter, T., Badrichani, A., Wu, E., Freeman, R., Ncube, B., Ariki, F., Daily, J., Shimada, Y. & Murtagh, M. 2008. Challenges in implementing CD4 testing in resource-limited settings. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 74B(S1), pp.S123–S130.

Piller, R.V.B., 2012. Epidemiologia da tuberculose. *Pulmão RJ*, 21(1), pp.4–9.

Pires, J., Rosilene, R., Gadelha, M., Herzer, T.L., Peres, D.A., Jesus, M., Leitão, S., Façanha, M.C., Holanda, C.N., Girão, E.S. & Oliveira, M.C.N. 2012. Características clínico-epidemiológicas de pacientes com coinfeção HIV / tuberculose acompanhados nos serviços de referência para HIV / AIDS em Fortaleza, Ceará, entre 2004 e 2008. *Cad Saúde Colet.* 20(2): 244-9.

Pozniak, A.L., Ormerod, L.P. & Miller, R., 1999. Reply: Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS (London, England)*, 13(11), pp.1431–1432.

Rieder, H.L., 1999. Epidemiologic basis of tuberculosis Control. *Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 73(1st Edition), pp.17–62.

Sá, L.D., Mendes, K., Souza, J.D., Nunes, G., Palha, P.F., Almei, J. 2007. Tratamento Da Tuberculose Em Unidades De Saúde Da Família: Histórias De Abandono. *Texto Contexto Enferm*, 16(4), pp.712–718.

Sant'Anna, C.C. 2002. Tuberculose na Infância e Adolescência. *Editora Atheneu*. 227p

Sant'Anna, C.C., 1998. Tuberculose na criança. *Jornal de Pediatria*, pp.69–75.

Sant'Anna, C.C. et al, 2006. *Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children.* . *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 10, n. 4, p. 463-465.

Santos, S. & Beck, S.T., 2009. A coinfeção tuberculose e HIV : um importante desafio - Artigo de revisão. *Revista brasileira de análises clínicas*, 41(3), pp.209–215.

Saraceni, V., King, B.S., Cavalcante, S.C., Golub, J.E., Lauria, L.M., Moulton, L.H., Chaisson, R.E., Durovni, B., 2008. Tuberculosis as primary cause of death among AIDS cases in Rio de Janeiro, Brazil. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 12(7), pp.769–772.

Schmaltz, C.A.S., Sant'Anna, F.M., Neves, S.C., Velasque, L.S., Lourenço, M.C., Morgado, M.G. et al. 2009. Influence of HIV infection on mortality in a cohort of patients treated for tuberculosis in the context of wide access to HAART, in Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999), 52(5), pp.623–628.

Sharma, S.K., Mohan, A. & Kadiravan, T., 2005. HIV-TB co-infection: epidemiology, diagnosis & management. *The Indian journal of medical research*, 121(4), pp.550–67.

Santos, S. & Beck, S.T., 2009. A coinfeção tuberculose e HIV : um importante desafio - Artigo de revisão. *Revista brasileira de análises clínicas*, 41(3), pp.209–215.

Stephen D. Lawn, 2009. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis Running Head : Epidemiology of TB / HIV. *Europe PMC Funders Group*, 4(4), pp.325–333.

Straetemans M., Glaziou P., Bierrenbach A.L., Sismanidis C., Van Der Werf, M.J., 2011. Assessing Tuberculosis Case Fatality Ratio: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 6(6): e20755.

Tabarsi, P., Chitsaz, E., Moradi, A., Baghaei, P., Farnia, P., Marjani, M., Shamai, M., Amiri, M., Nikaein, S., Mansouri, D., 2012. Treatment outcome, mortality and their predictors among HIV-associated tuberculosis patients. *International journal of STD & AIDS*, 23(9), pp.e1–e4.

Thorn, P., 2008. La tuberculosis: información y consejos para vencer la enfermedad. StopTB Partnership. Disponível em: <http://www.stoptb.org/assets/documents/resources/publications/acsm/TB%20TI PS%20SPN%20WEB.pdf> (Acesso em 05 de julho de 2015).

Toman, K., 2004. Toman's Tuberculosis: case detection, treatment, and monitoring: questions and answers. *World Health Organizaion*. Segunda edição. 350p

Udani, P.M., Parekh, U.C. & Dastur, D.K., 2015. Neurological and related syndromes in CNS tuberculosis Clinical features and pathogenesis. *Journal of the Neurological Sciences*, 14(3), pp.341–357.

Velasco M., Castilla V, Sanz J, Gaspar G, Condes E, Barros C, Cervero M, Torres R, Guijarro, C 2009. Effect of simultaneous use of highly active antiretroviral therapy on survival of hiv patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, v. 50, n. 2, p. 148-142.

Vijay, S., Kumar, P., Chauhan, L.S., Narayan R.S.V., Vaidyanathan, P. 2011. Treatment Outcome and Mortality at One and Half Year Follow-Up of HIV Infected TB Patients Under TB Control Programme in a District of South India. *PloS one*, 6(7), p.e21008.

WHO. World Health Organization. 2013a. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a Public Health Approach. Geneva: World Health Organization.

WHO. World Health Organization. 2013b. Definitions and reporting framework for tuberculosis- 2013 revision. Geneva: World Health Organization. 46p. Disponível em:<www.who.int/tb/publications> (Acesso em 17 de março de 2015).

WHO. World Health Organization. 2008. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. report 2008. Geneva: *World Health Organization*. Disponível em:<<http://www.citeulike.org/group/8437/article/3973238\npapers2://publication/uuid/2DC5A009-6703-46F0-8E7A-386DAC7A598B>> (Acessado em 17 de março de 2015).

WHO. World Health Organization 2012a. Global tuberculosis report 2012, Geneva: *World Health Organization*. Disponível em:<http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_main.pdf> (Acessado em 17 de março de 2015).

WHO. World Health Organization. 2014. Global tuberculosis report 2014 Geneva: World Health Organization.

WHO. World Health Organization. 2011b. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resourceconstrained settings. Department of HIV/Aids, Stop TB Department. Geneva: World Health Organization.

WHO. World Health Organization. 2011c. Policy statement: automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF. Policy statement. Geneva, Switzerland: *World Health Organization*.36p

WHO. World Health Organization. 2012b. WHO policy on collaborative TB / HIV activities Guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva, Switzerland: *World Health Organization*. 36p

WHO. World Health Organization. 2013c. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. *Nature Cell Biology*. Geneva, Switzerland: *World Health Organization*. 79p.

WHO. World Health Organization. 2011a. Collaborative framework for care and control of Tuberculosis and Diabetes. *World Health Organization*, pp.4–53. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17158327>.> (Acessado em 17 de março de 2015)

WHO. World Health Organization. Stop TB, 2004. Interim Policy on Collaborative TB/HIV Activities. Geneva, *World Health Organization*, 18p.

