



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DOUTORADO EM MEDICINA TROPICAL**

ISABELLA COIMBRA WAGNER

**TUBERCULOSE PULMONAR EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV: FATORES
ASSOCIADOS AO ATRASO NO INÍCIO DO TRATAMENTO E AVALIAÇÃO DA
ACURÁCIA DE UM SISTEMA DE PONTOS PARA O DIAGNÓSTICO EM PACIENTES
COM BACILOSCOPIA NEGATIVA**

Recife/PE

2012

ISABELLA COIMBRA WAGNER

TUBERCULOSE PULMONAR EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV: FATORES ASSOCIADOS AO ATRASO NO INÍCIO DO TRATAMENTO E AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DE UM SISTEMA DE PONTOS PARA O DIAGNÓSTICO EM PACIENTES COM BACILOSCOPIA NEGATIVA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutora em Medicina Tropical.

ORIENTADORES

Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Prof^a Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Recife/PE

2012

Catálogo na fonte
Bibliotecária Gláucia Cândida da Silva, CRB4-1662

W132t Wagner, Isabella Coimbra.
Tuberculose Pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV: fatores associados ao atraso no início do tratamento e avaliação da acurácia de um sistema de pontos para o diagnóstico em pacientes com baciloscopia negativa / Isabella Coimbra Wagner. – Recife: O autor, 2012.
124 folhas: il. ; 30 cm.

Orientador: Ricardo Arraes de Alencar Ximenes.
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2012.
Inclui bibliografia, apêndices e anexos.

1. HIV. 2. Tuberculose Pulmonar. 3. Diagnóstico. I. Ximenes, Ricardo Arraes de Alencar (Orientador). II. Título.

618.9883 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2012-205)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO (PROPEQ)
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA TESE DA DOUTORANDA

ISABELLA COIMBRA WAGNER

No dia 15 de março de 2012, às 08h30, na Sala de Aula do PPGMEDTROP – CCS/UFPE, os Membros Doutores: a Prof^a. Dr^a. Vera Magalhães da Silveira – Presidente da Banca (UFPE – Membro Interno), a Prof^a. Dr^a. Maria Cynthia Braga (CPqAM/FIOCRUZ – Membro Externo), o Prof. Dr. Demócrito de Barros Miranda Filho (UPE – Membro Externo), a Prof^a. Dr^a. Líbia Cristina Rocha Vilela Moura (UFPE – Membro Externo) e o Prof. Dr. Antônio Roberto Leite Campêlo (UFPE – Membro Externo), componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, arguíram a doutoranda ISABELLA COIMBRA WAGNER sobre a sua Tese intitulada “TUBERCULOSE PULMONAR EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV: FATORES ASSOCIADOS AO ATRASO NO INÍCIO DO TRATAMENTO E AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DE UM SISTEMA DE PONTOS PARA O DIAGNÓSTICO EM PACIENTES COM BACILOSCOPIA NEGATIVA”, a qual foi orientada pelo Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes (UFPE) e co-orientada pela Prof^a. Dr^a. Maria de Fátima Militão Pessoa de Albuquerque (UFPE). Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da doutoranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Prof^a. Dr^a. Vera Magalhães da Silveira

Prof^a. Dr^a. Maria Cynthia Braga

Prof. Dr. Demócrito de Barros Miranda Filho

Prof^a. Dr^a. Líbia Cristina Rocha Vilela Moura

Prof. Dr. Antônio Roberto Leite Campêlo

APROVADA
APROVADA
APROVADA
APROVADA
APROVADO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Sílvio Romero Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Francisco de Souza Ramos

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Nicodemos de Pontes Teles Filho

COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

EM MEDICINA TROPICAL

Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

VICE-COORDENADORA

Valdênia Maria Oliveira de Souza

DOCENTES PERMANENTES

Ana Lúcia Coutinho Domingues

Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Fábio André Brayner dos Santos

Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

Marli Tenório Cordeiro

Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Valdênia Maria Oliveira de Souza

Vera Magalhães da Silveira

Vláudia Maria Assis Costa

DOCENTES COLABORADORES

Ana Catarina de Souza Lopes

Maria Amélia Vieira Maciel

Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Maria do Amparo Andrade

Dedicatória

Aos meus pais, Martha e Geraldo

“O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis”

Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS

A Deus

Ao Prof Ricardo Ximenes, orientador dedicado e paciente que despertou em mim, há muitos anos atrás a curiosidade científica, as inquietações da permanente busca pelo saber e o prazer de aproveitar o percurso

A Prfa Maria de Fátima Militão pelos ensinamentos, apoio, e pela liderança que fez do grupo de Tuberculose, uma equipe que trabalha com espírito de colaboração e harmonia

A meus pais, Martha e Geraldo, sem seu amor e apoio irrestritos eu não teria concluído esta tese

A Bernardo e Hermes

A Geraldo Filho

A Magda Maruza

Ao Dr. Fernando Queiroga

Dra Miriam Silveira diretora do Hospital Correia Picanço

A Todos as companheiras e companheiros do grupo TB

A Profa. Rosângela Coelho e todo o corpo docente da Pós-Graduação em Medicina Tropical

A George e Ulisses

A Todos do Grupo AIDS/PE

Aos amigos do Pavilhão Carlos Chagas

A Walter Galdino e Alice Lourenço.

Aos Médicos e funcionários do HUOC e do Hospital Correia Picanço

A todos os pacientes participantes da pesquisa e seus familiares

A todos, muito obrigada!

LISTA DE FIGURAS

Estudo 1: fatores associados ao atraso no início do tratamento para tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV

Figura 1 - Algoritmo da seleção da população do estudo de fatores associados ao atraso no início do tratamento para tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV em Pernambuco, 2007-2010.

Estudo 2: Avaliação da acurácia de um sistema de pontos para o diagnóstico de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa em indivíduos adultos infectados pelo HIV.

Figura 1. Sistema de pontos para diagnóstico de tuberculose pulmonar em adultos infectados pelo HIV e baciloscopia do escarro negativa, adaptado do sistema de pontos para diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes negativos à baciloscopia. Fonte do original: Ministério da Saúde. Tuberculose. Guia de Vigilância Epidemiológica, 2002

Figura 2: Algoritmo da seleção da população do estudo para avaliação da acurácia de um sistema de pontos para o diagnóstico de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa em indivíduos infectados pelo HIV em Pernambuco, 2007-2010.

Figura 3. Curvas ROC dos sistemas de pontos: adaptado, modificado e com nova pontuação para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV e baciloscopia negativa.

LISTA DE TABELAS

Estudo 1: Fatores associados ao atraso no início do tratamento para tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV

Tabela 1 – Análise univariada dos fatores associados ao atraso no início do tratamento para tuberculose pulmonar, em indivíduos infectados pelo HIV, de acordo com o valor da mediana (ponto de corte), em Pernambuco, 2007 - 2010.

Tabela 2 – Resultados do modelo multivariado final dos fatores associados ao atraso no início do tratamento para tuberculose pulmonar, em indivíduos adultos infectados pelo HIV, em Pernambuco, 2007 – 2010.

Tabela 3 – Resultados do modelo multivariado final dos fatores associados ao atraso no início do tratamento para tuberculose pulmonar, em indivíduos infectados pelo HIV, incluindo a variável sintomas sistêmicos, em Pernambuco, 2007 - 2010.

Estudo 2: Avaliação da acurácia de um sistema de pontos para o diagnóstico de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa, em indivíduos infectados pelo HIV

Tabela 1 – Análise univariada das características biológicas e de hábitos de vida associados com a condição de caso de tuberculose, em indivíduos infectados pelo HIV, com suspeita de tuberculose pulmonar e baciloscopia negativa, em Pernambuco, 2007 – 2010.

Tabela 2 – Análise univariada das variáveis relacionadas à tuberculose e das variáveis relacionadas ao HIV associadas com a condição de caso de tuberculose, em indivíduos infectada pelo HIV, com suspeita de tuberculose pulmonar e baciloscopia negativa, em Pernambuco, 2007 – 2010.

Tabela 3 - Análise univariada das variáveis relacionadas aos sintomas de tuberculose associadas com a condição de caso de tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV, com suspeita de tuberculose pulmonar e baciloscopia negativa, em Pernambuco, 2007 – 2010.

Tabela 4 – Valores de sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa, para SPA, SPM, SPNP segundo pontos de corte com melhor rendimento diagnostico, para indivíduos infectados pelo HIV com suspeita de tuberculose pulmonar e baciloscopia negativa, em Pernambuco, 2007 – 2010.

Tabela 5 – Resultados do modelo multivariado das variáveis associadas das variáveis associadas com a condição de caso de tuberculose, coeficientes de regressão logística e proposta de pontuação para indivíduos infectados pelo HIV com suspeita de tuberculose pulmonar e baciloscopia negativa, Pernambuco, 2007 – 2010.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS/aids	- Acquired Immunodeficiency Syndrome - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.
TARV	- Terapia Antirretroviral.
CD4	- Célula linfocitária com proteína de superfície da membrana celular 4.
Curva ROC	- Receiver Operating Curve.
E	- Especificidade.
HAART	- Highly Active Antiretroviral Therapy - Terapia Antirretroviral Altamente Potente.
HCP	- Hospital Correia Picanço.
HIV	- Human Immunodeficiency Virus - Vírus da Imunodeficiência Humana.
HUOC	- Hospital Universitário Oswaldo Cruz.
IC	- Intervalo de Confiança.
IQL	- Intervalo Interquartil.
IFN- γ	- Interferon Gama.
IL	- Interleucina.
IMC	- Índice de Massa Corpórea.
LACEN	- Laboratório Central.
MS	- Ministério da Saúde do Brasil.
MTB	- <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .
OMS/WHO	- Organização Mundial da Saúde – World Health Organization.
OR	- Odds Ratio.
PVHIV	- Pessoa(s) vivendo com HIV.
RV +	- Razão de verossimilhança positivo.
RV -	- Razão de verossimilhança negativo.
S	- Sensibilidade.
SIM	- Sistema de Informação sobre Mortalidade.
SINAN	- Sistema de Notificação e Agravos.
SP	- Sistema de Pontos do Ministério da Saúde para Diagnóstico de Crianças e Adolescentes suspeitos de Tuberculose Pulmonar e Baciloscopia Negativa.
SPA	- Sistema de Pontos do Ministério da Saúde adaptado.

SPM	- Sistema de Pontos Modificado.
SPNP	- Sistema de Pontos com Nova Pontuação.
TARV	- Terapia antiretroviral.
TB	- Tuberculose.
TBP	- Tuberculose pulmonar.
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
UNAIDS	- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS – Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS.
VPN	- Valor preditivo negativo.
VPP	- Valor preditivo positivo.

RESUMO

O diagnóstico e tratamento da tuberculose (TB) em pacientes infectados pelo HIV representam um importante desafio para a saúde pública, particularmente nos países em desenvolvimento, sendo a principal causa de morte em indivíduos coinfectados. Esta tese, apresentada no formato de dois artigos, teve como objeto de investigação participantes de uma coorte de indivíduos infectados pelo HIV, em investigação (artigo 2) ou tratamento (artigo 1) para tuberculose em dois serviços de referência para HIV em Pernambuco. Os objetivos dos estudos foram identificar os fatores associados ao atraso no início do tratamento de tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV e avaliar a acurácia do sistema de pontos adotado pelo Ministério da Saúde do Brasil para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e adolescente adaptado para adultos com suspeita de tuberculose pulmonar e baciloscopia do escarro negativa, em relação ao padrão-ouro do estudo. Esses estudos foram conduzidos a partir de uma coorte de indivíduos adultos infectados pelo HIV, atendidos em dois serviços de referência para HIV, em Pernambuco, no período de julho de 2007 a dezembro de 2010. O primeiro artigo (**fatores associados ao atraso no início do tratamento para tuberculose pulmonar, em indivíduos infectados pelo HIV**), é um estudo de caso controle aninhado à coorte descrita acima, cuja população de estudo foi composta por 242 pacientes participantes da coorte diagnosticados com tuberculose pulmonar. O período entre o aparecimento da tosse e o início do tratamento para tuberculose teve mediana de 41 dias, tendo sido esta última definida como ponto de corte para atraso no início do tratamento. Os fatores associados ao atraso foram: astenia, dor torácica, uso de drogas ilícitas e baciloscopia do escarro negativa. O segundo artigo (**avaliação da acurácia de um sistema de pontos para o diagnóstico de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa em indivíduos infectados pelo HIV**) é um estudo de validação fase III cuja população de estudo foi constituída de 1.276 indivíduos participantes da coorte e que foram suspeitos de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa pelos critérios do estudo, sendo que 128 foram diagnosticados com a doença pelo padrão-ouro do estudo. As variáveis associadas ao diagnóstico de tuberculose foram: tosse, perda de peso, febre, desnutrição, radiografia do tórax e teste tuberculínico reator. Foram testadas três versões do sistema de pontos. O melhor desempenho diagnóstico ocorreu com uma nova pontuação proposta e com ponto de corte ≥ 40 , com sensibilidade = 81,2% (74,5 – 88%), especificidade = 78% (75,6 – 80,4%), RV + 3,7, RV- 0,24, VPP = 29,2% (24,5 – 33,9) e VPN = 97,4% (96,4 – 98,4%). Em relação ao atraso no início do tratamento os resultados apontaram para a necessidade de uma maior discussão sobre: (1) o papel da astenia e da dor torácica como fatores que podem estar presentes nos pacientes com tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV, (2) o papel da baciloscopia negativa na coinfeção TB/HIV, (3) a melhor abordagem a ser usada para os usuários de drogas nesta população. Quanto à validação do sistema de pontos, os resultados evidenciaram que a acurácia do sistema de pontos do Ministério da Saúde utilizado para o diagnóstico de tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV com baciloscopia negativa limita o seu uso na prática clínica, porém o sistema de pontos com nova pontuação apresentou, na população estudada, uma acurácia semelhante à de outros instrumentos testados, e uma boa capacidade em discriminar pacientes quem não tem tuberculose pulmonar, sendo necessários novos estudos com a aplicação deste sistema de pontos para validá-lo, avaliando assim a sua utilidade no diagnóstico de tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV com baciloscopia negativa.

palavras-chave: HIV. Tuberculose pulmonar. Diagnóstico. Atraso. Tratamento. Acurácia. Baciloscopia negativa. Sistema de Pontos.