Yang, Z. et al., 2004. Identification of Risk Factors for Extrapulmonary Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* , 38 (2), pp.199–205.

Yee, D., Valiquette, C., Pelletier, M., Parisien, I., Rocher, I., Menzies, D., 2003. Incidence of Serious Side Effects from First-Line Antituberculosis Drugs among Patients Treated for Active Tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167(11), pp.1472–1477.

8. ANEXOS

ANEXO I- Ficha de Notificação e Investigação da Tuberculose

| República Federativa do Brasil Ministério da Saúde | | SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO | | Nº | | | | |
|---|----------------------------|--|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|--------------------|--------------------------------|
| FICHA DE NOTIFICAÇÃO / INVESTIGAÇÃO TUBERCULOSE | | | | | | | | |
| TUBERCULOSE PULMONAR: Paciente com tosse com expectoração por 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 tuberculose. TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR: Paciente com evidências clínicas, achados laboratoriais, inclusive histopatológicos, compatíveis com tuberculose extrapulmonar ativa, ou pacientes com pelo menos uma cultura positiva para M. tuberculosis de material proveniente de localização extrapulmonar. | | | | | | | | |
| Dados Gerais | 1 | Tipo de Notificação | | 2 - Individual | | | | |
| | 2 | Agravado/doença | | TUBERCULOSE | | | | |
| | 3 | Código (CID10) | Data da Notificação | | | | | |
| | 4 | UF | 5 | Município de Notificação | Código (IBGE) | | | |
| Notificação Individual | 6 | Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora) | | Código | | | | |
| | 7 | Data do Diagnóstico | | | | | | |
| | 8 | Nome do Paciente | | 9 | Data de Nascimento | | | |
| | 10 | (ou) Idade | 11 | Sexo | 12 | Gestante | 13 | Raça/Cor |
| Dados de Residência | 14 | Escolaridade | | | | | | |
| | 15 | Número do Cartão SUS | | 16 | Nome da mãe | | | |
| | 17 | UF | 18 | Município de Residência | Código (IBGE) | | | |
| | 19 | Distrito | | | | | | |
| Dados Complementares do Caso | 20 | Bairro | 21 | Logradouro (rua, avenida,...) | Código | | | |
| | 22 | Número | 23 | Complemento (apto., casa, ...) | 24 | Geo campo 1 | | |
| | 25 | Geo campo 2 | | 26 | Ponto de Referência | 27 | CEP | |
| | 28 | (DDD) Telefone | 29 | Zona | 30 | Pais (se residente fora do Brasil) | | |
| Antecedentes Epidemiológicos | 31 | Nº do Prontuário | | 32 | Ocupação | | | |
| | 33 | Tipo de Entrada | | 34 | Institucionalizado | | | |
| | 35 | Raio X do Tórax | | 36 | Teste Tuberculínico | | | |
| | 37 | Forma | | 38 | Se Extrapulmonar | | | |
| Dados do Laboratório | 39 | Agravos Associados | | | | | | |
| | 40 | Baciloscopia de Escarro (diagnóstico) | | 41 | Baciloscopia de Outro Material | 42 | Cultura de Escarro | |
| | 43 | Cultura de Outro Material | | 44 | HIV | 45 | Histopatologia | |
| | 46 | Data de início do Tratamento Atual | | 47 | Drogas | | | |
| Tratamento | 48 | Indicado para Tratamento Supervisionado (TS/DOTS)? | | 49 | Número de Contatos Registrados | | 50 | Doença Relacionada ao Trabalho |
| | Município/Unidade de Saúde | | Cód. da Unid. de Saúde | | | | | |
| | Nome | | Função | | Assinatura | | | |
| | Tuberculose | | Sinan NET | | SVS 18/05/2006 | | | |

ANEXO II- Boletim de Acompanhamento da Tuberculose



República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde
TUBERCULOSE

Sistema de Informação de Agravos de Notificação

Boletim de Acompanhamento de Tuberculose

Página: 1

UF: _____ Município: _____

Unidade: _____

| Nº de Notificação Anual | Data de Notificação Anual | Nome | Sexo 1ª Mês | Sexo 2ª Mês | Sexo 3ª Mês | Sexo 4ª Mês | Sexo 5ª Mês | Sexo 6ª Mês | Data de mudança do tratamento | Nº de contatos examinados | Situação 1ª Mês | Situação 12ª Mês | Situação Exameamento | Data de encerr | Cultura de escarro | Cultura de soro nasal | HIV | Resposta | Realizado TB/DOTS? | |
|-------------------------|---------------------------|------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------------|---------------------------|-----------------|------------------|----------------------|----------------|--------------------|-----------------------|-----|----------|--------------------|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Cultura de escarro: Cultura de soro nasal: HIV 1 = Positivo, 2=Negativo, 3= Exameamento a não Realizado

Resposta: 1= Não Realizado 2= Não Realizado 3= Não Realizado 4= Não Realizado 5= Não Realizado 6= Não Realizado

Histopatologia: 1= Não Realizado 2= Não Realizado 3= Não Realizado 4= Não Realizado 5= Não Realizado 6= Não Realizado

Data de encerramento: Data de cura, abandono, óbito, transferência, mudança de diagn. ou do resultado de teste de sensibilidade (Nº múltiplos)

Data de mudança de tratamento: Presença quando não, Não e não informado é taxado ou faltante

Situação de Encerramento:
1= Cura 2= Abandono 3= Óbito por Tuberculose 4= Óbito por outras causas 5= Transferência 6= Morte por outras causas 7= Não Realizado

Apenas casos com mais de 30 dias a partir da data de diagnóstico são incluídos

Situação em 1ª Mês:
1 = Cura 2 = Abandono 3 = Óbito por Tuberculose 4= Óbito por outras causas 5 = Transferência de outro município (outro estado) 6 = Transferência de outro Município (mesmo UF) 7 = Transferência de outro Estado 8 = Transferência de outro País 9 = Morte por causas não relacionadas 10= Morte de diagnóstico 11= Faleceu 12 = Continua em Tratamento 13 = TB M. Inexistente

Situação em 12ª Mês:
1 = Cura 2 = Abandono 3 = Óbito por tuberculose 4= Óbito por outras causas 5 = Transferência de outro município (outro estado) 6 = Transferência de outro Município (mesmo UF) 7 = Transferência de outro Estado 8 = Transferência de outro País 9 = Morte por causas não relacionadas 10 = Morte de diagnóstico 11 = Continua em Tratamento

Revista: TB/DOTS
1= Sim 2= Não 3= Ignora

Emitted em: 12/04/2010

Anexo III- Nova Ficha de Notificação e Investigação da Tuberculose (a partir de 2015)

| República Federativa do Brasil Ministério da Saúde | | SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE NOTIFICAÇÃO / INVESTIGAÇÃO TUBERCULOSE | | Nº | |
|---|----------------------------|---|------------------------|--|---|
| <p>CRITÉRIO LABORATORIAL - é todo caso que, independentemente da forma clínica, apresenta pelo menos uma amostra positiva de baciloscopia, ou de cultura, ou de teste rápido molecular para tuberculose. CRITÉRIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO - é todo caso que não preenche o critério de confirmação laboratorial acima descrito, mas que recebeu o diagnóstico de tuberculose ativa. Essa definição leva em consideração dados clínico-epidemiológicos associados à avaliação de outros exames complementares (como os de imagem, histológicos, entre outros).</p> | | | | | |
| Dados Gerais | 1 | Tipo de Notificação | | 2 - Individual | |
| | 2 | Agravado(a) | | 3 | Data de Notificação |
| | 4 | UF | 5 | Município de Notificação | 6 |
| Dados de Saúde | 6 | Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora) | | 7 | Data do Diagnóstico |
| | 8 | Nome do Paciente | | 9 | Data de Nascimento |
| | 10 | (ou) Idade | 11 | Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado | 12 |
| Notificação (Indivíduo) | 13 | Raça/Cor | | 14 | Escolaridade |
| | 15 | Número do Cartão BUS | | 16 | Nome da mãe |
| | 17 | UF | 18 | Município de Residência | 19 |
| Dados de Residência | 20 | Bairro | | 21 | Logradouro (rua, avenida,...) |
| | 22 | Número | | 23 | Complemento (apto., casa, ...) |
| | 24 | Geo campo 1 | | 25 | Geo campo 2 |
| | 26 | Ponto de Referência | | 27 | CEP |
| | 28 | (DDD) Telefone | | 29 | Zona |
| Dados Complementares do Caso | | | | | |
| Dados Complementares | 31 | Nº do Prontuário | | 32 | Tipo de Entrada |
| | 33 | População Especial | | 34 | Beneficiário de programa de transferência de renda do governo |
| | 35 | Forma | | 36 | Se Extrapulmonar |
| | 37 | Doenças e Agravos Associados | | 38 | Baciloscopia de Escarro (diagnóstico) |
| | 39 | Radiografia do Tórax | | 40 | HIV |
| | 41 | Terapia Antiretroviral Durante o Tratamento para a TB | | 42 | Histopatologia |
| | 43 | Cultura | | 44 | Teste Molecular Rápido TB (TMR-TB) |
| | 45 | Teste de Sensibilidade | | 46 | Data de Início do Tratamento Atual |
| | 47 | Total de Contatos Identificados | | | |
| | Município/Unidade de Saúde | | Cód. de Unit. de Saúde | | |
| Nome | | Função | | Assinatura | |

ANEXO IV- Boletim de Acompanhamento da Tuberculose (versão 2015)

TELA DE ACOMPANHAMENTO DE TUBERCULOSE

48 UF 49 Município de Notificação Atual Código (IBGE) 50 N° Notificação Atual

51 Data da Notificação Atual 52 Unidade de Saúde Atual Código

53 UF 54 Município de Residência Atual Código (IBGE) 55 CEP

56 Distrito de Residência Atual 57 Bairro de Residência Atual

58 Baciloscopias de acompanhamento (escarro) 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado 4 - Não se aplica
 1° mês 2° mês 3° mês 4° mês 5° mês 6° mês Após 6° mês

59 Número do prontuário atual 60 Tratamento Diretamente Observado (TDO) realizado 61 Total de contatos examinados
 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

62 Situação de Encerramento
 1 - Cura 2 - Abandono 3 - Óbito por TB 4 - Óbito por outras causas 5 - Transferência 6 - Mudança de Diagnóstico 7 - TB-DR
 8 - Mudança de esquema 9 - Falência 10 - Abandono Primário

63 Se transferência
 1 - Mesmo município 2 - Município diferente (mesma UF) 3 - UF diferente 4 - País diferente 9 - Ignorado

64 UF de transferência 65 Município de transferência 66 Data de Encerramento

Tuberculose Sinan NET SVS 09/01/2014

Anexo V- Tabela com as Atividades colaborativas TB-HIV por objetivo.
OMS 2012

| Atividades colaborativas TB-HIV |
|---|
| <p>A. Estabelecer e fortalecer mecanismos para a oferta integrada de serviços de TB e HIV</p> <ol style="list-style-type: none">1. Estabelecer e fortalecer um mecanismo de coordenação para atividades colaborativas em TB/HIV, funcionais em todos os níveis;2. Estabelecer a prevalência do HIV entre os pacientes com TB e da TB entre PVHA;3. Efetuar planejamento conjunto para integrar a prestação de serviços de TB e HIV;4. Monitorar e avaliar as atividades colaborativas TB/HIV. |
| <p>B. Reduzir a carga de TB entre PVHA e iniciar precocemente o tratamento antirretroviral (os 3 I's)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Intensificar a busca de casos de TB e garantir tratamento anti-TB de alta qualidade;2. Iniciar a prevenção da TB (tratamento da ILTB com Isoniazida) e o tratamento antirretroviral precoce;3. Garantir o controle da infecção por TB nos estabelecimentos de saúde e em outros locais de aglomeração (por ex. prisões, quartéis, abrigos, etc.) |
| <p>C. Reduzir a carga de HIV entre os pacientes com diagnóstico confirmado ou presuntivo de TB</p> <ol style="list-style-type: none">1. Disponibilizar aconselhamento e testagem para HIV para os pacientes com diagnóstico confirmado ou presuntivo de TB Fornecer aconselhamento e testagem para HIV;2. Disponibilizar intervenções de prevenção em HIV para pacientes com diagnóstico confirmado ou presuntivo de TB;3. Disponibilizar a terapia preventiva com sulfametoxazol/trimetoprim para pacientes vivendo com HIV;4. Garantir intervenções de prevenção em HIV, tratamento a cuidados para TB a PVHA;5. Disponibilizar terapia antirretroviral para pacientes com TB vivendo com HIV. |

Fonte: Adaptado do Interim Policy on Collaborative TB/HIV Activities, WHO 2004.