ABSTRACT

Diagnosis and treatment of tuberculosis in HIV-infected patients represents a major challenge for public health, particularly in developing countries, is the leading cause of death in coinfecting individuals. This thesis, presented in the form of two articles, had as object of research participants in a cohort of HIV-infected subjects in research (Article 2) or treatment (Article 1) for tuberculosis services in two reference centers to HIV/AIDS in Pernambuco. The objectives of the study were to identify factors associated with delay in initial treatment of pulmonary tuberculosis in HIV-infected individuals and to evaluate the accuracy of the scoring system adopted by the Ministry of Health of Brazil for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children and adolescents, adapted for adults with suspected pulmonary tuberculosis and negative sputum smear, compared to the gold standard study. These studies were conducted from a cohort of HIV-infected adults treated at two reference centers for HIV, in Pernambuco, in the period July 2007 to December 2010. The first article **(associated factors for treatment delay in pulmonary tuberculosis in HIV-infected individuals: a nested case-control study)**, is a case-control study nested in a cohort described above, whose study population comprised 242 patients in the cohort diagnosed with pulmonary tuberculosis. The period between the onset of cough and initiation of treatment for tuberculosis had a median of 41 days, the latter being defined as the cutoff for delay in starting treatment. Factors associated with delay were: asthenia, chest pain, use of illicit drugs and negative sputum smear. The second article **(validating a scoring system for the diagnosis of smear-negative pulmonary TB in adults living with)** is a validation study phase III whose population consisted of 1,276 individuals participating in the cohort who were suspected of pulmonary tuberculosis with smear-negative by the criteria of the study, and 128 were diagnosed with the disease by gold standard study. The variables associated with the diagnosis of tuberculosis were cough, weight loss, fever, malnutrition, chest radiograph, and tuberculin skin test reactive. We tested three versions of the points system. The best diagnostic performance occurred with a new proposal and score cutoff ≥ 40 , sensitivity = 81.2% (74.5 - 88%), specificity = 78% (from 75.6 to 80.4%), LR + 3.7, LR-0.24, PPV = 29.2% (24.5 to 33.9) and NPV = 97.4% (96.4 to 98.4%). Regarding the delay in starting treatment, results pointed to the need for further discussion: (1) the role of asthenia and chest pain as factors that may be present in patients with pulmonary TB in HIV-infected individuals, (2) the role of the smear-negative TB/HIV, (3) the best approach to be used for drug users in this population. Regarding the validation of the scoring system, the results showed that the accuracy of the scoring system of the Ministry of Health used to diagnose tuberculosis in HIV-infected individuals with negative smear limits its use in clinical practice, but the system of points with new score, in the study population, presented an accuracy similar to other instruments tested, and a good ability to discriminate patients who did not have pulmonary tuberculosis, with further studies needed to apply this point system to validate it, thus evaluating its usefulness in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in HIV-infected individuals with negative smear

Keywords: HIV. Tuberculosis. Diagnosis. Delay. Smear negative. Score system

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

APRESENTAÇÃO	17
CAPÍTULO I	19
1 REVISÃO DE LITERATURA	19
1.1 EPIDEMIOLOGIA DA COINFECÇÃO TUBERCULOSE/HIV	19
1.2 INTERAÇÃO ENTRE O MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS E O HIV	22
1.3 ATRASO NO INÍCIO DO TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE PULMONAR	22
1.4 DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV	25
1.5 DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV COM BACILOSCOPIA DO ESCARRO NEGATIVA	26
1.6 SISTEMA DE PONTOS NO DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV COM BACILOSCOPIA NEGATIVA	27
CAPÍTULO 2	29
2 OBJETIVOS.....	29
2.1 OBJETIVO GERAL	29
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
CAPÍTULO 3	32
3. MÉTODO	32
3.1 ESTUDO 1: FATORES ASSOCIADOS AO ATRASO NO INÍCIO DO TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE PULMONAR EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV	33
3.1.1 Desenho do Estudo	33
3.1.2 Operacionalização da Pesquisa.....	33
3.1.2.1 População do Estudo	34
3.1.2.2 Tipo de Amostragem e Definição do Tamanho da Amostra.....	34
3.1.2.3 Definição de Termos e Variáveis de Estudo	34
3.1.2.4 Método de Coleta e Processamento dos Dados.....	41
3.1.2.5 Qualidade dos Instrumentos de Medida	42
3.1.2.6 Padronização das Técnicas	42

3.1.3 Processamento e Análise dos Dados	43
3.1.4 Limitações Metodológicas	44
3.2 ESTUDO 2: AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA DE UM SISTEMA DE PONTOS PARA O DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR COM BACILOSCOPIA NEGATIVA EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV	44
3.2.1 Desenho do Estudo	44
3.2.2 Operacionalização da Pesquisa.....	45
3.2.2.1 População do Estudo	45
3.2.2.2 Tipo de Amostragem e Definição do Tamanho da Amostra.....	45
3.2.2.3 Definição de Termos e Variáveis de Estudo	45
3.2.2.4 Método de Coleta e Processamento dos Dados.....	53
3.2.2.5 Qualidade dos Instrumentos de Medida	55
3.2.2.6 Padronização das Técnicas	55
3.2.3 Processamento e Análise dos Dados	55
3.2.4 Limitações Metodológicas	58
CAPÍTULO 4	60
ARTIGO 1.....	60
ARTIGO 2.....	88
CAPÍTULO 5	113
CONCLUSÕES.....	113
CAPÍTULO 6	115
RECOMENDAÇÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	115
7. REFERÊNCIAS.....	117
APÊNDICES	125
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	125
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DE ENTREVISTA	127
APÊNDICE C – FICHA DE COLETA DE DADOS DO PRONTUÁRIO.....	136
APÊNDICE D – SISTEMA DE PONTOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA O DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM BACILOSCOPIA NEGATIVA PARA ADULTOS INFECTADOS PELO HIV COM SUSPEITA DE TUBERCULOSE PULMONAR E BACILOSCOPIA NEGATIVA.....	155
APÊNDICE E – ARTIGO 1, VERSÃO EM LÍNGUA INGLESA.....	156

APÊNDICE F – ARTIGO 2, VERSÃO EM LÍNGUA INGLESA.....	176
ANEXOS	200
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	200
ANEXO B – SISTEMA DE PONTOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA O DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM BACILOSCOPIA NEGATIVA	201

APRESENTAÇÃO

No ano de 2006, a partir de projeto aprovado em edital de pesquisa do Ministério da Saúde para seleção de projetos voltados para estudos clínicos e epidemiológicos em DST/HIV/AIDS foi criado um grupo de pesquisa, coordenado pelo Prof. Ricardo Ximenes e constituído por docentes, pesquisadores, médicos das Universidades Federal e Estadual de Pernambuco e das Secretarias Estadual e Municipal de Saúde, com o propósito de estudar vários aspectos da infecção pelo HIV.

Três projetos de pesquisa enviados por esse grupo foram selecionados: o primeiro, deles abordava a coinfecção tuberculose/HIV, coordenado pela Profa. Maria de Fátima Militão de Albuquerque e vice-coordenado pela Dra. Magda Maruza; o segundo abordava a associação do HIV com as doenças cardiovasculares, coordenado pela Profa. Heloísa Ramos, e o terceiro, abordava a associação do HIV com distúrbios metabólicos, coordenado pelo Prof. Demócrito Miranda Filho. O grupo foi denominado de GRUPO AIDS/PE e, a partir de então, começou realizar encontros sistemáticos para discussão e aprofundamento dos projetos.

Em 2007, quando já estava aprovada na seleção do Doutorado em Medicina Tropical da UFPE, foram iniciados a elaboração dos manuais de campo e dos instrumentos de coleta de dados que seriam utilizados pelos projetos de pesquisa do grupo AIDS/PE. Em julho deste ano, após liberação dos primeiros recursos pelo Ministério da Saúde, foram iniciados os trabalhos deste grupo de pesquisa, inicialmente no Hospital Universitário Oswaldo Cruz e, três meses depois, no Hospital Correia Picanço. Durante o desenvolvimento da pesquisa, foi aprovado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) outro projeto na área de tuberculose, sob a coordenação geral da Profa. Cynthia Braga denominado “Estudo da tuberculose em populações especiais: validação de métodos diagnósticos em coinfectados pelo HIV, idosos e crianças e avaliação da transmissão hospitalar da tuberculose e efeito do HAART em pacientes coinfectados pelo HIV”, que contemplava, entre os seus objetivos, estudar a coinfecção HIV/TB e as complicações da terapia antirretroviral, neste grupo populacional.

Dentre as possibilidades de estudo da coinfeção HIV/TB, duas despertaram meu interesse em especial: o desafio do diagnóstico de tuberculose pulmonar nos casos com baciloscopia negativa e também a possibilidade de avaliar o período de tempo entre o início dos sintomas e o tratamento da tuberculose, em pessoas infectadas pelo HIV. Essas situações são desafios que fazem parte do dia a dia dos profissionais que tratam e acompanham pacientes com tuberculose e infectados pelo HIV.

CAPÍTULO I

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 EPIDEMIOLOGIA DA COINFEÇÃO TUBERCULOSE/HIV

A tuberculose (TB) é a principal causa de morbidade e mortalidade em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Apesar da disponibilidade de tratamento eficiente para TB há décadas, a tuberculose permanece como um importante problema de saúde pública no mundo (SHAH, 2009).

Em 1993, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou TB como emergência de saúde pública mundial. Na ocasião, a estimativa era de 7 a 8 milhões de casos e 1,3 a 1,6 milhão de óbitos a cada ano (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

A infecção pelo HIV é o maior fator de risco conhecido para o desenvolvimento de TB (SHARMA, 2005). Ambos, HIV e TB estão intrinsecamente ligados a desnutrição, desemprego, alcoolismo, uso de drogas, pobreza e abandono, com importante impacto na economia dos países em desenvolvimento (SHARMA, 2005).

Os indivíduos com a coinfeção TB/HIV têm 21 a 34 vezes maior probabilidade de progredir para o adoecimento por tuberculose do que aqueles sem HIV (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). Mundialmente, um em cada dez dos quase nove milhões de pessoas que desenvolvem TB a cada ano é HIV positivo: é o equivalente a um milhão de casos novos de TB em indivíduos infectados pelo HIV em 2010 e, para este ano foram estimadas 350.000 mortes por TB, neste grupo de indivíduos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

Embora a incidência de TB associada ao HIV tenha atingido seu pico em 2006 ainda é necessária a redução da prevalência e mortalidade (KRANZER, 2010). Em 2009 estimou-se que cerca de 32,8 milhões de indivíduos estivessem infectados pelo HIV em todo mundo (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2010). Neste mesmo período, dois bilhões de pessoas tinham infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*, e destes, cerca de 8% a 10% adoecem por tuberculose a cada ano (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2010; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009b).

A parceria OMS e UNAIDS estabeleceram como objetivo para 2015 a redução nos índices de mortalidade para TB em indivíduos infectados pelo HIV devendo ser reduzida em

50%, em comparação ao ano de 1990, quando foi registrado o maior índice de mortalidade em indivíduos infectados pelo HIV (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). A estratégia recomendada pela OMS para alcançar esses objetivos é o conjunto de recomendações denominado de STOP TB lançado em 2006.

Embora a prevalência da tuberculose esteja caindo em todas as regiões do mundo é improvável que a meta da parceria STOP TB seja atingida (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). Apesar disso, entre os 22 países com elevada carga de TB a mortalidade vem declinando, exceto provavelmente pelo Afeganistão. Cinco países alcançaram o objetivo de reduzir em 50% o índice de mortalidade de 1990, em 2010: Brasil, Camboja, China, Uganda e Tanzânia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

No ano de 2010, o número de pacientes com TB que foram testados para o HIV alcançou 2,1 milhões, equivalente a 34% dos casos notificados de TB. Esse fato representou uma melhora dos 28% em 2009 e quase 10 vezes melhor que os 3,7% em 2003. Entre os pacientes com TB que foram testados para o HIV neste ano, 22% foram positivos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). Os mais elevados índices da coinfeção TB/HIV ocorrem no continente africano 44%, seguido pelo americano (17%), e no Brasil esse percentual foi de 23% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). Ainda neste ano foram notificados 1,1 milhão de novos casos de TB em indivíduos infectados pelo HIV e destes, 82% estão na África.

O Brasil encontra-se entre os 22 países responsáveis por 80% da carga mundial de tuberculose, ocupando a 19ª posição em relação ao número de casos da doença e a 104ª posição em relação ao coeficiente de incidência no conjunto de países do mundo (BRASIL, 2010a; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010a). Desde que se tornou signatário da Declaração do Milênio, aprovada pelos membros da Organização das Nações Unidas em 2000, o Brasil assumiu o compromisso de combater a tuberculose, o HIV e outras doenças, cuja meta é reduzir à metade, a incidência e a mortalidade por TB até 2015 em relação ao ano de 1990, e eliminar a TB como problema de saúde pública até o ano 2050 (BRASIL, 2010b).

Nos últimos vinte anos a taxa de incidência de tuberculose no Brasil caiu em 26% e estima-se que cerca de 57 milhões de pessoas estejam infectadas pelo *Mycobacterium*

tuberculosis no país (BRASIL, 2010b). Em 2010 a incidência de TB em indivíduos infectados pelo HIV foi de 9,3/100.000 (BRASIL, 2011).

A taxa de mortalidade por tuberculose caiu 32% nas últimas duas décadas (BRASIL, 2010b). Contudo, ainda morrem 4500 pessoas por tuberculose por ano no país e a maioria dos óbitos ocorrem nas regiões metropolitanas e em ambiente hospitalar (BRASIL, 2010a). No Brasil, a TB é primeira causa de morte em pessoas vivendo com HIV (BRASIL 2011).

O Brasil tem mais de 600.000 casos notificados de aids de 1980 a 2011, com incidência para o HIV de 17,9/100.000 (BRASIL, 2011). Em 2010, a mortalidade por aids no país foi de 1,5/100.000 (BRASIL, 2011). No país, é freqüente a descoberta da soropositividade para HIV durante o diagnóstico de tuberculose (BRASIL, 2010a). No entanto, embora a oferta de testagem para HIV seja de aproximadamente 70%, apenas cerca de 50% tem acesso ao seu resultado em momento oportuno, com uma prevalência de positividade de 15% (BRASIL, 2010a).

Pernambuco tem o sexto maior coeficiente de incidência de casos de tuberculose no Brasil e o primeiro na Região Nordeste (46,9 por 100.000 habitantes) (BRASIL, 2011). O estado apresenta a 2ª maior taxa de mortalidade por TB no país (BRASIL, 2011). Dados do ano de 2009 apontam que em Pernambuco, apenas 20% dos casos notificados de tuberculose foram testados para o HIV (PERNAMBUCO, 2009b) e dados parciais para o ano de 2011 mostraram que dos 4.694 casos de TB notificados no estado, 11% foram em indivíduos infectados pelo HIV (BRASIL, 2011).

No estado de Pernambuco foram notificados 18.215 casos de indivíduos infectados pelo HIV nos últimos 30 anos, cuja incidência em 2010 foi de 17 casos/100.000 habitantes, sendo o 12º estado em incidência e o 1º da região nordeste do país (BRASIL, 2011). Dados de 2010, apontam mortalidade por AIDS de 2,1/100.000 no estado (BRASIL, 2011).

Recife é a capital brasileira com o maior número de casos novos de tuberculose no país (132 casos por 100.000 habitantes) (BRASIL, 2011). Estudo conduzido por Albuquerque et al (2007) tendo como população alvo 1.500 pacientes que iniciaram tratamento para tuberculose nos serviços de saúde do município, encontraram uma prevalência de infecção

pelo HIV de 8%, apesar de percentual significativo de pacientes não ter realizado a sorologia para HIV.

1.2 INTERAÇÃO ENTRE O *Mycobacterium tuberculosis* E O HIV

Indivíduos infectados pelo bacilo da tuberculose e sem o HIV apresentam um risco de adoecimento médio de 5 a 10% durante toda a vida, enquanto aqueles HIV positivos têm um risco de adoecer de 5 a 10% ao ano (MURRAY, 1988; NARAIN, 1992; SHIMAO, 1995).

A infecção pelo HIV predispõe ao desenvolvimento de formas graves de tuberculose por promover a redução na contagem de linfócitos CD4 (GELDMACHER, 2010), e o MTB intensifica a imunodeficiência causada pelo HIV, provavelmente, como resultado de um aumento da atividade viral (TOOSSI, 2004).

A infecção pelo HIV é considerada o principal fator de risco para a progressão da infecção latente por MTB, podendo aumentar em mais de 20 vezes o risco de reativação da tuberculose (GOLETTI, 1998; CORBETT, 2003). Este fato demonstra o efeito altamente danoso da associação entre as duas doenças (WHALEN, 1995).

Portanto, a infecção pelo HIV e a tuberculose estão tão intimamente relacionadas que, muitas vezes, as duas doenças são referidas como co-epidemia. O risco de adoecimento por tuberculose é 20 a 37 vezes maior em indivíduos infectados pelo HIV e, em alguns países da África subsaariana, até 80% dos pacientes com tuberculose têm HIV e, mesmo sob tratamento antirretroviral, indivíduos infectados pelo HIV são seis vezes mais propensos a morrer de tuberculose do que aqueles sem HIV (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009b).