Anexo VI – Ficha de notificação e investigação da AIDS

República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

SINAN
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO
FICHA DE NOTIFICAÇÃO/ INVESTIGAÇÃO AIDS (Pacientes com 13 anos ou mais)

Nº

Definição de caso: Para fins de notificação entende-se por caso de aids o indivíduo que se enquadra nas definições adotadas pelo Ministério da Saúde. Os critérios para caracterização de casos de aids estão descritos em publicação específica do Ministério da Saúde (www.aids.gov.br).

| | | | | |
|----------------------------|---|--|---|--|
| Dados Gerais | 1 Tipo de Notificação 2 - Individual | 2 Agravo/doença AIDS | Código (CID10) B24 | 3 Data da Notificação |
| | 4 UF | 5 Município de Notificação | Código (IBGE) | |
| | 6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora) | Código | 7 Data do Diagnóstico | |
| Notificação Epidemiológica | 8 Nome do Paciente | | | 9 Data de Nascimento |
| | 10 (ou) Idade 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano | 11 Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado | 12 Gestante 1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4 - Idade gestacional Ignorada 5 - Não 6 - Não se aplica 9 - Ignorado | 13 Raça/Cor 1 - Branca 2 - Preta 3 - Amarela 4 - Parda 5 - Indígena 9 - Ignorado |
| | 14 Escolaridade 0 - Analfabeto 1-1ª e 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª à 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4 - Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5 - Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6 - Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7 - Educação superior incompleta 8 - Educação superior completa 9 - Ignorado 10 - Não se aplica | | | |
| | 15 Número do Cartão SUS | 16 Nome da mãe | | |
| Dados de Residência | 17 UF | 18 Município de Residência | Código (IBGE) | 19 Distrito |
| | 20 Bairro | 21 Logradouro (rua, avenida,...) | | Código |
| | 22 Número | 23 Complemento (apto., casa, ...) | | 24 Geo campo 1 |
| | 25 Geo campo 2 | 26 Ponto de Referência | | 27 CEP |
| | 28 (DDD) Telefone | 29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado | 30 País (se residente fora do Brasil) | |

Dados Complementares do Caso

| | | | |
|--|---|---|----------------|
| Anamnese e Exatamento | 31 Ocupação | | |
| | Provável modo de transmissão | | |
| | 32 Transmissão vertical 1 - Sim 2 - Não foi transmissão vertical 9 - Ignorado | 33 Sexual 1 - Relações sexuais com homens 2 - Relações sexuais com mulheres 3 - Relações sexuais com homens e mulheres 4 - Não foi transmissão sexual 9 - Ignorado | |
| | 34 Sanguínea 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado | Uso de drogas injetáveis <input type="checkbox"/> Transfusão sanguínea <input type="checkbox"/> Tratamento/hemotransfusão para hemofilia <input type="checkbox"/> Acidente com material biológico com posterior soroconversão até 6 meses <input type="checkbox"/> | |
| | Informações sobre transfusão/acidente | | |
| 35 Data da transfusão/acidente | 36 UF | 37 Município onde ocorreu a transfusão/acidente | Código (IBGE) |
| 38 Instituição onde ocorreu a transfusão/acidente | | | Código |
| 39 Após investigação realizada conforme algoritmo do PN DST/AIDS, a transfusão/acidente com material biológico foi considerada causa da infecção pelo HIV? 1 - Sim 2 - Não 3 - Não se aplica <input type="checkbox"/> | | | |
| Dados de Laboratório | 40 Evidência laboratorial de infecção pelo HIV 1 - Positivo/reagente 2 - Negativo/não reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado 5 - Indeterminado 9 - Ignorado | | |
| | <input type="checkbox"/> Teste de triagem <input type="checkbox"/> Teste confirmatório | | Data da coleta |
| | <input type="checkbox"/> Teste rápido 1 <input type="checkbox"/> Teste rápido 2 <input type="checkbox"/> Teste rápido 3 | | Data da coleta |

Aids em pacientes com 13 anos ou mais

Sinan NET

SVS

08/06/2006

41 Critério Rio de Janeiro/Caracas 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

| | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Sarcoma de Kaposi (10) | <input type="checkbox"/> Caquexia ou perda de peso maior que 10% (2)* |
| <input type="checkbox"/> Tuberculose disseminada/extra-pulmonar/não cavitária (10) | <input type="checkbox"/> Astenia maior ou igual a 1 mês (2)* |
| <input type="checkbox"/> Candidose oral ou leucoplasia pilosa (5) | <input type="checkbox"/> Dermite persistente (2) |
| <input type="checkbox"/> Tuberculose pulmonar: cavitária ou não especificada (5) | <input type="checkbox"/> Anemia e/ou linfopenia e/ou trombocitopenia (2) |
| <input type="checkbox"/> Herpes zoster em indivíduo menor ou igual a 60 anos (5) | <input type="checkbox"/> Tosse persistente ou qualquer pneumonia (2)* |
| <input type="checkbox"/> Disfunção do sistema nervoso central (5) | <input type="checkbox"/> Linfadenopatia maior ou igual a 1cm, maior ou igual a 2 sítios extra-inguinais e por tempo maior ou igual a 1 mês (2) |
| <input type="checkbox"/> Diarréia igual ou maior a 1 mês (2) | |
| <input type="checkbox"/> Febre maior ou igual a 38°C por tempo maior ou igual a 1 mês (2)* | *Excluída a tuberculose como causa |

42 Critério CDC adaptado 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

| | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Câncer cervical invasivo | <input type="checkbox"/> Leucoencefalopatia multifocal progressiva |
| <input type="checkbox"/> Candidose de esôfago | <input type="checkbox"/> Linfoma não Hodgkin e outros linfomas |
| <input type="checkbox"/> Candidose de traquéia, brônquios ou pulmão | <input type="checkbox"/> Linfoma primário do cérebro |
| <input type="checkbox"/> Citomegalovirose (exceto fígado, baço ou linfonodos) | <input type="checkbox"/> Micobacteriose disseminada exceto tuberculose e hanseníase |
| <input type="checkbox"/> Criptococose extrapulmonar | <input type="checkbox"/> Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i> |
| <input type="checkbox"/> Criptosporidiose intestinal crônica > 1 mês | <input type="checkbox"/> Reativação de doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite) |
| <input type="checkbox"/> Herpes simples mucocutâneo > 1 mês | <input type="checkbox"/> Salmonelose (sepse recorrente não-tifóide) |
| <input type="checkbox"/> Histoplasmose disseminada | <input type="checkbox"/> Toxoplasmose cerebral |
| <input type="checkbox"/> Isosporidiose intestinal crônica > 1 mês | <input type="checkbox"/> Contagem de linfócitos T CD4+ menor que 350 cel/mm ³ |

43 Critério óbito -
 Declaração de óbito com menção de aids, ou HIV e causa de morte associada à imunodeficiência, sem classificação por outro critério após investigação 1-Sim 2-Não 9-Ignorado

44 UF **45** Município onde se realiza o tratamento Código (IBGE) **46** Unidade de saúde onde se realiza o tratamento Código