1.3 ATRASO NO INÍCIO DO TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE PULMONAR

O diagnóstico precoce de tuberculose, sobretudo nas formas pulmonares é fundamental para o início do tratamento e para o controle da doença (GETAHUN, 2007). Em indivíduos infectados pelo HIV, o atraso no início do tratamento para tuberculose é fator importante para elevada morbidade (WHITEHORN, 2010), mortalidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011) e transmissibilidade da doença (LIAM, 1997; MADEBO, 1999), além de aumentar o tempo de ocupação de leitos hospitalares, tanto em países em desenvolvimento como nos industrializados (HUDSON, 2000). O tratamento precoce da

tuberculose, entre outras medidas, pode reduzir os índices de morbidade e mortalidade nos indivíduos infectados pelo HIV (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

Apesar da importância do tratamento precoce para tuberculose no indivíduo infectado pelo HIV, não há consenso em relação ao período de tempo entre o aparecimento dos sintomas e o início do tratamento (ponto de corte), a partir do qual se caracterizaria atraso no diagnóstico e/ou tratamento para TB (SANTOS, 2005; SREEMAREDDY, 2009). Apesar desse fato, a maioria dos estudos que aborda o atraso no início do diagnóstico e/ou do tratamento para tuberculose, o faz classificando-o em três níveis: (1) atraso relacionado ao paciente, que consiste no tempo entre o aparecimento dos sintomas e a chegada ao serviço de saúde em seus vários níveis de assistência, (2) atraso relacionado ao serviço de saúde, que consiste no intervalo de tempo entre o momento em que o paciente procura assistência nas unidades de saúde e a prescrição do tratamento e (3) tempo total de atraso ou atraso total, que consiste na soma dos atrasos descritos anteriormente. (BLEDA, 2004; ROJIBULSTIT, 2006).

Em revisão sistemática da literatura sobre o tempo de atraso no diagnóstico de tuberculose pulmonar foi relatado tempo total de atraso, tempo de atraso relacionado ao paciente e ao sistema de saúde de 25 a 185 dias, 4,9 a 162 dias e de 2 a 87 dias, respectivamente, tanto para países com maior poder aquisitivo como para países com recursos mais limitados. O tempo médio de atraso relacionado ao paciente foi similar ao relacionado aos serviços de saúde (28,7 dias e 25 dias, respectivamente) (STORLA, 2008).

Revisões sistemáticas realizadas sobre o tema (STORLA, 2008; SREEMAREDDY, 2009; FINNIE, 2011) evidenciaram a ausência de uniformidade quanto à definição de atraso (sobretudo a relacionada aos serviços de saúde), às características das populações estudadas, à prevalência da tuberculose e do HIV, além do perfil econômico dos países onde os estudos são realizados. Em uma delas (STORLA, 2008), que selecionou estudos realizados em países com variadas prevalências de tuberculose e HIV, o vírus foi avaliado enquanto variável em apenas 4 dos 58 estudos selecionados, não havendo referência quanto a fatores de risco a ele relacionados.

Finnie et al. (2011) em sua revisão sistemática sobre atraso no diagnóstico e tratamento para tuberculose, relataram que em apenas 20% dos estudos selecionados havia referência a pacientes infectados pelo HIV, e mesmo assim, apenas características

sociodemográficas foram avaliadas, e que esta reduzida frequência com que o HIV está presente na grande maioria dos relatos é um fator que compromete a comparabilidade entre os estudos.

A frequência de indivíduos infectados pelo HIV em alguns estudos sobre atraso no diagnóstico e/ou tratamento para TB variou de 16,4% a 67% (RAO, 1999; KIWUWA, 2005; SANTOS, 2005; LORENT, 2008; MENTJIES, 2008; MFINANGA, 2008; NGADAYA, 2009; WHITEHORN, 2010) e alguns deles foram realizados em países da Ásia e África subsaariana que têm elevada prevalência da coinfeção HIV/TB (KIWUWA, 2005; MFINANGA, 2008).

Kramer et al. (1990) realizaram estudo retrospectivo de 52 indivíduos infectados pelo HIV com diagnóstico de tuberculose pulmonar e extra-pulmonar e relataram que não houve diferença quanto a sintomatologia, padrão radiológico, contagem de CD4, anemia e outros fatores clínicos, entre o grupo que começou tratamento precocemente e o que foi tratado posteriormente. Segundo esses autores, a principal causa de atraso foi a inadequação na coleta de escarro para realização de baciloscopias e cultura pelo serviço de saúde. Contudo, neste estudo o tempo de atraso foi arbitrado.

No Brasil, Santos et al. (2005) analisaram uma coorte de 1105 pacientes adultos com tuberculose pulmonar, realizada no Recife, verificaram que 62% dos casos tiveram atraso no início do tratamento de mais de 60 dias. Fatores como sexo, idade avançada, consumo de álcool, escolaridade, contato prévio com caso de tuberculose, baciloscopia do escarro negativa não estiveram associados ao atraso. Associação foi encontrada com estar desempregado, relato de perda de peso, e domicílio em determinados distritos de saúde. A soropositividade para o HIV não foi analisada.

Estudos que incluíram ou não indivíduos infectados pelo HIV relataram alguns fatores associados ao atraso no diagnóstico ou início do tratamento para TB, a maioria deles relacionados ao paciente como o custo do deslocamento entre o local de moradia e o de atendimento, residir em área rural (CAMBANIS, 2005), estigma relacionado ao diagnóstico da tuberculose (RAJESWARI, 2002), aspectos culturais como o uso de curandeiros (YIMER, 2005), uso de drogas (DIEZ, 2004; MORENO, 2008).

Formas de apresentação de tuberculose pulmonar atípicas e extra-pulmonares foram descritas como fator de risco para a demora no diagnóstico da tuberculose (WORLD HEALTH

ORGANIZATION, 2006). Contudo, estudos apresentaram resultados discordantes desta informação (FRANCO, 1996; LAWN, 1998; NGAMVITHAYAPONG, 2001).

Em relação ao atraso relacionado ao serviço de saúde, a baciloscopia do escarro negativa foi relacionada como um dos fatores mais associados ao atraso no início do tratamento para TB (HUDSON, 2000; HIANG, 2005; FARAH, 2006; LORENT, 2008; WHITEHORN, 2010).

1.4 DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV

O diagnóstico da tuberculose (TB) pulmonar é baseado, principalmente, na pesquisa direta de bacilos álcool-ácido resistentes no escarro (baciloscopia) e na cultura para *Mycobacterium tuberculosis* (CHAN et al, 2000). Entretanto, em indivíduos infectados pelo HIV o rendimento desses métodos diagnósticos é mais baixo do que em indivíduos sem HIV. A sensibilidade da baciloscopia do escarro em infectados pelo HIV varia 30 a 60% (AARON, 2004; KENSHINRO, 2006), provavelmente pelo fato de que os pacientes com TB associada ao HIV têm menor quantidade de bacilos no escarro. A cultura do escarro espontâneo em meio sólido (Lowenstein Jensen) é positiva em 70% a 80% dos casos de tuberculose pulmonar em pacientes imunocompetentes (KRITSKI, 2005), porém em indivíduos infectados pelo HIV a sensibilidade deste exame é de até 42% e o tempo necessário para o resultado, pode variar de três a oito semanas (AARON, 2004). Estima-se que apenas 45% dos casos de TB em indivíduos infectados pelo HIV sejam confirmados pelos métodos diagnósticos acima descritos (SHAH, 2009). Em consequência disso, muitos casos de TB em HIV são diagnosticados com base em indicadores clínicos e radiológicos (SIDIQI, 2003).

A dificuldade diagnóstica nestes pacientes está associada, dentre outros fatores, ao fato de que a imunodeficiência pode modificar o quadro clínico e radiológico da doença (KRAMER, 1990; JONES, 1993; KRITSKI, 2005). Nos indivíduos infectados pelo HIV, a apresentação clínica da tuberculose varia de acordo com o estado imunológico (BRASIL, 2002). A forma de apresentação típica da doença ocorre no estágio precoce do comprometimento imunológico ($CD4 \geq 200$ células mm^3), cujos sintomas são os encontrados habitualmente na apresentação pós-primária da tuberculose pulmonar: tosse, febre, sudorese noturna e perda de peso, cujo padrão radiológico mais freqüente apresenta infiltrado ou cavitação em lobos superiores (RAVIGLIONE, 1992; KRITSKI, 2005). Por outro

lado, na fase de imunossupressão avançada do HIV ($CD4 < 200$ células/mm³), a apresentação clínica da TB pulmonar nestes pacientes é frequentemente atípica, semelhante à apresentação da tuberculose primária, cuja radiografia do tórax pode evidenciar infiltrado intersticial difuso, linfadenopatia hilar ou mediastinal, apesar de que 10 a 20% dos pacientes podem apresentar radiografia de tórax normal (BURZYNSKI, 2004; SHARMA, 2005; WANG, 2007). A tuberculose primária é mais comum em crianças e adolescentes, em estado de imunocompetência (KRITSKI, 2005).

1.5 DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV COM BACILOSCOPIA DO ESCARRO NEGATIVA

O diagnóstico de tuberculose nos casos com baciloscopia do escarro negativa é um desafio pela indisponibilidade de método simples e rápido (KOOLE, 2011). A presença de casos de TB pulmonar com baciloscopia negativa é um problema clínico comum, particularmente nos países afetados pelas epidemias de TB e HIV (COLENBANDERS & BASTIAN, 2000).

Na ausência da baciloscopia positiva, a maioria dos casos de tuberculose pulmonar é diagnosticada em bases clínicas, radiológicas e eventualmente, por outros exames laboratoriais (SIDDIQI, 2003). A OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007) define caso de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa, pacientes com pelo menos duas baciloscopias negativas e anormalidades no Rx de tórax sugestivas de tuberculose em atividade. Em publicação abordando recomendações para diagnóstico e tratamento de tuberculose com baciloscopia negativa em adultos e adolescentes, propõe algoritmo para tratamento empírico, preconizado para pacientes com quadro clínico sugestivo e que não melhoraram com uso de antibioticoterapia sistêmica, sem uso de fluorquinolonas.

No Brasil, o Ministério da Saúde (2009) define como caso de tuberculose pulmonar negativa, aqueles pacientes que apresentarem duas baciloscopias negativas, com imagem radiológica e achados clínicos sugestivos, que permitam ao médico realizar diagnóstico de tuberculose (BRASIL, 2009a). Contudo, a tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa frequentemente apresenta pouca produção de escarro, com pequena carga bacilar e ausência de cavitação ao exame radiológico do tórax (WILSON, 2006). Não está claro o papel da radiografia do tórax no diagnóstico de TB em indivíduos infectados pelo HIV (SHAH,

2009). Porém, a radiografia do tórax pode ser normal em até 29% de pacientes com cultura de escarro positiva para TB, sobretudo nos casos com imunodepressão avançada (PALMIERI, 2002; ADERAYE, 2004)

Com a finalidade de melhorar o diagnóstico da tuberculose em pacientes com baciloscopia negativa, pesquisadores têm desenvolvido modelos diagnósticos a partir de sistema de pontos, algoritmos diagnósticos e modelo de classificação de casos apesar de, na maioria deles, não inclui apenas pacientes infectados pelo HIV (SAMB, 1997; SELWYN, 1998; KANAYA, 2001; TESSEMA, 2001; BAH, 2002; SIDDIQI, 2006; SOLARI, 2008; SOTO, 2008).

1.6 SISTEMA DE PONTOS NO DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV COM BACILOSCOPIA NEGATIVA

Os sistemas de pontos são uma proposta de instrumento alternativo para o diagnóstico onde valores numéricos são atribuídos às variáveis do sistema. Têm como proposta quantificar a probabilidade de ocorrência de um determinado evento a partir de critérios previamente identificados (SOLARI, 2008). O diagnóstico final é estabelecido de acordo com o ponto de corte (valor) utilizado para a definição do evento sob estudo. Esse instrumento traz como vantagens a uniformidade de critérios diagnósticos e facilita a operacionalização dos serviços de saúde (CARTAXO, 2006).

Estudos utilizaram sistemas de pontos como instrumento diagnóstico para tuberculose pulmonar em suspeitos de TB com baciloscopia negativa (KANAYA, 2001; TESSEMA, 2001; SOTO, 2008; ALAVI-NAINI, 2012). Destes, alguns foram retrospectivos (KANAYA, 2001; TESSEMA, 2001; ALAVI-NAINI, 2012) e a prevalência do HIV variou de 0 (TESSEMA, 2001) a 49% (KANAYA, 2001). As medidas de acurácia apresentaram grande variação entre os estudos: sensibilidade (S) = 70 a 94%, especificidade (E) = 42 a 94%, valor preditivo positivo (VPP) = 43 a 73%, valor preditivo negativo (VPN) = 93 a 98,7%. Razão de verossimilhança positiva (RV+) e razão de verossimilhança negativa (RV-) não foram calculadas na maioria dos estudos.

No Brasil, foi adotado um sistema de pontos para o diagnóstico de tuberculose em crianças e adolescentes, que foi incorporado às normas do Ministério da Saúde para o diagnóstico de tuberculose em pacientes nessa faixa etária, com baciloscopia negativa

(BRASIL, 2002). Esse sistema de pontos foi elaborado utilizando dados clínicos, radiológicos e de reatividade à prova tuberculínica, cuja pontuação para as variáveis foi atribuída arbitrariamente. Esse sistema de pontos foi validado para menores de 15 anos, sob investigação ambulatorial (SANT'ANNA, 2004; MACIEL, 2008; PEDROZO, 2009) e hospitalizados (SANT'ANNA, 2006; MACIEL, 2008). Os estudos relataram sensibilidade de 89 a 92% e especificidade 70 a 86% com ponto de corte otimizado (SANT'ANNA 2004; MACIEL 2008)

A tuberculose pulmonar associada ao HIV pode se apresentar com um padrão radiológico pós primário ou típico nos estágios precoces do da infecção pelo HIV, ou com um padrão radiológico primário ou atípico nas fases mais avançadas da infecção pelo HIV (RAVIGLIONE, 1992; SHARMA, 2005). Há similaridade na apresentação da tuberculose entre crianças e adultos infectados pelo HIV, em virtude de Indivíduos imunocomprometidos apresentarem perfil de adoecimento por tuberculose semelhante ao de encontrado em crianças (MARAIS, 2010). Considerando o exposto acima, é possível que o sistema de pontos proposto pelo Ministério da Saúde do Brasil para o diagnóstico de crianças e adolescentes com baciloscopia negativa. No presente estudo, propomos avaliar a acurácia deste sistema de pontos proposto pelo Ministério da Saúde, para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em pacientes adultos com HIV/aids e baciloscopias negativas, e também avaliar se existe associação entre fatores clínicos, radiológicos e imunológicos descritos na literatura médica e o diagnóstico de tuberculose, nesse grupo de pacientes.

CAPÍTULO 2

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Identificar os fatores associados ao atraso no início do tratamento para tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV e avaliar a acurácia do sistema de pontos adotado pelo Ministério da Saúde do Brasil para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes, adaptado para adultos infectados pelo HIV, com suspeita de tuberculose pulmonar e baciloscopia do escarro negativa, em relação ao padrão-ouro do estudo.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Estimar o tempo entre o aparecimento dos sintomas e início do tratamento para tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV;

2.2.2 Verificar a associação entre (1)fatores biológicos (sexo e idade), (2)fatores socioeconômicos (município de residência, estado civil, com quem reside, escolaridade, emprego), (3)fatores relacionados aos hábitos de vida (tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas), (4)fatores relacionados ao HIV (presença de doenças oportunistas, caso AIDS, contagem de linfócitos CD4 e terapia antirretroviral), (5)fatores relacionados à tuberculose (local de início do tratamento para tuberculose, padrão radiológico, contato com pessoa que esteja tratamento para tuberculose, contato intradomiciliar com pessoa em tratamento para tuberculose, tratamento prévio para tuberculose, baciloscopia e cultura do escarro), (6)fatores clínicos (perda de peso, anemia, astenia, sudorese noturna, febre, produção de escarro, dispnéia, índice de massa corporal (IMC), hemotise, dor torácica) e o atraso no início do tratamento para tuberculose pulmonar, em indivíduos infectados pelo HIV;

2.2.3. Definir o melhor ponto de corte do sistema de pontos adotado pelo Ministério da Saúde do Brasil para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes, adaptado para adultos infectados pelo HIV com suspeita de tuberculose pulmonar e baciloscopia do escarro negativa, através da elaboração de curva ROC (Receiver Operator Characteristic).

2.2.4. Determinar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa do sistema de pontos adotado pelo Ministério da Saúde do Brasil, adaptado para adultos infectados pelo HIV, com suspeita de tuberculose pulmonar e baciloscopia do escarro negativa (Sistema de Pontos Adaptado), em relação ao padrão-ouro do estudo.

2.2.5 Verificar a magnitude da associação entre os fatores: (1)biológicos (idade, sexo), (2)relacionados aos hábitos e estilo de vida (etilismo, tabagismo e uso de drogas ilícitas) (3)clínicos (tosse, perda de peso, produção de escarro com ou sem sangue, sudorese noturna, dispneia, astenia, dor torácica, febre, grau de nutrição (índice de massa corporal (IMC), linfonodomegalia periférica)), (4)relacionadas ao HIV (uso de terapia antirretroviral (TARV), diagnóstico de aids, contagem de CD4, determinação da carga viral), (5)relacionados à tuberculose(contato com pessoa em tratamento para tuberculose, passado de tratamento para tuberculose, radiografia do tórax, teste tuberculínico), (6) relacionados a informação de passado de cancer ou ao uso de corticóide sistêmico, e o diagnóstico de tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV e baciloscopia negativa.

2.2.6 Estimar os parâmetros de acurácia do sistema de pontos modificado a partir das variáveis identificadas no item anterior, cujo sistema de pontos passa a ser chamado de Sistema de Pontos Modificado.

2.2.7 Propor uma nova pontuação para as variáveis seleccionadas e estimar os parâmetros de acurácia para o sistema de pontos com esta nova pontuação (Sistema de Pontos com Nova Pontuação)

CAPÍTULO 3

3. MÉTODO

POPULAÇÃO E LOCAL DA PESQUISA

O presente estudo faz parte de um projeto interinstitucional, conduzido por um grupo de pesquisa denominado GRUPO AIDS-PE, que congrega docentes, pesquisadores e médicos das Universidades Federal e Estadual de Pernambuco e das Secretarias Estadual e Municipal de Saúde, que foi criado em 2005, motivados pelo lançamento de um edital de pesquisa do Ministério da Saúde, que contemplava a seleção de projetos voltados para estudos clínicos e clínico-epidemiológicos em DST/HIV/AIDS. O grupo foi criado com o objetivo de estudar vários aspectos da infecção pelo HIV, abordando coinfeções e complicações da terapia antirretroviral, possibilitando uma avaliação mais global dos mesmos, potencializando os benefícios individualmente e otimizando os recursos para pesquisa. Dentre os estudos conduzidos a partir do projeto interinstitucional está o **Estudo clínico-epidemiológico da coinfeção HIV/Tuberculose em Recife**, projeto no qual os dois produtos desta tese estão inseridos. Esse projeto foi consorciado ao projeto de título **Estudo da tuberculose em populações especiais: validação de métodos diagnósticos em coinfectados pelo HIV, idosos e crianças e avaliação da transmissão hospitalar da tuberculose e efeito do HAART em pacientes coinfectados pelo HIV**, que contempla, entre os seus objetivos, estudar a coinfeção HIV/TB e complicações da terapia antirretroviral, neste grupo populacional.

Os estudos foram desenvolvidos em dois hospitais de referência para o tratamento de HIV/AIDS do estado de Pernambuco. O Hospital Correia Picanço é o principal Serviço de Referência para indivíduos infectados pelo HIV em Pernambuco, sendo responsável pelo atendimento de mais de 50% dos indivíduos infectados pelo HIV no Estado. O Serviço realiza atendimentos em caráter ambulatorial com equipe multiprofissional, e também possui leitos para internamento.

O Hospital Universitário Oswaldo Cruz pertence à Universidade de Pernambuco (UPE) e está integrado ao SUS como unidade de assistência terciária com serviços de alta

complexidade. O hospital dispõe de leitos para internamento, além de prestar assistência ambulatorial.

O projeto de pesquisa vem sendo desenvolvido de forma integrada, com a finalidade de responder a diferentes objetivos, tendo como base a mesma população-alvo, constituída por uma coorte de indivíduos infectados pelo HIV, maiores de 18 anos de idade, que começaram a ser selecionados em julho de 2007 no Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) e em outubro do mesmo ano no Hospital Correia Picano (HCP). A população atendida nestes hospitais corresponde a cerca de 70% dos indivíduos acompanhados no estado (cerca de 85% dos pacientes são procedentes da região metropolitana e 15% do interior do estado).

A pesquisa realizada para essa tese resultou em dois estudos:

Estudo 1: Fatores associados ao atraso no início do tratamento para tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV

Estudo 2: Avaliação da acurácia de um sistema de pontos para o diagnóstico de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa em indivíduos infectados pelo HIV

Em virtude das diferenças entre os dois estudos, a metodologia de cada um será apresentada separadamente.

3.1 ESTUDO 1: Fatores associados ao atraso no início do tratamento para tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV

3.1.1 Desenho do Estudo

Foi conduzido um estudo de caso-controle aninhado a uma coorte de indivíduos infectados pelo HIV.

3.1.2 Operacionalização da Pesquisa

3.1.2.1 População do Estudo

A população deste estudo foi composta por participantes de uma coorte de indivíduos infectados pelo HIV, maiores de 18 anos e que iniciaram tratamento para tuberculose pulmonar em dois serviços de referência para o HIV no estado de Pernambuco, de julho de 2007 a fevereiro de 2010 no HUOC e de outubro de 2007 a junho de 2010, no HCP. As duas unidades seguem as orientações do Ministério da Saúde do Brasil para o tratamento da tuberculose e do HIV (BRASIL, 2002).

Foram excluídos do estudo: (1) os pacientes que tiveram mudança do diagnóstico de tuberculose durante o acompanhamento; (2) os que evoluíram para o óbito dentro de 24 horas após instituição de tratamento empírico para TB; (3) os pacientes que abandonaram o tratamento empírico para TB em período inferior a 60 dias, sem parâmetros clínicos e radiológicos sugestivos de melhora da doença; (4) os que não apresentavam queixa de tosse ou não sabiam informar data do início da tosse e (5) os pacientes que iniciaram o tratamento em outros serviços.

3.1.2.2 Tipo de Amostragem e Definição do Tamanho da Amostra

A amostra foi constituída pelos indivíduos coinfectados que iniciaram o tratamento para tuberculose no período de julho de 2007 a junho de 2010

3.1.2.3 Definição de Termos e Variáveis de Estudo

3.1.2.3.1 Definição de Termos

Indivíduos infectados pelo HIV: foi considerado infectado o indivíduo que apresentava sorologia positiva para o HIV, pelas técnicas de ELISA, imunofluorescência, Western-blot ou teste rápido, conforme fluxograma definido pelo Ministério da Saúde.

Caso de tuberculose pulmonar: foi considerado caso de tuberculose pulmonar ativa o indivíduo infectado pelo HIV que iniciou tratamento para TB pelo médico assistente com confirmação laboratorial por baciloscopia e/ou cultura de escarro ou por suspeita clínica. Os

casos de tuberculose disseminada com envolvimento pulmonar e os de TB extra-pulmonar associados à TB pulmonar foram considerados como tuberculose pulmonar.

Definimos como caso do estudo, os pacientes que apresentaram atraso para início do tratamento.

Definimos como controle, os pacientes que não apresentaram atraso para início do tratamento.

3.1.2.3.2 Definição e categorização das variáveis

Variável dependente ou variável resposta

O desfecho de interesse foi atraso no início do tratamento para tuberculose, que foi definido como o período de tempo, em dias, que ultrapassou o valor da mediana entre o aparecimento da tosse e o início do tratamento para TB. No presente estudo, o atraso avaliado foi considerado como atraso relacionado aos serviços de saúde, uma vez que todos os pacientes estavam em acompanhamento nos serviços, antes do aparecimento da tosse.

Variáveis independentes

As variáveis estudadas foram selecionadas a partir de ampla revisão de literatura, e por se considerar que existe, portanto um potencial de associação com o "efeito" em questão. Para efeito de análise, as variáveis independentes foram agrupadas em seis blocos: variáveis biológicas; variáveis socioeconômicas; variáveis relacionadas aos hábitos e estilo de vida; variáveis relacionadas ao HIV; variáveis relacionadas à tuberculose; variáveis clínicas.

a) Variáveis biológicas

Sexo: Categorizada como:

1. Sexo feminino;
2. Sexo masculino.

Idade do paciente: Intervalo de tempo entre a data de nascimento e a data do início do tratamento para tuberculose e categorizada em três faixas etárias:

1. < 30 anos;
2. De 30 a 49 anos;

3. De 50 e mais anos.

b) Variáveis socioeconômicas:

Município de residência: Cidade onde o paciente reside por ocasião de sua inclusão no estudo. Categorizado como:

1. Interior do estado;
2. Recife;
3. Região metropolitana.

Estado civil: Situação civil referida pelo paciente por ocasião da sua inclusão no estudo. Categorizado como:

1. Casado;
2. Solteiro;
3. Separado;
4. Viúvo.

Com quem reside: Com quem o paciente residia no momento da sua inclusão no estudo. Categorizado como:

1. Com a família;
2. Com o companheir(o)a;
3. Sozinho(a).

Escolaridade: Série freqüentada até o início do tratamento para tuberculose ou último curso já freqüentado. Categorizada como:

1. Até 9 anos de estudo;
2. 10 ou mais anos de estudo.

Trabalho ou emprego: Foi considerado quando o paciente referia estar trabalhando, formal ou informalmente, por ocasião da sua inclusão no estudo. Categorizado como:

1. Sim;
2. Não.

c) Variáveis relacionadas aos hábitos de vida:

Tabagismo: Hábito de fumar cigarros. Categorizado como:

1. Não fumantes (aqueles que não fumaram durante a vida);

2. Ex-fumantes (aqueles que haviam parado de fumar no mínimo seis meses antes da inclusão no estudo);
3. Fumante (aqueles que eram fumantes no momento da inclusão no estudo ou haviam parado de fumar há menos de seis meses).

Etilismo: Hábito de ingerir bebida alcoólica. Categorizado como:

1. Abstinência (nunca bebeu ou bebeu menos de oito doses ao ano);
2. Bebedor leve (bebeu no máximo dois dias na semana, sem exceder 10 doses/mês);
3. Bebedor moderado (bebeu no mínimo 3 a 4 dias na semana excedendo 5 doses diárias);
4. Bebedor pesado (quem está em tratamento para alcoolismo).

Uso de drogas ilícitas: A variável uso de drogas foi analisada de duas formas: uma avaliando de forma independente cada uma das drogas - maconha, cocaína, crack e cola – (análise univariada) e a outra, considerando o uso de ao menos uma das drogas (análise multivariada). Categorizada como:

1. Sim;
2. Não.

e) Variáveis relacionadas ao HIV:

Presença de doenças oportunistas: Presença de pelo menos uma infecção oportunista e/ou doenças associadas, que constem da definição de caso aids do Ministério da Saúde (2004), em um período de até 3 meses do início do tratamento para tuberculose. Categorizada como:

1. Sim;
2. Não.

Caso aids: Para definição de caso AIDS foram utilizados os critérios de definição de casos de aids do Ministério da Saúde do Brasil: critério dos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) adaptado; e o critério Rio de Janeiro/Caracas em indivíduos com 13 ou mais anos de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004). Categorizado como:

1. Sim;
2. Não.

Contagem de linfócitos CD4: Contagem de CD4 em 2 momentos: por ocasião da suspeição de TB (ou até 3 meses antes ou 1 mês depois, na ausência de tratamento para TB), e por ocasião da entrada do paciente na coorte de tratamento (ou até 03 meses antes do início do tratamento). Categorizada em:

1. < 50 células/mm³;
2. 50 a 199 células/mm³;
3. 200 a 500 células/mm³;
4. mais de 500 células/mm³.

Utilização de terapia antirretroviral: Uso de drogas anti-retrovirais foi definida como a combinação de drogas antirretrovirais, independentemente do número de classes de drogas usadas. Categorizada como:

1. Sim;
2. Não.

f) Variáveis relacionadas à tuberculose:

Local de início do tratamento para tuberculose: Local onde o paciente se encontrava quando o tratamento para tuberculose foi iniciado. Categorizado como:

1. Ambulatório;
2. Hospital.

Padrão radiológico: padrão apresentado à radiografia do tórax, por ocasião do início do tratamento para TB. Caracterizado como:

1. Atípico: infiltrados ou condensações pulmonares em localizações incomuns (bases pulmonares), adenomegalias mediastinais;
2. Normal: sem nenhuma alteração radiológica;
3. Típico: infiltrados em ápices pulmonares com ou sem cavitações.

Contato com pessoa em tratamento para tuberculose. Caracterizado como:

1. Sim;
2. Não

Contato intradomiciliar com pessoa em tratamento para tuberculose. Caracterizado como:

1. Sim;
2. Não

Tratamento prévio para tuberculose: Registro de que o paciente tenha realizado tratamento para tuberculose previamente, independentemente do tempo. Categorizada como:

1. Sim;
2. Não.

Baciloscopia do escarro: realização de exame direto de escarro pelo método de Ziehl Neelsen. Caracterizada como:

1. Positiva;
2. Negativa;
3. Não realizada.

Cultura do escarro: realização de cultura de escarro para identificação do *Mycobacterium tuberculosis*, de acordo com a padronização do Ministério da Saúde (BRASIL, 2002), por ocasião da investigação da tuberculose. Caracterizado como:

1. Positiva;
2. Negativa;
3. Não realizada.

d) Variáveis clínicas:

Perda de peso: informação do paciente, por ocasião da entrada no estudo. Caracterizado como:

1. Sim;
2. Não.

Presença de anemia: Foi considerada presença de anemia, os valores da hemoglobina obtidos por ocasião da entrada do paciente no estudo menor que 12 g/dL para o sexo feminino, e menor que 14 g/dL para o sexo masculino, conforme o critério EUROSIDA (MOCROFT, 1999). Categorizado como:

1. Sim (presença de anemia);
2. Não (ausência de anemia).

Astenia: informação do paciente referida como “fraqueza”, por ocasião da entrada no estudo. Caracterizado como:

1. Sim;

2. Não.

Sudorese: informação do paciente, referida como presença de “suor intenso a ponto de molhar a roupa” durante o sono, por ocasião da entrada no estudo. Caracterizado como:

1. Sim;

2. Não.

Febre: informação do paciente, por ocasião da entrada no estudo. Categorizada como:

1. Sim;

2. Não.

Produção de esputo (escarro): informação do paciente em relação a característica da tosse, por ocasião da entrada no estudo. Caracterizada como:

1. Sim;

2. Não.

Dispnéia: informação do paciente quanto à falta de ar, por ocasião da entrada no estudo.