47 Evolução do caso 1 - Vivo 2 - Óbito por Aids 3 - Óbito por outras causas 9 - Ignorado **48** Data do Óbito

Nome _____ Função _____
 Assinatura _____

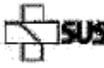
Anexo VII – Fichas de solicitação de exames do SISCEL

1) Laudo Médico para emissão de BPA- Quantificação de Ácido Nucleio - Carga Viral

|  Sistema Único de Saúde | | Ministério da Saúde | | Laudo Médico para Emissão de BPA-I Quantificação de Ácido Nucléico – Carga viral do HIV | | Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais Sistema de Controle de Exames Laboratoriais - SISCEL | |
|--|--|---|-------------------------|---|--|--|---|
| DADOS DO SOLICITANTE | | | | | | | |
| 1. Primeira Carga Viral? | | 1. Instituição solicitante (carimbo padrão) | | | 2. CNPJ | | |
| Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> | | | | | / - | | |
| DADOS DO USUÁRIO | | | | | | | |
| 3. Oficial: | | | | 5. Identificação de usuário nos laboratórios | | | |
| 4. Social: | | | | <input type="checkbox"/> 1-Oficial 2-Social | | | |
| 6. Data de Nascimento | | 7. Sexo | | 8. País | | | |
| / / | | <input type="checkbox"/> 1-Masculino <input type="checkbox"/> 2-Feminino | | | | | |
| 9. Cidade de nascimento | | | 10. UF | | 11. Raça/Cor | | |
| | | | | | <input type="checkbox"/> 1-branca 2-preta 3-amarela 4-parda <input type="checkbox"/> 5-indígena - Brnha: <input type="checkbox"/> 6-não informado 7-ignorada | | |
| 12. Número de Identidade | | | 13. CPF | | 14. Escolaridade | | |
| | | | | | <input type="checkbox"/> 1. nenhuma / 2. De 1 a 3 / 3. De 4 a 7 / 4. De 8 a 11 <input type="checkbox"/> 5. De 12 e mais / 6. não informado / 9. ignorado | | |
| 15. Número SISCEL | | 16. Cartão Nacional de Saúde - CNS | | 17. Gestante | | 18. Telefone do Paciente | 19. Prontuário |
| - | | | | <input type="checkbox"/> S-Sim - N-Não | | () - | |
| 20. Nome do Responsável (se o paciente for menor de idade) | | | | 21. CPF do Responsável (se o paciente for menor de idade) | | | |
| | | | | | | | |
| 22. Nome da mãe | | | | 23. Endereço do paciente | | | |
| | | | | | | | |
| 24. Bairro | | 25. CEP | | 26. Cidade de residência do paciente | | 27. UF | 28. Cód. IBGE Município |
| | | | | | | | |
| 29. Código do Procedimento | | 30. Nome do Procedimento | | | | | |
| 02.02.03.107-1 | | Quantificação do RNA HIV-1 | | | | | |
| 31. Motivo pelo qual o exame está sendo solicitado | | | | | | | |
| Avaliar indicação do tratamento <input type="checkbox"/> | | Falha ou troca terapêutica <input type="checkbox"/> | | Auxiliar no diagnóstico de criança exposta <input type="checkbox"/> | | | |
| Monitorar o tratamento <input type="checkbox"/> | | Indicação para Genotipagem <input type="checkbox"/> | | Rastreamento do HIV <input type="checkbox"/> | | | |
| 32. Caso Aids? | | 33. No momento apresenta sintomas? | | 34. Uso regular de antirretroviral? | | 35. Data início 1º antirretroviral | 36. Diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV (mês/ano) |
| Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> | | Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> | | Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> | | / / | / / IG <input type="checkbox"/> |
| DADOS DO PROFISSIONAL SOLICITANTE | | | | | | | |
| 37. Diagnóstico | | | 38. CID 10 | | 43. CRM (Nº Registro do Conselho) | | |
| | | | | | UF/CRM: / | | |
| 39. Nome do Profissional Solicitante | | | 40. Data da Solicitação | | Assinatura e Carimbo | | |
| | | | / / | | | | |
| 41. Documento | | 42. Documento (CNS/CPF) do Profissional Solicitante | | | | | |
| CNS <input type="checkbox"/> CPF <input type="checkbox"/> | | | | | | | |
| DADOS DO LOCAL DA AMOSTRA | | | | | | | |
| 44. Nome de Instituição (Carimbo Padrão) | | | | 45. Data da coleta | | 46. Hora da Coleta | |
| | | | | / / | | | |
| LABORATÓRIO RECEPTOR DO PLASMA | | | | | | | |
| 47. Nome de Instituição (Carimbo Padrão) | | | | 48. CNLS | | 49. Data do recebimento | 50. Hora |
| | | | | | | / / | |
| 51. Nº Solicitação exame | | 52. Identificador da amostra | | 53. Responsável | | 54. Data do resultado | |
| | | | | | | / / | |
| 55. Condições de chegada da amostra | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> 1-Amostra adequada / 2 - Amostra hemolisada / 3-Amostra em frasco inadequado / 4-Amostra mal identificada <input type="checkbox"/> 5-Amostra mal acondicionada / 6-Amostra lipêmica / 7-Outros | | | | | | | |
| 57. Quantidade de cópias | | 58. Log | | 59. Volume da Amostra | | 60. Técnica utilizada | |
| | | | | | | | |