Caracterizado como:

1. Sim;

2. Não.

Índice de Massa Corporal (IMC): Obtido pela divisão do peso do paciente em quilogramas pela altura ao quadrado (em metros). Categorizado como:

1. $IMC \geq 18.5 \text{ Kg/m}^2$;

2. $IMC < 18,5 \text{ Kg Kg/m}^2$

Hemoptise: informação do paciente quanto à presença de sangue rutilante, independente da quantidade, eliminado oralmente, associado ou não à presença de escarro, por ocasião da entrada no estudo. Caracterizado como:

1. Sim;

2. Não.

Dor Torácica: informação do paciente, quanto à presença de dor torácica, não tendo relação com deambulação ou esforço físico, por ocasião da entrada no estudo. Caracterizado como:

1. Sim;

2. Não.

Sintomas sistêmicos: a presença de 1, 2 ou 3 dos sintomas constitucionais febre, perda de peso, astenia foi avaliada como variável composta, denominada sintomas sistêmicos.

Caracterizada como:

Nenhum

Um sintoma: (astenia ou perda de peso ou febre)

Dois sintomas: (astenia e perda de peso) ou (astenia e febre) ou (perda de peso e febre)

Três sintomas: (astenia e perda de peso e febre)

3.1.2.4 Método de Coleta e Processamento dos Dados

Foram incluídos no estudo os participantes da coorte de indivíduos infectados pelo HIV que iniciaram tratamento para tuberculose pulmonar no período do estudo. Os pacientes foram atendidos segundo a rotina de cada serviço. Ao ser encaminhados às farmácias dos serviços pelos médicos assistentes com a ficha de notificação compulsória da tuberculose, a equipe de campo da pesquisa era comunicada. Quando os pacientes iniciavam tratamento para tuberculose durante internamento hospitalar, a equipe de campo era comunicada pela enfermagem ou o paciente era incluído no estudo durante visita diária da equipe de campo às enfermarias, exceto nos finais de semana.

Os indivíduos que, a partir do convite e de todos os esclarecimentos sobre a pesquisa e suas etapas, concordaram em participar do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A) e foram entrevistados a partir de um questionário elaborado para a pesquisa (Apêndice B), por um profissional de saúde previamente capacitado, que também obtinha as medidas antropométricas do paciente. Informações complementares necessárias para o estudo dos fatores associados ao atraso foram também coletadas a partir de prontuário médico em um instrumento específico para o estudo (Apêndice C). Informações adicionais relacionadas ao tempo de atraso e que não estavam contempladas nos instrumentos da coorte foram coletadas de prontuário médico.

Durante o período de acompanhamento da coorte de indivíduos infectados pelo HIV, os exames para contagem de linfócitos CD4 foram coletados nas Unidades de Referência e encaminhados ao Laboratório Central de Pernambuco (LACEN-PE), no caso dos pacientes do Hospital Correia Picanço, e para o Laboratório Municipal Julião Paulo da Silva, no caso dos pacientes do Hospital Universitário Oswaldo Cruz. Os outros exames de rotina laboratorial

foram realizados nos próprios serviços, assim como a sorologia para HIV. As baciloscopias foram realizadas nos laboratórios dos próprios serviços e encaminhadas para cultura de MTB no LACEN-PE, onde um técnico do serviço deu suporte diretamente à pesquisa.

Os exames radiológicos foram realizados nas duas unidades, e o laudo de cada exame radiológico foi realizado a partir de uma padronização prévia sob a supervisão de radiologistas dos dois serviços.

Os questionários e fichas de coleta foram revisados por pós-graduandos ligados à pesquisa e repassados aos digitadores da pesquisa. A entrada de dados e a validação de dupla entrada foram realizadas em paralelo à coleta e ao banco de dados que foi gerenciado por um programa específico para grandes bases de dados - SQL Server 2000 (Microsoft), utilizando GeneXus software (versão 7.5).

3.1.2.5 Qualidade dos Instrumentos de Medida

Todos os exames realizados foram submetidos aos procedimentos de rotina de controle de qualidade dos laboratórios que fazem parte da rede desta pesquisa, utilizando a mesma metodologia conforme descrito, a seguir, na padronização das técnicas.

3.1.2.6 Padronização das Técnicas

As amostras de escarro dos indivíduos infectados pelo HIV foram coletadas para realização de baciloscopias e cultura para *Mycobacterium tuberculosis* com teste de sensibilidade.

Baciloscopia: Esfregaços de material de escarro de amostras concentradas ou não, foram fixados na chama e corados pelo método de Ziehl Neelsen.

Cultura: Parte das amostras concentradas foram descontaminadas e semeadas em meio Lowenstein-Jensen. As culturas foram incubadas a 37°C por um período de 60 dias. A identificação do bacilo da tuberculose foi dada pela velocidade de crescimento da colônia e provas bioquímicas (niacina) e de resistência a antibióticos pelo método das proporções proposto por Kent & Kubica e descrito no Manual de Tuberculose do Ministério da Saúde. Uma amostra de cada cultura bacteriana foi conservada em nitrogênio.

Contagem de linfócitos T CD4/CD8: A contagem destes linfócitos foi realizada através de citometria de fluxo, utilizando-se anticorpos anti-CD4 marcados com corante fluorescentes.

3.1.3 Processamento e Análise dos Dados

A digitação dos dados foi feita com dupla entrada e os dados comparados e corrigidos. O banco de dados foi gerenciado por um programa específico para grandes bases de dados – SQL Server 2000 (Microsoft), empregando o software Genexus software (versão 7.5). Os dados foram analisados utilizando o Excel 2000 e R versão 2.10.0.

A média e a mediana do intervalo de tempo entre o início da tosse e o começo do tratamento para tuberculose foram calculadas, em dias. Como na Literatura não foram encontrados estudos que subsidiassem uma definição de tempo de atraso no tratamento para tuberculose em pacientes infectados pelo HIV foi adotado o valor encontrado para mediana.

A magnitude da associação de cada variável do estudo com o atraso no início do tratamento para tuberculose foi medida pelo odds ratio (OR) e sua significância estatística foi testada pelo intervalo de confiança (IC) e valor de p (teste do qui-quadrado ou razão de máxima probabilidade). O nível de significância foi estabelecido com $P < 0.05$.

Foi utilizado um modelo de regressão logística multivariado em duas etapas. Na primeira, foi realizada análise multivariada em cada grupo; variáveis associadas com atraso com $P < 0,20$ na análise univariada foram sucessivamente incluídas no modelo de regressão logística intra-grupo, e aquelas que mostraram associação com valor de $P \leq 0.05$, permaneceram no modelo. Numa segunda etapa, para o modelo multivariado final: as variáveis selecionadas na etapa anterior foram introduzidas no modelo multivariado final (incluindo variáveis de todos os grupos) e aqueles com valor de $P \leq 0.05$ permaneceram no modelo final.

O presente estudo faz parte de projeto CSV 182/06 – projeto de estudo clínico-epidemiológico da co-infecção TB/HIV em Recife, aprovado pelo Comitê de Ética em

Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco (registro no SISNEP FR-067 159/CAAE – 0004.1.172.106-05 / registro CEP / CCS / UFPE 254/ 05).

3.1.4 Limitações Metodológicas

Uma das limitações do presente estudo é o fato de que vários pacientes foram perdidos durante o período de duração da coorte ou foram admitidos para a pesquisa em período posterior ao início do tratamento para TB, o que impediu a recuperação de informação confiável em relação ao início dos sintomas. Contudo essa perda de pacientes potencialmente elegíveis, não esteve aparentemente relacionada a um critério específico, nem tampouco a recusa em participar da pesquisa, sugerindo que tenha ocorrido por dificuldades na captação de pacientes. Por esse motivo acreditamos que tenha havido uma redução no tamanho da amostra, mas que não tenha sido introduzido nenhum viés de seleção importante.

3.2 ESTUDO 2: **Avaliação da acurácia de um sistema de pontos para o diagnóstico de Tuberculose Pulmonar com baciloscopia negativa em indivíduos infectados pelo HIV**

3.2.1 Desenho do Estudo

O presente estudo foi composto por quatro etapas. A primeira etapa correspondeu a um estudo de validação fase III (SACKETT, HAYNES; 2002) de um sistema de pontos para diagnóstico de tuberculose pulmonar em indivíduos adultos infectados pelo HIV e com baciloscopia negativa ou não realizada.

Na segunda etapa do trabalho foi realizada uma análise do tipo caso-controle, sendo considerados casos os indivíduos com tuberculose pulmonar e não casos (controles) os indivíduos suspeitos, mas que não tiveram o diagnóstico de tuberculose. Foi avaliada a associação entre TB pulmonar e diferentes grupos de variáveis, potencialmente associadas à doença. Essa etapa visou identificar variáveis que pudessem ser agregadas ao sistema de pontos.

Na terceira etapa foram calculados os parâmetros de acurácia para o modelo identificado na etapa anterior (Sistema de Pontos Modificado). Na quarta etapa foi proposto um outro escore de pontos baseado nos coeficientes β do modelo multivariado final da segunda etapa e calculados os parâmetros de acurácia (Sistema de Pontos com Nova Pontuação)

3.2.2 Operacionalização da Pesquisa

3.2.2.1 População do Estudo

A população deste estudo foi constituída de indivíduos infectados pelo HIV maiores de 18 anos com suspeita de tuberculose pulmonar por apresentar tosse e/ou perda de peso, e que durante a investigação apresentem baciloscopia do escarro negativa ou não realizada. Foram excluídos do estudo os pacientes que (1) apresentaram pelo menos uma baciloscopia positiva na investigação inicial, (2) iniciaram tratamento para qualquer forma clínica de TB em período superior a 30 dias antes da entrevista, (3) tiveram mudança do diagnóstico de tuberculose durante o período do estudo, (4) foram re-entrevistados antes de seis meses da entrevista inicial. Todos os pacientes do estudo foram seguidos por um período mínimo de seis meses.

3.2.2.2 Tipo de Amostragem e Definição do Tamanho da Amostra

A amostra do estudo é do tipo não probabilística sendo constituída de indivíduos infectados pelo HIV participantes da coorte e com suspeita de tuberculose pulmonar, atendidos nas dois serviços de referência já citados, no período do estudo.

Para definição do tamanho da amostra foi assumido ser satisfatória sensibilidade de 80% e especificidade de 80%, aceitando erro de 15%. Foram calculados 98 casos pelo padrão-ouro do estudo para o diagnóstico de tuberculose e 98 pacientes que não se enquadram nos critérios do padrão-ouro para o diagnóstico de tuberculose (FLAHAULT, 2005).

3.2.2.3 Definição de Termos e Variáveis de Estudo

3.2.2.3.1 Definição de Termos

Indivíduos infectados pelo HIV: Foi considerado quando o indivíduo apresentava sorologia positiva para o HIV, pelas técnicas de ELISA, imunofluorescência, Western-blot ou teste rápido, conforme fluxograma definido pelo Ministério da Saúde.

Suspeito de tuberculose pulmonar: Foram considerados suspeitos de tuberculose pulmonar os indivíduos que apresentaram queixa de tosse de qualquer duração, com ou sem produção de escarro e/ou perda de peso cuja baciloscopia tenha sido negativa ou não realizada. Foi utilizado critério de tosse independente do tempo de duração, diferente do critério preconizado pelo Ministério da Saúde de tosse por três ou mais semanas (BRASIL, 2010a), em virtude de estudos de Cain et al (2010) e Koole et al (2011) para investigação diagnóstica de TB em indivíduos infectados pelo HIV sugerirem que este período de tempo é um critério insensível para o diagnóstico de tuberculose, em pacientes infectados pelo HIV com suspeita de tuberculose.

Baciloscopia negativa: foi considerado suspeito de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa, o paciente que realizou ao menos uma pesquisa direta de bacilo álcool ácido resistente de escarro espontâneo com resultado negativo. Foi utilizado o critério de uma baciloscopia negativa em virtude da reduzida produção de escarro e paucibacilaridade da tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV (SHAH, 2009; BENSEN, 2011).

3.2.2.3.2 Categorização de Variáveis

Para a primeira fase do estudo:

Para esta fase do estudo há duas variáveis:

1) Caso de tuberculose pulmonar ou padrão-ouro

Foi considerado caso de tuberculose pulmonar os indivíduos que (1) tiveram cultura do escarro positiva para *M. tuberculosis* ou (2) que foram notificados como tuberculose pulmonar no SINAM (sistema nacional de notificação de agravos) e não tiveram mudança de

diagnóstico no período de seis meses de acompanhamento, ou notificados no SIM (sistema de informação de mortalidade) em um período até seis meses após a realização da entrevista ou (3) aqueles indivíduos sem confirmação bacteriológica, com melhora clínico-radiológica após instituição de tratamento para TB pelo médico-assistente em seguimento por período não inferior a seis meses.

A definição do padrão-ouro se justifica pelos motivos considerados abaixo:

Em estudos de validação, a determinação do padrão-ouro adotado baseia-se no melhor método diagnóstico disponível no momento, para a confirmação do diagnóstico da doença em estudo (KNOTNEURS, 2002). O diagnóstico para tuberculose pulmonar costuma ser realizado pela pesquisa direta (baciloscopia) do escarro e o padrão-ouro é a cultura positiva para o *Mycobacterium tuberculosis*. A sensibilidade da baciloscopia do escarro em pacientes portadores de HIV é de apenas 30 a 60% (AARON, 2004). A cultura do escarro espontâneo em indivíduos infectados pelo HIV apresenta sensibilidade de até 42% (AARON, 2004).

Por isso, na prática clínica é freqüente o encontro de infectados pelo HIV, com quadros clínico e radiológico suspeitos de tuberculose, que melhoram de seus sintomas respiratórios e constitucionais, com a instituição de tratamento específico e que pelas próprias características da tuberculose neste grupo de pacientes, apresentam baciloscopia negativa (GETAHUN, 2007). Apesar do padrão-ouro ideal ser aquele onde sensibilidade e especificidade mais se aproximem de 100%, em muitos casos para se obter tal padrão, há necessidade de métodos muito invasivos, ou de custo proibitivo, e ainda há o fato de que para algumas doenças ainda não existe método que permita tal acurácia diagnóstica (SACKETT&HAYNES, 2002).

O Ministério da Saúde define como caso de tuberculose pulmonar negativa, aqueles pacientes que apresentarem duas baciloscopias negativas, com imagem radiológica sugestiva e achados clínicos e de exames complementares que permitam ao médico realizar diagnóstico de tuberculose (BRASIL, 2010a), autorizando com esta definição, que o profissional de saúde utilize sua avaliação pessoal no diagnóstico. A OMS em publicação abordando recomendações para diagnóstico e tratamento de tuberculose com baciloscopia negativa em adultos e adolescentes, propõe algoritmo em que o tratamento empírico está preconizado para pacientes com quadro clínico sugestivo e que não melhoraram com uso de

antibioticoterapia sistêmica (sem uso de fluorquinolonas) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007)

Corroborando essa opção, estudo de Loh e colaboradores (2005) avaliaram retrospectivamente 107 pacientes tratados empiricamente para tuberculose pulmonar e encontrou 84,4% de melhora clínica e radiológica ao final de dois meses de tratamento específico, nos pacientes cujo diagnóstico foi de tuberculose definitiva ou provável. Em outro estudo, MELLO (2001) cita uma taxa de confirmação diagnóstica de tuberculose nos casos de tratamento empírico de 65,3%, em um hospital de referência para HIV, no Rio de Janeiro. TESSEMA et al (2001) e WALLEY et al (2011) utilizaram critérios como “decisão de tratar” ou “opinião de especialistas” para definição de caso de tuberculose em estudos de investigação diagnóstica para TB, em indivíduos infectados pelo HIV. Reforçando essa conduta, Getahun et al (2007) relataram que 15 a 20% de adultos com tuberculose pulmonar, cujo diagnóstico foi baseado em achados clínicos, radiológicos e histopatológicos e que apresentaram resposta satisfatória ao tratamento para tuberculose tinham cultura de escarro negativa.

2) Sistema de Pontos

Foi validado o Sistema de Pontos adotado pelo Ministério da Saúde do Brasil para o diagnóstico da tuberculose em crianças e adolescentes negativos à baciloscopia negativa (ANEXO B), adaptado para adultos infectados pelo HIV com suspeita de tuberculose pulmonar e baciloscopia negativa (APÊNDICE D) com o diagnóstico de TB. As adaptações realizadas referem-se, ao período de duração dos sintomas respiratórios e constitucionais, ao teste tuberculínico e ao estado nutricional.

Em relação ao período de duração dos sintomas respiratórios e constitucionais as modificações foram baseadas em estudos que usaram critérios clínicos como febre, perda de peso, sudorese e astenia independente do tempo de duração dos sintomas (SHAH, 2009; CAIN, 2010; GETAHUN, 2011) e destes, Getahun et al. (2011) avaliaram a presença de tosse, independente do tempo de duração da mesma.

O resultado do teste tuberculínico foi pontuado de acordo com o critério de positividade ou negatividade ao teste tuberculínico para pacientes infectados pelo HIV do Ministério da Saúde (BRASIL, 2002)

O estado nutricional será avaliado pelo IMC (índice de massa corpórea) ao invés de curva de crescimento pondo-estatural utilizado para crianças; o resultado é expresso em kg/m² (quilogramas por metro quadrado). O IMC é um significativo fator preditor de sobrevivência com sensibilidade e especificidade do índice < 18 kg/m² sendo comparável ao valor de CD4 <200/mm³. (VAN DER SANDE, 2004).

Foi introduzido no sistema de pontos a contagem de CD4. A variável CD4 foi categorizada como maior ou igual a 200 células/mm³ e menor que 200 células/mm³, devido ao fato de que uma contagem de CD4 menor que 200 células/mm³ reflete um maior comprometimento imunológico e está associada a maior mortalidade em indivíduos infectados pelo HIV (HARRIES, 1998; MARUZA, 2011)

Para a segunda fase do estudo:

Variável dependente

Foram considerados casos os indivíduos com tuberculose pulmonar, de acordo com o padrão ouro da pesquisa, e não casos (controles) os indivíduos suspeitos, mas que não tiveram o diagnóstico de tuberculose.

Variáveis independentes

As variáveis estudadas foram selecionadas a partir de revisão da literatura, existindo, portanto um potencial de associação com o diagnóstico de TB que é o desfecho de interesse. Para efeito de análise, as variáveis independentes foram agrupadas por blocos: variáveis biológicas; variáveis relacionadas aos hábitos e estilo de vida; variáveis clínicas; variáveis relacionadas ao HIV; variáveis relacionadas à tuberculose.

a) Variáveis biológicas

Idade do paciente: Intervalo de tempo entre a data de nascimento e a data do início do tratamento para tuberculose e categorizada em três faixas etárias:

1. menos de 30 anos;
2. De 30 a 59 anos;
3. De 60 e mais anos.

Sexo: Categorizada como:

1. Sexo masculino;
2. Sexo feminino.

c) Variáveis relacionadas aos hábitos de vida:

Etilismo: Hábito de ingerir bebida alcoólica. Categorizado como:

1. Abstinência (nunca bebeu ou bebeu menos de oito doses ao ano);
2. Bebedor leve (bebeu no máximo dois dias na semana, sem exceder 10 doses/mês);
3. Bebedor moderado (bebeu no mínimo 3 a 4 dias na semana excedendo 5 doses diárias);
4. Bebedor pesado (quem está em tratamento para alcoolismo).

Tabagismo: Hábito de fumar cigarros. Categorizado como:

1. Não fumantes (aqueles que não fumaram durante a vida);
2. Ex-fumantes (aqueles que haviam parado de fumar a no mínimo seis meses antes da inclusão no estudo);
3. Fumante (aqueles que eram fumantes no momento da inclusão no estudo ou haviam parado de fumar há menos de seis meses).

Uso de drogas ilícitas: O uso de drogas foi caracterizado como os indivíduos que referiram em algum momento do último ano o uso de pelo menos uma das drogas: maconha, cocaína, crack e cola, categorizado como:

1. Sim;
2. Não.

d) Variáveis clínicas:

Tosse: informação do paciente, por ocasião da entrada no estudo. Caracterizada como:

1. Não;
2. Sim.

Perda de peso: informação do paciente, por ocasião da entrada no estudo. Caracterizado como:

1. Não;

2. Sim;

Produção de esputo(escarro): informação do paciente em relação a característica da tosse, por ocasião da entrada no estudo. Caracterizado como:

1. Não;

2. Sim;

3. Sim, com sangue.

Sudorese noturna: informação do paciente, referida como presença de suor intenso “a ponto de molhar a roupa” durante o sono, por ocasião da entrada no estudo. Caracterizado como:

1. Não;

2. Sim.

Dispnéia: informação do paciente quanto à presença de falta, por ocasião da entrada no estudo. Caracterizado como:

1. Não;

2. Sim.

Astenia: informação do paciente referida como fraqueza, por ocasião da entrada no estudo. Caracterizado como:

1. Não;

2. Sim.

Dor Torácica: informação do paciente, quanto à presença de dor torácica, não tendo relação com deambulação ou esforço físico, por ocasião da entrada no estudo. Caracterizado como:

1. Não;

2. Sim.

Febre: informação do paciente, por ocasião da entrada no estudo. Caracterizada como:

1. Não;

2. Sim.

IMC: que é obtido pela divisão do peso do paciente em quilogramas pela altura em metros ao quadrado e será utilizado como medida do estado nutricional do paciente, por ocasião da entrada no estudo, onde desnutrido ($IMC < 18.5 \text{ Kg/m}^2$), será categorizado como:

1. Não;

2. Sim.

Linfonodomegalia periférica: informação recebida do paciente quanto à observação de gânglios periféricos palpáveis (paciente questionado quanto à observação de “lândrias” no corpo), por ocasião da entrada no estudo. Categorizada como:

1. Não;
2. Sim.

e)Variáveis relacionadas à tuberculose

Padrão radiológico: padrão apresentado no Rx de tórax por ocasião da suspeita de TB. Caracterizado como:

- 1.Normal: nenhuma alteração radiológica;
- 2.Típico: infiltrados em ápices pulmonares com ou sem cavitações;
- 3.Atípico: infiltrados ou condensações pulmonares em localizações incomuns (bases pulmonares), adenomegalias mediastinais;
- 4.Cicatricial: presença de traves fibrosas em ápices pulmonares ou granulomas residuais
- 5.Não realizou.

Teste tuberculínico: resultado da leitura da área de induração, segundo normatização do Ministério da Saúde para paciente infectado pelo HIV (Brasil, 2002). Categorizado como:

1. Não reator (0 a 4 mm)
2. Reator (≥ 5 mm)
3. Não realizou

Contato com pessoa em tratamento para TB. Caracterizado como:

1. Não;
2. Sim

Tratamento prévio para tuberculose: Registro de que o paciente tenha realizado tratamento para tuberculose previamente, independentemente do tempo. Categorizada como:

1. Sim;
2. Não.

Contato com TB

e) Variáveis relacionadas ao HIV:

Utilização de terapia antirretroviral (TARV): relato ou registro de uso de drogas antirretrovirais por ocasião da suspeição de TB. Categorizada como:

1. Sim;
2. Não.

Tempo de utilização de terapia antirretroviral (TARV): relato ou registro de uso de drogas antirretrovirais, em relação ao tempo de uso. Categorizado como:

1. Não usa;
2. Usa a menos de 2 anos;
3. Usa há 2 anos ou mais.

Caso aids: Para definição de caso aids foram utilizados os critérios de definição de casos de AIDS do Ministério da Saúde do Brasil: critério dos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) adaptado; e o critério Rio de Janeiro/Caracas em indivíduos com 13 ou mais anos de idade BRASIL, 2004. Categorizado como:

1. Não;
2. Sim.

Contagem de linfócitos CD4: Contagem de CD4 por ocasião da suspeita de TB (ou até 3 meses antes). Categorizada em:

1. Maior ou igual a 200 células/mm³;
2. Menor do que 200 células/mm³.

Quantificação da carga viral para HIV Contagem de CD4 por ocasião da suspeita de TB (ou até 3 meses antes). Categorizada em: Categorizada em:

1. Maior ou igual a 100.000 cópias
2. Menor que 100.000 cópias

3.2.2.4 Método de Coleta e Processamento dos Dados

Indivíduos infectados pelo HIV sob acompanhamento ambulatorial ou durante internamento hospitalar no HCP e HUOC, atendidos segundo a rotina de cada serviço. Os indivíduos que, a partir do convite e de todos os esclarecimentos sobre a pesquisa e suas etapas, concordaram em participar do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e

Esclarecido (TCLE) (Apêndice A) e foram entrevistados a partir de um questionário elaborado para a pesquisa (Apêndice B), com o objetivo de atender aos objetivos deste e dos outros estudos do projeto interinstitucional, por um profissional de saúde previamente capacitado, que também aferia a pressão arterial e obtinha as medidas antropométricas do paciente. O projeto interinstitucional estabeleceu um fluxo para os pacientes que entraram na coorte, que com o objetivo de atender às necessidades de cada subprojeto. Assim, cada paciente ao entrar na pesquisa realizou entrevista, Radiografia de tórax, hemograma, bioquímica sanguínea, aplicação de teste tuberculínico. Ao paciente que apresentasse tosse produtiva era fornecido recipiente adequado com orientação para trazer material (espito) para realização de baciloscopia (no próprio serviço) e cultura (no LACEN). O paciente que aplicou o teste tuberculínico foi orientado a retornar ao serviço em prazo de 72 a 96 horas para leitura do teste tuberculínico e para coleta de sangue com o objetivo de realizar os exames citados anteriormente. Os pacientes que tinham iniciado tratamento para tuberculose sem confirmação laboratorial por orientação do médico assistente foi orientado a retornar com 30 dias para avaliação clínica da resposta ao tratamento. Exames laboratoriais como contagem de linfócitos CD4 e determinação da carga viral, além de cultura para micobactérias foram coletados nos serviços e encaminhados aos laboratórios de referência municipal e estadual, Laboratório Francisco Julião e Laboratório Central (LACEN), respectivamente. O exame radiológico do tórax foi realizado nas próprias unidades. Todos os casos suspeitos de TB foram acompanhados por um período mínimo de seis meses de forma presencial ou por informações de prontuário médico. Informações sobre pacientes que não retornaram aos serviços foram pesquisadas no SIM e SINAM de Pernambuco.

Os questionários e fichas de coleta foram revisados por pós-graduandos ligados à pesquisa e repassados aos digitadores da pesquisa. A entrada de dados e a validação de dupla entrada foram realizadas em paralelo à coleta e ao banco de dados que foi gerenciado por um programa específico para grandes bases de dados - SQL Server 2000 (Microsoft), utilizando GeneXus software (versão 7.5).

Em virtude de se tratar de estudo de validação, a análise dos dados coletados só foi iniciada ao final do estudo, devido à necessidade de manter o “mascaramento” entre casos e não casos de tuberculose.

3.2.2.5 Qualidade dos Instrumentos de Medida

Todos os exames realizados foram submetidos aos procedimentos de rotina de controle de qualidade dos laboratórios que fazem parte da rede desta pesquisa, utilizando a mesma metodologia conforme descrito, a seguir, na padronização das técnicas.

3.2.2.6 Padronização das Técnicas

Amostras de escarro dos indivíduos infectados pelo HIV foram coletadas para realização de baciloscopias e cultura para *Mycobacterium tuberculosis* com teste de sensibilidade, descritas no estudo 1.

Determinação da carga viral e contagem de linfócitos CD4: realizadas segundo padronização e técnicas descritas no estudo 1.

Teste Tuberculínico: a aplicação e leitura do teste tuberculínico seguem a padronização do Ministério da Saúde (BRASIL, 2002). Em relação a pacientes HIV positivos é considerado reator na prova tuberculínica aquele indivíduo que apresentar induração maior ou igual a 5mm e não reator aquele com induração de 0 a 4mm. A aplicação do teste tuberculínico e sua posterior leitura com 72 e/ou 96 horas, foi realizada por pessoal técnico, previamente treinado, pela Coordenação de Tuberculose do Município do Recife.

3.2.3 Processamento e Análise dos Dados

Para garantir o mascaramento necessário aos estudos de validação de fase III, os dados de cada paciente foram inicialmente coletados e apenas analisados ao final do estudo. A digitação dos dados foi feita com dupla entrada e os dados comparados e corrigidos. O banco de dados foi gerenciado por um programa específico para grandes bases de dados – SQL Server 2000 (Microsoft), empregando o software Genexus (version 7.5). Os dados foram analisados utilizando o STATA versão 8.2

Para análise da acurácia do sistema de pontos do ministério da saúde adaptado para indivíduos adultos infectados pelo HIV (SPA), calculamos sensibilidade, especificidade, valor

preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), e razão de verossimilhança positiva (RV+) e razão de verossimilhança negativa (RV-) com seus respectivos intervalos de confiança. Foi construída uma curva ROC (Receiver Operator Characteristic) para definição do melhor ponto de corte para cálculo da sensibilidade e especificidade. Foram calculadas as probabilidades pré-teste e pós-teste para o diagnóstico da tuberculose, segundo o sistema de pontos.

Tabela 1. validação do sistema de pontos do Ministério da Saúde para tuberculose segundo o padrão-ouro da pesquisa

Diagnostico de tuberculose (MS)	Diagnostico de tuberculose segundo padrão-ouro da pesquisa		Total
sim	A(verdadeiros positivos)	B(falso positivos)	A + B
não	C (falso positivos)	D(verdadeiros negativos)	C + D
total	A + C	B + D	A + B + C + D

Estratégia de Cálculos (FLETCHER; FLETCHER, 1996)

- Sensibilidade: $a / (a + c)$
 - Especificidade: $d / (b + d)$
 - Valor preditivo positivo: $a / (a + b)$
 - Valor preditivo negativo: $d / (c + d)$
 - Razão de Verossimilhança (RV): para um determinado teste diagnóstico, expressa a probabilidade do resultado de um teste ser positivo em pessoas com a doença dividida pela probabilidade do teste positivo em pessoas sem a doença. É uma medida geral de discriminação do resultado de um teste. O teste é considerado útil se a RV for maior do que 1, reforçando a especificidade do teste. Nos resultados em que a RV for igual ou menor que 1, o teste em estudo provavelmente apresenta resultados falso-positivos.
- RV (+) = sensibilidade / 1 – especificidade $a/(a+c)$: $b/(b+d)$
- RV (-) = 1 – sensibilidade / especificidade $c/(a+c)$: $d/(b+d)$

- Elaboração de curva ROC : foi elaborada com a finalidade de determinar o melhor ponto de corte para o diagnóstico de tuberculose a partir do sistema de pontos, em relação ao padrão-ouro do estudo.

Para a segunda etapa da pesquisa as variáveis independentes foram agrupadas em blocos: variáveis biológicas; variáveis clínicas; variáveis relacionadas aos hábitos e estilo de vida; variáveis relacionadas ao HIV; variáveis relacionadas à tuberculose, passado de câncer e uso de corticóide sistêmico.

A magnitude da associação de cada variável do estudo com o diagnóstico de TB foi medida pelo odds ratio (OR) e sua significância estatística foi testada pelo intervalo de confiança (IC) e valor de p (teste do qui-quadrado ou razão de máxima probabilidade). O nível de significância foi estabelecido com $P < 0.05$.