www.aids.gov.br/siscel

2) Laudo Médico para emissão de BPA- Contagem de Linfócitos T CD4+/CD8+

| | | | | | | | |
|---|--|---|--|---|--|---|--|
|  | | Sistema Único de Saúde Ministério da Saúde | | Laudo Médico para Emissão de BPA-I Contagem de Linfócitos T CD4 ⁺ / CD8 ⁺ | | Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais Sistema de Controle de Exames Laboratoriais - SISCEL | |
| 1. Instituição solicitante (carimbo padrão) | | | | 2. CNPJ | | | |
| INFORMAÇÕES BÁSICAS | | | | | | | |
| 3. Nome completo do usuário | | | | 5. Identificação do usuário nos laboratórios | | | |
| 3. Oficial: | | | | <input type="checkbox"/> 1-Oficial 2-Social | | | |
| 4. Social: | | | | | | | |
| 6. Data de Nascimento | | 7. Sexo | | 8. País | | | |
| / / | | <input type="checkbox"/> 1-Masculino <input type="checkbox"/> 2-Feminino | | | | | |
| 9. Cidade de nascimento | | | | 10. UF | | 11. Raca/Cor | |
| | | | | | | <input type="checkbox"/> 1-branca 2-preta 3-amarela 4-parda 5-indígena - Etnia: 6-não informado 7-ignorada | |
| 12. Número de Identidade | | | | 13. CPF | | 14. Escolaridade | |
| | | | | | | <input type="checkbox"/> 1. nenhuma / 2. De 1 a 3 / 3. De 4 a 7 / 4. De 8 a 11 5. - De 12 e mais / 6. não informado / 9. ignorado | |
| 15. Número SISCEL | | 16. Cartão Nacional de Saúde - CNS | | 17. Gestante | | 18. Telefone do Paciente | |
| | | | | <input type="checkbox"/> S-Sim N-Não | | () - | |
| 19. Prontuário | | | | 20. Nome do responsável (se o paciente for menor de idade) | | | |
| | | | | 21. CPF do responsável (se o paciente for menor de idade) | | | |
| 22. Nome da mãe | | | | 23. Endereço do paciente | | | |
| | | | | | | | |
| 24. Bairro | | 25. CEP | | 26. Cidade de residência do paciente | | 27. UF | |
| | | | | | | 28. Cód. IBGE Município | |
| DADOS DA SOLICITAÇÃO | | | | | | | |
| 29. Código de Procedimento | | | | 30. Nome do Procedimento | | | |
| 02.02.03.002-4 | | | | Contagem de Linfócitos T CD4⁺ / CD8⁺ | | | |
| 31. Motivo pelo qual o exame está sendo solicitado | | | | | | | |
| Avaliar indicação do tratamento | | Monitorar o tratamento | | Falha ou troca terapêutica | | Rastreamento do HIV | |
| <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> | |
| 32. Caso Aids? | | 33. No momento apresenta sintomas? | | 34. Uso regular de antirretroviral? | | 35. Data início 1º antirretroviral | |
| Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> | | Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> | | Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> | | / / / | |
| 36. Diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV (mês/ano) | | | | | | IGN <input type="checkbox"/> | |
| / / | | | | | | | |
| JUSTIFICATIVA DO PROCEDIMENTO SOLICITADO | | | | | | | |
| 37. Diagnóstico | | | | 38. CID 10 | | 43. CRM (Nº Registro do Conselho) | |
| | | | | | | UF/CRM: / | |
| 39. Nome do Profissional Solicitante | | | | 40. Data da Solicitação | | | |
| | | | | / / | | | |
| 41. Documento | | 42. Documento (CNS/CPF) do Profissional Solicitante | | | | | |
| CNS <input type="checkbox"/> CPF <input type="checkbox"/> | | | | | | | |
| LOCAL DE COLETA DA AMOSTRA | | | | | | | |
| 44. Nome de instituição (Carimbo Padrão) | | | | 45. Data da coleta | | 46. Hora da Coleta | |
| | | | | / / | | | |
| LABORATORIO PARA O RESULTADO DO TESTE | | | | | | | |
| 47. Nome de instituição (Carimbo Padrão) | | | | 48. CNES | | 49. Data do recebimento | |
| | | | | | | / / | |
| 51. N° Solicitação exame | | 52. Identificador da amostra | | 53. Responsável | | 54. Data do resultado | |
| | | | | | | / / | |
| CD4⁺ / CD8⁺ | | | | | | 55. Condições de chegada da amostra | |
| | | | | | | <input type="checkbox"/> 1-Amostra adequada / 2-Amostra hemolisada / 3-Amostra em frasco inadequado / 4-Amostra mal identificada 5-Amostra mal acondicionada / 6-Amostra lipêmica / 7-Outros | |
| | | | | | | 56. Material Biológico | |
| | | | | | | <input type="checkbox"/> Sangue <input type="checkbox"/> Plasma | |
| 57. CD4 (valor absoluto) | | 58. CD8 (valor absoluto) | | 59. Média CD3 (valor absoluto) | | 60. Técnica utilizada | |
| | | | | | | | |

www.aids.gov.br/siscel

Orientações Gerais

1. Preencher o formulário a caneta azul e em letra de forma legível, dentro do espaço das lacunas. Formulário de preenchimento obrigatório conforme Art. 54 da Port. 344, de 12 de maio de 1998, ANVISA / MS, publicada no D.O.U de 19 de maio de 1998.
2. A prescrição de medicamentos a base de substâncias anti-retrovirais (lista "C4"), só poderá ser feita por médico e será avilada ou dispensada nas farmácias do Sistema Único de Saúde, em formulário próprio estabelecido pelo Departamento de DST/AIDS, onde a receita ficará retida. Ao paciente, deverá ser entregue um receituário médico com informações sobre seu tratamento.

ATENÇÃO: Cada usuário pode cadastrar-se em apenas uma unidade de saúde. Escolha a que for mais conveniente para você. "O CADASTRAMENTO EM MAIS DE UMA UNIDADE SERÁ DETECTADO PELO SISTEMA E PODERÁ RESULTAR NA INTERRUÇÃO DO FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS".