Foi utilizado um modelo de regressão logística multivariado em etapas: Numa primeira etapa entraram no modelo todas as variáveis que compunham o sistema de pontos do Ministério da Saúde adaptado para adultos infectados pelo HIV, sendo mantidas no modelo aquelas que apresentaram um valor de $p < 0,05$ na associação com o desfecho. Posteriormente foram introduzidas no modelo as variáveis relacionadas ao HIV que, na análise univariada, apresentaram $p < 0,25$, permanecendo aquelas com $p < 0,05$ no modelo multivariado. Em uma terceira etapa foi atribuída uma pontuação para as variáveis relacionadas ao HIV que permaneceram no modelo e calculados os parâmetros de acurácia do sistema de pontos assim modificado (Sistema de Pontos Modificado – SPM).

Na quarta etapa, para a criação de um sistema de pontos para o diagnóstico de tuberculose utilizamos as variáveis que permaneceram no modelo final da regressão multivariada. Utilizando os coeficientes β derivados de cada variável independente do modelo de regressão multivariada final foi atribuída uma pontuação para cada variável. Para pontuação o coeficiente β de cada variável foi multiplicado por 10, com a finalidade de facilitar o arredondamento. Foram calculados os parâmetros de acurácia do novo sistema de pontos proposto.

Foi calculada área sob a curva ROC e realizados cálculos da sensibilidade (S), especificidade (E), razão de verossimilhança positiva (RV+) e razão de verossimilhança negativa (RV-) em vários pontos da curva. Foi determinado ponto de corte que apresentou melhor acurácia diagnóstica com os respectivos VPP e VPN.

O presente estudo faz parte de projeto CSV 182/06 – projeto de estudo clínico-epidemiológico da co-infecção TB/HIV em Recife, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco (registro no SISNEP FR-067 159/CAAE – 0004.1.172.106-05 / registro CEP / CCS / UFPE 254/ 05).

3.2.4 Limitações Metodológicas

Uma limitação metodológica foi o fato de que alguns pacientes acompanhados nas duas unidades participantes da pesquisa recusaram o convite para participar da coorte de infectados pelo HIV. Contudo, a não inclusão desses indivíduos potencialmente elegíveis não obedeceu a nenhum critério específico, ocorrendo de forma indistinta nos dois serviços e provavelmente, sua distribuição foi aleatória, não privilegiando dentre os suspeitos de TB os que foram casos de tuberculose e os que não tiveram esse diagnóstico.

Uma outra limitação foi a ausência de retorno de alguns pacientes que já estavam na coorte ocasionando perda de pacientes que poderiam preencher os critérios para suspeição de tuberculose e também o não retorno pode ter comprometido a realização e avaliação de exames solicitados, como o Rx de tórax. Contudo, mais uma vez, a distribuição provavelmente foi aleatória, atingindo casos e não casos de tuberculose.

Uma outra limitação metodológica foi o padrão ouro adotado para este estudo que pode ter causado erro de classificação, uma vez que pacientes sem tuberculose podem ter sido erroneamente diagnosticados como tendo a doença. Por princípio, o padrão-ouro na investigação de qualquer agravo é o método que proporciona sensibilidade e especificidade próximos de 100% (KNOTTERUS, 2002). O padrão-ouro ideal para o diagnóstico de tuberculose pulmonar é a cultura de escarro para o *Mycobacterium tuberculosis* (BRASIL, 2002). Contudo, para os indivíduos infectados pelo HIV a sensibilidade deste método diagnóstico é baixa, limitando sua acurácia para o diagnóstico de tuberculose pulmonar neste grupo de pacientes. A escolha abrangente do padrão-ouro para o presente estudo, teve como objetivo evitar que pacientes com tuberculose pulmonar não fossem diagnosticados e baseou-se em critérios definidos na Literatura, descrito anteriormente.

Uma limitação desse estudo foi a ausência de um grupo de comparação, com as mesmas características da população de estudo, para avaliação da validação externa.

CAPÍTULO 4

ARTIGO 1

Artigo submetido e aceito para publicação pela *BMC Infectious Disease*

Fatores associados ao atraso no início do tratamento para tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV: estudo de caso controle aninhado a uma coorte

Isabella Coimbra^{1*}, Magda Maruza¹, Maria de Fátima Pessoa Militão-Albuquerque², Líbia Vilela Moura¹, George Tadeu Nunes Diniz², Demócrito de Barros Miranda-Filho³, Heloísa Ramos Lacerda¹, Laura Cunha Rodrigues⁴, Ricardo Arraes de Alencar Ximenes¹

¹Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

²Centro de Pesquisa Ageu Magalhães, FIOCRUZ, Recife, Pernambuco, Brasil.

³Departamento de Medicina Clínica, Universidade de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

⁴London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK.

*autor para correspondência: Isabella Coimbra. E-mail: isabella.coimbra@uol.com.br
Address for correspondence: Isabella Coimbra Rua Antonio Rabelo 245, Madalena, Recife, PE, Brasil. CEP 50610-110.

Endereços eletrônicos

IC: isabella.coimbra@uol.com.br

MM: magdamaruza@yahoo.com.br

MFPMA: militaofatima@gmail.com

LVM: mouralibia@oi.com.br

GNT: george_tadeu@yahoo.com.br

DBMF: demofilho@uol.com.br

HLR: helramos@terra.com.br

LCR: laura.rodrigues@lshtm.ac.uk

RAAX: ricardo.ximenes@pq.cnpq.br

Este projeto foi financiado pelo Ministério da Saúde/Programa DST/AIDS/UNESCO (CSV 182/06 - Projeto "Estudo Clínico-Epidemiológico da Co-Infecção HIV/Tuberculose em Recife").

Resumo

Introdução: O atraso no início do tratamento para tuberculose (TB) em pacientes infectados pelo HIV pode levar ao desenvolvimento de doença mais severa, com elevadas morbidade, mortalidade e transmissibilidade. O objetivo do presente estudo foi estimar o intervalo de tempo entre o aparecimento dos sintomas e o início do tratamento para tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV em unidades de referência para tratamento de HIV e identificar os fatores associados a esse atraso.

Métodos: Foi conduzido um estudo de caso controle prospectivo aninhado a uma coorte de pacientes infectados pelo HIV, atendidos em duas unidades de referência para o HIV, em Pernambuco, Brasil. O período entre o aparecimento da tosse e o início do tratamento para TB foi avaliado, assim como foram analisados fatores biológicos, clínicos, socioeconômicos, hábitos de vida, relacionados à infecção pelo HIV e à tuberculose. Utilizou-se regressão logística para análise dos fatores associados ao atraso no tratamento para TB.

Resultados: De uma coorte de 2.365 indivíduos adultos infectados pelo HIV, 274 pacientes tiveram tuberculose pulmonar e destes, duzentos e quarenta e dois participaram do presente estudo. O período entre o aparecimento da tosse e o início do tratamento para TB variou de 01 a 552 dias, com mediana em 41 dias, tendo sido esta última definida como ponto de corte para atraso no tratamento. Observamos prevalência de 49,6% de atraso para o início do tratamento da TB na população de estudo. Os fatores associados ao atraso foram: astenia, dor torácica, uso de drogas ilícitas e baciloscopia negativa.

Conclusões: Nosso estudo evidencia a dificuldade do diagnóstico da tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV e aponta para a necessidade de melhor avaliação da astenia e da dor torácica como fatores que podem estar presentes nestes pacientes. Além disso, sugere a necessidade do debate sobre o papel da baciloscopia negativa na coinfeção

TB/HIV e a necessidade de se avaliar a melhor abordagem a ser usada para os usuários de drogas com TB/HIV.

Palavras-chave: HIV. Tuberculose. Atraso.

INTRODUÇÃO

Em 2010 ocorreram 8,8 milhões de casos de TB em todo o mundo e 13% destes foram em pessoas vivendo com HIV. A tuberculose foi responsável por cerca de 350.000 mortes em pessoas vivendo com HIV [1]. O Brasil está entre os 22 países com maior carga de tuberculose no mundo, e dados preliminares para o ano de 2011 mostraram incidência de 43/100.000 habitantes e 4,6 mil mortes por ano associada a TB [2]. Em 2010, a mortalidade por AIDS no país foi de 1,5/100.000. No Brasil, a TB é primeira causa de morte em indivíduos infectados pelo HIV HIV [2]. O estado de Pernambuco teve cerca de 18.000 casos notificados de PVHIV nos últimos 30 anos, com coeficiente de incidência em 2010 de 17/100.000 habitantes. Pernambuco apresenta a 2ª maior taxa de mortalidade por TB no Brasil. Dados parciais para o ano de 2011 mostraram que dos 4.694 casos de TB notificados no estado, 11% foram em indivíduos HIV positivos[3].

O diagnóstico precoce de tuberculose, sobretudo nas formas pulmonares é fundamental para o início do tratamento e para o controle da doença [4]. Em indivíduos infectados pelo HIV, o atraso no início do tratamento para tuberculose é fator importante para elevada morbidade Whitehorn [5], mortalidade [1] e transmissibilidade da doença [6,7], além de poder causar ocupação prolongada de leitos hospitalares, tanto em países em desenvolvimento como nos industrializados [8]. Ressalte-se que na coinfeção TB/HIV, a interação existente entre o *Mycobacterium tuberculosis* e o HIV resulta em progressão mais rápida tanto da tuberculose como da infecção pelo HIV, pois o bacilo ocasiona incremento da carga viral e este fato predispõe ao aparecimento de formas graves da TB [9]. Há também o agravante de que grau avançado de imunodeficiência modifica a apresentação clínica e radiológica da TB[10] dificulta o diagnóstico e pode ocasionar o óbito, antes da instituição da terapia para tuberculose [11].

Vários estudos abordaram o problema do atraso no diagnóstico e tratamento para tuberculose tendo em sua casuística indivíduos infectados pelo HIV [5,8,13-19]. Destes relatos, apenas o estudo de Kramer e o de Hudson envolveram exclusivamente indivíduos infectados pelo HIV.

Revisões sistemáticas realizadas sobre o tema [20-22] evidenciam a ausência de uniformidade quanto à definição de atraso (sobretudo a relacionada aos serviços de saúde), às características das populações estudadas, aos locais aonde os estudos são realizados e à prevalência da tuberculose e do HIV. Verificou-se também que a inclusão de variáveis relacionadas à infecção pelo HIV que potencialmente poderiam ser preditores do atraso ocorreu em apenas uma pequena proporção dos estudos selecionados. [22]

O objetivo do presente estudo foi estimar o intervalo de tempo entre o aparecimento dos sintomas e o início do tratamento para tuberculose pulmonar em pacientes vivendo com HIV em unidades de referência para tratamento de HIV e identificar os fatores associados a esse atraso.

Metodologia

Desenho e população do estudo

Foi realizado um estudo de caso-controle aninhado a uma coorte de indivíduos infectados pelo HIV, maiores de 18 anos, que iniciaram tratamento para tuberculose pulmonar em dois serviços de referência para HIV/AIDS no estado de Pernambuco, Brasil, no período de julho de 2007 a fevereiro de 2010 em uma unidade de saúde e de outubro de 2007 a junho de 2010, em outra. Essas duas unidades são responsáveis pelo atendimento de cerca de 70% das pessoas vivendo com HIV em Pernambuco com atendimento ambulatorial e hospitalar.

Recrutamento dos Pacientes

Os pacientes foram atendidos segundo a rotina de cada serviço e convidados a participar da pesquisa. Aqueles que aceitaram foram entrevistados por profissionais de saúde previamente treinados, utilizando questionários padronizados, após obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido. Informações adicionais foram coletadas de prontuário médico.

Definição de termos e variáveis do estudo

Foi considerado caso de tuberculose pulmonar ativa o indivíduo infectado pelo HIV que iniciou tratamento para TB pelo médico-assistente com confirmação laboratorial por baciloscopia e/ou cultura de escarro ou por suspeita clínica. Nesse último grupo foram excluídos aqueles que tiveram mudança de diagnóstico, durante o acompanhamento. Os casos de TB disseminada com envolvimento pulmonar e os de TB extra-pulmonar associados à TB pulmonar serão considerados como tuberculose pulmonar.

O atraso do tratamento para TB foi definido como o período de tempo, em dias, que ultrapassou o valor da mediana entre o aparecimento da tosse e o início do tratamento para TB. No presente estudo, o atraso avaliado foi considerado como atraso relacionado aos serviços de saúde, uma vez que todos os pacientes estavam em acompanhamento nos serviços, antes do aparecimento da tosse.

Definimos como caso do estudo, os pacientes que apresentaram atraso para início do tratamento e como controle, os pacientes que não apresentaram atraso para início do tratamento.

Para efeito de análise, as variáveis independentes foram agrupadas em seis blocos: variáveis biológicas (sexo, faixa etária); variáveis clínicas (febre, perda de peso, sudorese, astenia, produção de esputo, hemoptise, dor torácica, índice de massa corporal(IMC)), variáveis socioeconômicas (município de residência, estado civil, apoio social/com quem reside, escolaridade, emprego e trabalho); variáveis relacionadas aos hábitos e estilo de vida (tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas); variáveis relacionadas ao HIV (registro de doença oportunista, caso AIDS, contagem de linfócitos T CD4, uso de terapia antirretroviral);

variáveis relacionadas à tuberculose (início do tratamento em ambulatório ou hospital, padrão radiológico, passado de tuberculose, contato com pessoa em tratamento para TB, baciloscopia e cultura do escarro).

Em relação a variável etilismo os indivíduos foram agregados em 3 grupos, para efeito de análise: abstêmio/bebedor leve (nunca bebeu ou bebeu no máximo dois dias na semana sem exceder 10 doses/mês), bebedor moderado/pesado (bebeu no mínimo 3 a 4 dias na semana excedendo 5 doses diárias e aquele que está em tratamento para alcoolismo)

Quanto ao tabagismo os indivíduos foram categorizados como: não fumantes (aqueles que não fumaram durante a vida); ex-fumantes (aqueles que haviam parado de fumar a no mínimo seis meses antes da inclusão no estudo) e fumante (aqueles que eram fumantes no momento da inclusão no estudo ou haviam parado de fumar há menos de seis meses).

Os critérios utilizado para definir AIDS foram os adotados pelo Ministério da Saúde do Brasil [23].

A variável uso de drogas foi analisada de duas formas: uma avaliando de forma independente cada uma das drogas e a outra considerando o uso de ao menos uma das drogas (maconha, cocaína, crack e cola). Para a análise multivariada foi utilizada a variável uso de drogas.

A presença de 1, 2 ou 3 dos sintomas constitucionais febre, perda de peso, astenia foi avaliada como variável composta, que para fins de análise foi denominada sintomas sistêmicos.

A terapia antiretroviral (TARV) foi definida como a combinação de três diferentes drogas antiretrovirais, independente do número de classes de drogas usadas.

Análise estatística

A mediana do intervalo de tempo entre o início da tosse e o começo do tratamento para tuberculose foram calculadas, em dias. Como na Literatura não foram encontrados estudos que subsidiassem uma definição de tempo de atraso no tratamento para tuberculose em pacientes infectados pelo HIV foi adotado o valor encontrado para mediana. A magnitude da associação de cada variável do estudo com o atraso no tratamento foi medida pelo odds ratio (OR) e sua significância estatística foi testada pelo intervalo de confiança (IC) e valor de p (teste do qui-quadrado ou razão de máxima probabilidade). O nível de significância foi estabelecido com $P < 0.05$.

Foi utilizado um modelo de regressão logística multivariado em duas etapas. Na primeira, foi realizada análise multivariada em cada grupo; variáveis associadas com atraso com $P < 0,20$ na análise univariada foram sucessivamente incluídas no modelo de regressão logística intra-grupo, e aquelas que mostraram associação com valor de $P \leq 0.05$, permaneceram no modelo. Numa segunda etapa, para o modelo multivariado final: as variáveis selecionadas na etapa anterior foram introduzidas no modelo multivariado final (incluindo variáveis de todos os grupos) e aqueles com valor de $P \leq 0.05$ permaneceram no modelo final.