Versão março-2011

DETALHAMENTO DOS CAMPOS

- 01 - **Nome Completo do Usuário:** Nome completo do usuário SUS, sem qualquer abreviação.
- 02 - **Número de Prontuário:** Número do Prontuário do Usuário SUS.
- 03 - **Peso:** Peso do usuário SUS.
- 04 - **Número de dias para dispensa de exposição:** Para todas as exposições é obrigatório o preenchimento da quantidade de dias de tratamento.
- 05 - **Este formulário vale:** Para 1 dispensa ou para 2 dispensas. O formulário poderá valer para duas dispensas em meses subsequentes.
- 06 - **Categoria de Dispensa:** GESTANTE HIV+; RN DE MÃE HIV+; PARTURIENTE; ADOLESCENTE; CRIANÇA; EXPOSIÇÃO (OCUPACIONAL, VIOLÊNCIA SEXUAL, CASAS SORODISCORDANTES, COMPARTILHAMENTO DE SERINGA, EXPOSIÇÃO SEXUAL EVENTUAL, FINS REPRODUTIVOS E OUTROS).
- 07 - **Motivo para mudança no tratamento anti-retroviral:** Toda mudança de tratamento deverá possuir uma justificativa. Poderá ser: Falha terapêutica clínica, Falha terapêutica Laboratorial, Gestação, Co-infecção com tuberculose, Reações adversas e Outros.
- 08 - **Semanas de Gestação:** Registrar o tempo de gestação (em semanas) referido pela mulher.
- 09 - **Genotipagem:** Se o esquema do usuário SUS for orientado por genotipagem deverá ser marcado para liberar as críticas do consenso.
- 10 - **Início de terapia?** Corresponde ao Usuário SUS Adulto com Aids/criança e Gestantes HIV+ que iniciaram tratamento ARV no referido mês. Nesta caso não considerar parturientes e exposições como início de tratamento, visto não terem sua soropositividade confirmada e não serem considerados usuários cadastrados no sistema.
- 11 - **Justificativa para dispensação de quantitativo para mais de 1 mês:** Informar se a dispensa será para 30, 60 ou 90 dias., deverá ter uma justificativa. As opções são: Férias, Ausentar-se a trabalho e Outra. Poderá ser dispensada ou não conforme disponibilidade de estoque da farmácia.
- 12 - **Data de Nascimento:** Informar a data de nascimento da parturiente não cadastrada, da mãe do RN e do exposto (todos os tipos de exposição deverá ser informada a data de nascimento).
- 13 - **Data da exposição:** Para todos tipos de exposição deverá ser informada a data da ocorrência
- 14 - **Realizou PPD:**
- 15 - **Foi indicada QP:**
- 16 - **Caso indicado QP com PPD < 5 mm:**
- 17 - **Retirou o medicamento:** O responsável pela dispensação deverá informar se o Usuário SUS retirou o medicamento. O preenchimento desse campo é importante para a construção do Mapa mensal e o do Boletim Mensal para Avaliação do uso do medicamento.
- 18 - **Medicamentos:** Lista dos medicamentos oferecida pelo SUS para a dispensação de ARV. O Médico deverá informar a quantidade prescrita por dia ao usuário.
- 19 - **Médico:** Assinatura e carimbo do médico responsável pela prescrição.
- 20 - **Farmacêutico responsável:** Assinatura do farmacêutico responsável pela dispensa. No caso do formulário ser válido para duas dispensas o farmacêutico responsável pela dispensa deverá assinar em cada dispensa.
- 21 - **Dispensa:** Assinatura do usuário acusando o recebimento do medicamento naquela dispensa. No caso do formulário ser válido para duas dispensas, o usuário deverá assinar duas vezes o formulário, sendo uma em cada dispensa.

Anexo IX – Declaração de Óbito


República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

Declaração de Óbito Nº _____

I Cartório

1 Cartório Código 2 Registro 3 Data

4 Município 5 UF 6 Cemitério

7 Tipo de Óbito 8 Óbito Data Hora 9 RIC 10 Naturalidade

11 Nome do falecido

II Identificação

12 Nome do pai 13 Nome da mãe

14 Data de Nascimento 15 Idade Anos completos Meses do 1 ano Dia Horas Minutos Ignorado 16 Sexo 17 Raça/cor

18 Estado civil 19 Escolaridade (Em anos de estudos concluídos) 20 Ocupação habitual e ramo de atividade (se aposentado, indicar a ocupação habitual anterior) Código

III Residência

21 Logradouro (Rua, praça, avenida, etc.) Código Número Complemento 22 CEP

23 Bairro/Distrito Código 24 Município de residência Código UF

IV Ocorrência

25 Local de ocorrência do óbito 26 Estabelecimento Código

27 Endereço da ocorrência, se fora do estabelecimento ou da residência (Rua, praça, avenida, etc.) Número Complemento 28 CEP

29 Bairro/Distrito Código 30 Município de ocorrência Código UF

V Falecido menor que 1 ano

PREENCHIMENTO EXCLUSIVO PARA ÓBITOS FETAIS E DE MENORES DE 1 ANO

INFORMAÇÕES SOBRE A MÃE

31 Idade 32 Escolaridade (Em anos de estudo concluídos) 33 Ocupação habitual e ramo de atividade da mãe 34 Número de filhos vivos (Inclua filhos falecidos)

35 Duração da gestação (Em semanas) 36 Tipo de Gravidez 37 Tipo de parto 38 Morte em relação ao parto

39 Passo ao nascer 40 Número Decl. de Nascidos Vivos

VI Condições e causas do óbito

ÓBITOS EM MULHERES

41 A morte ocorreu durante a gravidez, parto ou aborto? 42 A morte ocorreu durante o puerpério? 43 Recebeu assist. médica durante a doença que ocasionou a morte?

44 Diagnóstico confirmado por: 45 Cirurgia? 46 Necrópsia?

47 **CAUSAS DA MORTE PARTE I** (Assim somente um questionário por causa)

Doença ou estado notificado que causou diretamente a morte

a) Devido ou como consequência de:

CAUSAS ANTECEDENTES

Estado notificado, se existirem, que produziram a causa acima registrada, mencionando-se em último lugar a causa básica

b) Devido ou como consequência de:

c) Devido ou como consequência de:

d) Devido ou como consequência de:

PARTE II

Outras condições significativas que contribuíram para a morte, e que não entraram, porém, na cadeia causal.

VII Médico

48 Nome do médico 49 CRM 50 O médico que assistiu atendeu ao falecido? 51 Meio de contato (Telefone, fax, e-mail etc.) 52 Data do atestado 53 Assinatura

VIII Causas externas

PROVÁVEIS CIRCUNSTÂNCIAS DE MORTE NÃO NATURAL (Informações de caráter estritamente epidemiológico)

54 Tipo 55 Acidente de trabalho 56 Fonte de informação

57 Descrição sucinta do evento, incluindo o tipo de local de ocorrência

IX Local, S. Médico

58 SE A OCORRÊNCIA FOR EM MA PÚBLICA, ANDIAR O ENDEREÇO

59 Logradouro (Rua, praça, avenida, etc.) Código

60 Declarante 61 Testemunhas

A _____

B _____

Versão 09/08-01

Via da Secretaria de Saúde (Jornal); Cartório do Registro Civil (Jornal); Unidade de Saúde (nota)

Anexo X- Liberação de base de dados da Secretaria de Vigilância em Saúde.



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS
COORDENAÇÃO GERAL DO PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA TUBERCULOSE
SCS – quadra 4, bloco A, Ed. Principal, 1º Andar
CEP 70304-000 - Brasília-DF
Telefones: (61) 3213-8231/8234

Ofício nº 46/2015/PNCT/DEVIT/SVS/MS

Brasília, de maio de 2015.

À Senhora
FERNANDA DOCKHORN COSTA JOLLANSEN
Pesquisadora e Mestranda da Universidade de Brasília
SMHN 2 – Quadra 501, bloco A – FEPECS – Asa Norte
70710-904 Brasília - DF

Assunto: Requerimento de base de dados nominais da CGPNCT/DEVIT/SVS

Prezada Senhora,

1. Em atendimento ao ofício de solicitação de base de dados nominais para realização de pesquisa de interesse em saúde pública na área da tuberculose, e ainda, após avaliação dos documentos encaminhados para solicitação de acesso às bases e sigilo das informações pessoais, informo que os dados solicitados serão disponibilizados oportunamente. A equipe técnica entrará em contato para informar os procedimentos.
2. O tema de sua pesquisa é de grande interesse para esta coordenação. Favor divulgar os resultados para os programas de tuberculose.

Atenciosamente,

Dra. O. Barreira
Coordenadora Geral

Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose

Anexo XI- Termo de Responsabilidade e Compromisso do Pesquisador



Universidade de Brasília
Núcleo de Medicina Tropical
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

TERMO DE RESPONSABILIDADE E COMPROMISSO DO PESQUISADOR

Eu, pesquisadora **Fernanda Dockhorn Costa Johanson**, sob CPF nº 079.799.227-86, mestranda da Universidade de Brasília, residente na CLN 308, Bloco E, apt 204 da Asa Norte, Brasília-DF. CEP 70.747-550, telefone: 61 81463206 e pesquisadora responsável pelo projeto de pesquisa intitulado "FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO POR TUBERCULOSE E HIV NO BRASIL", me comprometo e me responsabilizo na condução do projeto supracitado seguindo os pressupostos éticos previstos na resolução 406 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde. Desta forma, informo que os dados a serem obtidos serão preservados sob sigilo absoluto, assim como será mantido o princípio da não maleficência aos sujeitos de pesquisa, e a manutenção da equidade a todos os estudados. Como o estudo utilizará dados secundários, coletados pelos sistemas de vigilância das doenças e compilados nas bases oficiais do Ministério da Saúde, dispensa-se a utilização de Termo de Consentimento Livre Esclarecido-TCLE. No entanto, será assegurado aos sujeitos da pesquisa o sigilo absoluto dos dados e sob nenhuma hipótese os dados que identifiquem os pacientes serão divulgados. Outrossim, espera-se que este estudo possa contribuir como possível instrumento de gestão para ser utilizado na tomada de decisão. Possibilita-se assim, o investimento futuro em programas nacionais e regionais para a alocação prioritária de recursos.

Atenciosamente,

Brasília, 22/11/2014

Fernanda Dockhorn Costa Johanson

Fernanda Dockhorn Costa Johanson
Pesquisadora responsável pelo protocolo de pesquisa

Anexo XII- Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores associados ao óbito por tuberculose e HIV no Brasil

Pesquisador: Fernanda Dockhorn Costa Johansen

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 39872114.2.0000.5553

Instituição Proponente: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal / FEPECS/ SES/ DF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 943.158

Data da Relatoria: 01/02/2015

Apresentação do Projeto:

A tuberculose (TB) permanece como um grave problema de saúde pública de relevância mundial e obedece a todos os critérios de priorização de um agravo em saúde pública, ou seja, de grande magnitude, transcendência e vulnerabilidade.

É freqüente a descoberta da soropositividade para HIV durante o diagnóstico de TB. Estima-se no Brasil que, embora a oferta de testagem seja de aproximadamente 70%, apenas cerca de 60% das pessoas com tuberculose têm acesso ao seu resultado em momento oportuno, com uma prevalência de positividade de 10%.

Alguns avanços têm sido alcançados no Brasil, porém os desfechos dos casos de coinfeção TB-HIV ainda é desafiador. A meta das atividades colaborativas em TB-HIV é reduzir a carga da TB e do HIV entre as pessoas com maior risco de adoecerem com por ambas as enfermidades ou já afetadas por estas, o que leva, na maioria das vezes, a interrupção de todo o esquema. Outros aspectos podem impactar na mortalidade na coinfeção, como a precocidade no diagnóstico da tuberculose e do HIV, o acesso aos serviços de saúde e exames laboratoriais além das próprias condições de vida da população.

Objetivo da Pesquisa:

Geral:

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3325-4955 **Fax:** (33)3325-4955 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - FEPECS/SES-DF



Continuação do Parecer: 943.158

- Identificar fatores associados ao óbito na coinfeção TB-HIV no Brasil em 2011.

Específicos:

- Descrever o perfil clínico-epidemiológico da coinfeção TB-HIV por Unidade Federada.
- Descrever os óbitos por coinfeção TB-HIV por Unidade Federada.
- Calcular a mortalidade por TB-HIV no Brasil em 2011.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os sujeitos foram adequadamente identificados. Os benefícios e os riscos da pesquisa foram apresentados, onde se espera um investimento futuro em programas nacionais e regionais para a alocação prioritárias de recursos, sem nenhuma maleficência aos sujeitos de pesquisa. Os antecedentes científicos que justificam a pesquisa foram apresentados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo descritivo em que será demonstrado o perfil clínico epidemiológico dos pacientes e óbitos por TB-HIV no Brasil em 2011. Além disso, será conduzido um estudo caso-controle para estudar fatores de associados ao óbito por TB-HIV/AIDS, sendo esperados por volta de 2500 casos.

A população alvo e população do estudo serão pessoas que vivem com HIV, adultos e adolescentes (15 anos), registrados no Sinan, SisCel, Siclom ou SIM que apresentaram diagnóstico de tuberculose no ano de 2011.

Os dados serão coletados dos sistemas de informação do Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais e da Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose da Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde: SINAN (Sistema de Informações de Agravos de Notificação de AIDS e Tuberculose), SISCEL (Sistema de Controle de Exames Laboratoriais), SICLOM (Sistema de Controle Logístico de Medicamentos) e SIM (Sistema de Informações de Mortalidade).

Será realizada uma análise exploratória, descritiva e analítica com Intervalo de confiança de 95% e erro de 5%. Será realizada análise por multinível. Programa de análise o SPSS versão 2.0.

Esse trabalho foi submetido para publicação na revista Journal of American Society of Tropical Medicine and Higiene.

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com

Continuação do Parecer: 943.158

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto: Apresentada. Documento assinada pela professora da FEPECS/SES/DF.

Termo de Concordância: Apresentado. Documento assinado pelo Coordenador do Programa Nacional de Controle da Tuberculose da Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde.

Curriculum Vitae do(s) pesquisador(es): Apresentados.

Cronograma da Pesquisa: Apresentado.

Planilha de orçamento: Apresentada.

Dispensa TCLE: Apresentado.

Critérios de Inclusão e Exclusão: Definidos.

Recomendações:

O pesquisador assume o compromisso de garantir o sigilo que assegure o anonimato e a privacidade dos sujeitos da pesquisa e a confidencialidade dos dados coletados. Os dados obtidos na pesquisa deverão ser utilizados exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo, que só poderá iniciar após aprovação pelo CEP/FEPECS/SES/DF.

O pesquisador deverá encaminhar relatório final ao término da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- Projeto Aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com

Continuação do Parecer: 843,158

BRASILIA, 02 de Fevereiro de 2015

**Assinado por:
Helio Bergo
(Coordenador)**

Endereço: SMHN 2 Qd 601 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3325-4955 **Fax:** (33)3325-4955 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com