Foi realizada dupla entrada dos dados, comparados pelo programa validate e subsequentemente corrigidos. A digitação dos dados foi realizada concomitantemente com a coleta das informações, e a base de dados foi gerida pelo SQL 2000 (Microsoft), usando GeneXus software (versão 7.5). Os dados foram analisados utilizando o Excel 2000 e R versão 2.10.0.

O presente estudo faz parte de projeto CSV 182/06 – projeto de estudo clínico-epidemiológico da co-infecção TB/HIV em Recife, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco (registro no SISNEP FR-067 159/CAAE – 0004.1.172.106-05 / registro CEP / CCS / UFPE 254/ 05).

RESULTADOS

De uma coorte de 2.365 infectadas pelo HIV HIV 629 iniciaram tratamento para TB no período do estudo. Dentre esses, 274 tinham a forma pulmonar da doença e constituíram a população do estudo. Destes, 32 foram excluídos, segundo algoritmo da figura 1. Duzentos e quarenta e dois pacientes participaram do presente estudo.

A idade da população de estudo variou de 18 a 67 anos, com média de 38, 2 anos (DP=10,09 anos) e 69,4% dos pacientes eram do sexo masculino.

O período de tempo entre o aparecimento da tosse e o início do tratamento para TB variou de um mínimo de 01 a um máximo de 552 dias, com mediana em 41 (19 a 85) dias. A média de linfócitos TCD4 foi de 213,9 células/mm³ e mediana de 142 (1 a 1254) cels/mm³ e 57,8% faziam uso de TARV no início do tratamento para TB. Cento e dez indivíduos (45,4%) tinham AIDS e 30,9% relataram uso de alguma das drogas ilícitas pesquisadas. A baciloscopia do escarro foi negativa em 40,9% e não foi realizada em 23,9%.

Os resultados da análise univariada dos fatores associados ao atraso no início do tratamento para TB em indivíduos HIV positivos estão apresentados na tabela 1.

As variáveis que apresentaram uma associação estatisticamente significativa com atraso, no modelo univariado foram: - variáveis clínicas: perda de peso, astenia, sudorese e dor torácica; - variáveis relacionadas aos hábitos e estilo de vida: uso de maconha, cocaína e crack; - variáveis relacionadas à tuberculose: baciloscopia negativa; - variável composta sintomas sistêmicos: presença de dois ou três dos sintomas constitucionais (febre e/ou perda de peso e/ou astenia).

As variáveis que permaneceram no modelo (multivariado) final foram: astenia, dor torácica, uso de drogas ilícitas, baciloscopia negativa (Tabela 2)

DISCUSSÃO

No presente estudo, encontramos mediana de 41 dias entre o aparecimento da tosse e o início do tratamento para tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV e assumimos como atraso relacionado ao serviço de saúde, quando este intervalo de tempo foi superior a mediana encontrada.

O atraso observado foi maior do que o encontrado em alguns países da Ásia e da África subsaariana, que, como o Brasil, têm prevalência elevada da coinfeção HIV/TB, e que também utilizaram a mediana para avaliação de atraso associado ao serviço de saúde variando de 13 a 38 dias [8,14,16,17,24-28]. Contudo, a mediana observada em nosso estudo foi menor do que a relatada em outros estudos realizados por Liam [6](1997) e Lienhardt [29](2001) (49 e 56 dias, respectivamente). Por outro lado, se levarmos em consideração o intervalo de tempo que a Literatura denomina como tempo total de atraso para diagnóstico e tratamento da TB, nosso estudo apresenta mediana inferior a observada na maioria dos estudos citados anteriormente (57 a 110 dias) [16,17,24,25,27,28] .

Em estudo de revisão sistemática, o atraso médio relacionado aos serviços de saúde, em países de reduzidos a moderados recursos financeiros foi de 28,4 dias e o atraso total foi de 67,8 dias [21].

Um fator que compromete a comparabilidade entre os estudos é a reduzida frequência com que o HIV está presente na grande maioria dos relatos sobre atraso no diagnóstico e tratamento da TB. Finnie et al (2011) relataram que a soropositividade para o HIV e sua relação com o atraso no diagnóstico e tratamento para TB foi avaliada em apenas 20% dos estudos selecionados para sua revisão sistemática, e ainda assim, somente características sociodemográficas foram avaliadas. A frequência de PVHIV nos estudos variou de 16,4% a 67% [14-17] e alguns deles tendo sido realizados em países com elevada prevalência da coinfeção HIV/TB. Não foi possível comparar o atraso encontrado em nosso estudo com Estudos de Kramer [12](1990) e Hudson [8](2000) onde todos eram infectados pelo HIV, porque utilizaram critérios diferentes dos nossos para definição de atraso.

Os pacientes que participaram do nosso estudo tinham agendamento regular de consultas nas unidades de saúde, referência para o tratamento de PVHIV, antes do início do tratamento para TB. É possível que a diferença encontrada em relação a outros estudos realizados em locais com semelhante prevalência da coinfeção TB/HIV esteja relacionada às características da assistência e à definição de tempo de atraso considerada.

Os fatores associados de forma independente ao atraso do início do tratamento foram uso de drogas ilícitas, dor torácica, baciloscopia do escarro negativa e associação com ao menos dois dos sintomas constitucionais febre, astenia e perda de peso.

Há evidências de que usuários de drogas injetáveis que vivem com HIV desenvolvem mais tuberculose, do que pessoas que vivem com HIV e não são usuários de drogas [30,31]. Não obstante, o uso de drogas foi descrito como fator associado ao atraso no diagnóstico de tuberculose [32]. Explicação para esse fato seria a supressão do reflexo de tosse e também ausência de percepção da tosse, pelo paciente [31]. Esse mesmo autor sugere o receio do estigma e do aparecimento de sintomas de abstinência por suspensão das drogas por parte do paciente, além da crença de profissionais de saúde de que usuários de drogas têm baixa adesão a tratamentos prolongados como fatores que contribuem para o atraso no diagnóstico de TB [31].

A dor torácica é um dos sintomas associados à tuberculose em alguns estudos [18,19,33], porém não encontramos estudo que a associasse ao atraso no diagnóstico e tratamento da tuberculose relacionado ao serviço de saúde. Ngadaya et al [19](2009) identificaram que a dor torácica esteve associada ao atraso no diagnóstico de TB, relacionado ao paciente devido a não valorização da dor como sintoma de TB por parte do mesmo. A dor torácica pode ser atribuída a diversas causas como doenças da pleura, doenças cardiovasculares e dor de origem muscular. Em estudo realizado por nosso grupo para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV e baciloscopia do escarro negativa, não foi demonstrada associação entre presença de dor torácica e o diagnóstico de tuberculose (dados não publicados). Contudo, é necessário avaliar cuidadosamente essa informação pois a não valorização desse sintoma, embora correta (pois não está associada ao diagnóstico), não significa que os profissionais de saúde devam excluir o diagnóstico de TB quando a dor estiver presente. Porém, não podemos

afastar a possibilidade de que a associação entre dor torácica e atraso no início do tratamento tenha ocorrido apenas por uma variação ao acaso.

A associação da tosse com 3 sintomas constitucionais denominados no presente estudo de sintomas sistêmicos esteve associada ao atraso no início do tratamento da tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV. É possível que um maior número de sintomas em indivíduos infectados pelo HIV ocasione a necessidade de fazer diagnóstico diferencial com outras comorbidades, implicando em atraso no diagnóstico. Saliente-se que o tempo necessário para realização de exames complementares pode desempenhar papel importante no atraso do diagnóstico e do início do tratamento dos pacientes com TB [6]. Os achados de certa forma se contrapõem ao estudo de Cain [34](2010), que observou em estudo de investigação diagnóstica, que a combinação de tosse com outros sintomas aumentou a sensibilidade para o diagnóstico de TB.

Um fator que pode limitar a interpretação dos nossos achados com relação aos sintomas clínicos é que na pesquisa os pacientes foram interrogados sobre cada um dos sintomas isoladamente, utilizando um instrumento padronizado. Este fato pode ter gerado alguma grau de discordância entre as informações obtidas pela pesquisa e aquelas obtidas pelo médico e registradas no prontuário.

A baciloscopia do escarro negativa esteve associada ao atraso no tratamento da TB relacionada ao serviço de saúde, no presente estudo e em alguns outros [5,8,16,35]. Esse fato é de grande importância visto que é o método mais utilizado no diagnóstico da tuberculose. No entanto pode falhar na detecção de cerca de 50% dos casos de pacientes com a coinfeção TB/HIV, devido entre outros fatores, a paucibacilaridade do escarro [36]. Em nosso estudo, a baciloscopia do escarro foi negativa em 52% dos pacientes com atraso no início do tratamento, e a baciloscopia não foi realizada em 22% deste grupo de indivíduos. A contagem do CD4, presença de doenças oportunistas e uso de TARV potencialmente modificam o curso e as manifestações clínico-radiológicas da tuberculose pulmonar [37], e poderiam estar associados ao atraso no diagnóstico e tratamento da TB. Contudo não encontramos associação entre essas variáveis e atraso no início do tratamento.

A apresentação radiológica da TB em indivíduos infectados pelo HIV, frequentemente cursa com infiltrado pulmonar difuso ou com outras apresentações atípicas de tuberculose, fato este que ocasiona a necessidade de diagnóstico diferencial com outras doenças respiratórias como a pneumocistose, diferentemente do encontrado em pacientes com tuberculose e imunocompetentes [38]. Embora a baixa sensibilidade da radiografia tórax tenha sido relatada como causa de atraso para diagnóstico de TB em indivíduos infectados pelo HIV[14], isso não ocorreu em nosso estudo.

No presente estudo não encontramos associação entre atraso no tratamento da tuberculose e alguns dos fatores descritos na Literatura como residir no interior do estado [39,40], tempo de deslocamento para a unidade de saúde, e também a distância entre o local de moradia e o de atendimento [22]. Provavelmente os achados do nosso estudo devem-se ao fato de que todos os pacientes já eram previamente acompanhados nos serviços de referência, e também, porque em muitos municípios do interior do estado, as prefeituras fornecem transporte gratuito para o deslocamento dos pacientes.

As características da população e a complexidade das unidades de referência envolvidas no presente estudo, com suporte multidisciplinar e recursos diagnósticos, deveriam aproximar o tempo de atraso associado ao serviço de saúde do presente estudo, daqueles referidos por outros estudos brasileiros e internacionais. Entretanto, algumas considerações precisam ser feitas. Com o advento da TARV, a sobrevivência dos indivíduos infectados pelo HIV aumentou [41], implicando uma assistência complexa por um período prolongado de tempo. É possível que o grande número de pacientes atendidos nesses serviços ocasione demanda reprimida e sobrecarga dos recursos diagnósticos, além de dificuldade de reagendamento, em caso de não comparecimento às consultas. Há também que considerar a reduzida utilização de cultura para diagnóstico de TB, e o método utilizado pode ocasionar uma demora de até 8 semanas para disponibilizar o resultado. Além disso, a necessidade de utilizar métodos diagnósticos mais caros e complexos, sobretudo nos casos em que a baciloscopia do escarro é negativa poderia estar associada a atraso no diagnóstico da TB, como já foi relatado em outro estudo [6].

Nosso estudo teve a vantagem de ser desenvolvido em duas unidades de referência no estado de Pernambuco, que atendem cerca de 70% dos pacientes que vivem com HIV, no

estado. Outra vantagem é o fato do tratamento para tuberculose no Brasil ser realizado exclusivamente no serviço público e as drogas para tratamento do HIV serem também distribuídas na rede. Esses fatos diminuem o risco de viés de seleção.

Uma limitação deste estudo é que diferenças no tempo decorrido entre o início dos sintomas e a primeira consulta após o início dos mesmos poderia influenciar o tempo de atraso que consideramos como atraso do serviço de saúde e interferir nos resultados encontrados. Para avaliar se a diferença no atraso entre os grupos (definidos pelas categorias das variáveis) poderia ser explicada por esse fato, comparamos a média de tempo entre o início dos sintomas e a primeira consulta após o seu aparecimento entre as diferentes categorias de cada uma das variáveis que permaneceu no modelo final. A diferença entre as médias não foi estatisticamente significativa (dados não apresentados), minimizando a possibilidade dessa ser uma explicação alternativa dos nossos achados.

CONCLUSÃO

Apesar de existirem vários estudos abordando a questão do atraso no início do tratamento da tuberculose são escassos os que têm como população alvo de estudo indivíduos infectados pelo HIV. Novos estudos são necessários nessa população abordando diferentes pontos de corte e avaliando as consequências do atraso do diagnóstico e tratamento no prognóstico da coinfeção TB/HIV. Nosso estudo evidencia, pela natureza dos fatores associados ao atraso, a dificuldade do diagnóstico da tuberculose nessa população específica e aponta para a necessidade de uma maior discussão sobre o papel da astenia e da dor torácica como fatores que podem estar presentes nos pacientes com TB pulmonar.

O valor da baciloscopia negativa para diagnóstico desses pacientes precisa ser mais debatido com os médicos assistentes, bem como a avaliação da melhor abordagem a ser usada para os usuários de drogas.

Acreditamos que estudos incluindo metodologia qualitativa, que avaliem os critérios mais relevantes utilizados pelos profissionais de saúde, para o início do tratamento para tuberculose e também a instituição de métodos mais rápidos para o diagnóstico da

tuberculose, como os métodos semiquantitativos ou genéticos, na rede pública de saúde, sobretudo nos casos com baciloscopia negativa poderão contribuir para redução desse tempo, com diminuição da transmissibilidade e morbidade.

Agradecimentos

Nós agradecemos pelo suporte financeiro do Ministério da Saúde do Brasil/Programa DST/AIDS/UNESCO (Projeto CSV 182/06) e do Ministério da Ciência e Tecnologia-CNPq/MS-SCTIE-DECIT (Processo nº 10567/2006-0). Os autores foram parcialmente apoiados pelo CNPq (bolsa de produtividade 308311/2009-4 para R.A.A.X e bolsa de produtividade 301779/2009-0 para M.F.P.M.A e bolsa de estudo 310911/2009-5 para H.R.L).

References

1. WHO: **Global Tuberculosis Control: report 2011**. <http://apps.who.int/ghodata/>. Acesso: 12/01/2012.
2. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS/MS/SUS. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose: **Tuberculose- Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação- SINAN**. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/ap_padrao_tb_20_1011.pdf. Acesso em 14 de janeiro de 2012.
3. Pernambuco: **Situação da tuberculose em Pernambuco de acordo com o Encerramento dos casos 2001-2011**. Pernambuco, SINAN/SES/DST-AIDS-PE, 2011.
4. Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P: **Diagnosis of smear negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes**. *Lancet* 2007, **369**(9578): 2042-2049.
5. Whitehorn J, Ayles H, Godfrey-Fausset P: **Extra-pulmonary and smear negative forms of tuberculosis are associated with treatment delay and hospitalization**. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010, **14**(6): 741-744.
6. Liam CK, Tang BG: **Delay in the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in patients attending a university teaching hospital**. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997, **1**(4): 326-332.
7. Madebo T, Lindtjorn B: **Delay in treatment of pulmonary tuberculosis: an analysis of symptom duration among Ethiopian patients**. *MedGenMed* 1999, **18**:E6.
8. Hudson CP, Wood R, Maartens G: **Diagnosing HIV-associated tuberculosis: reducing costs and diagnostic delay**. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000, **4**(3): 240-245.
9. Geldmacher C, Ngwenyama N, Schuetz A, Petrovas C, Reither K, Heeregrave EJ, Casazza JP, Ambrozak DR, Louder M, Ampofo W, Pollakis G, Hill B, Sanga E, Saathoff E, Maboko L, Roederer M, Paxton WA, Hoelscher M, Koup RA:

Preferential infection and depletion of *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD4 T cells after HIV-1 infection. *J Exp Med* 2010, **207**(13): 2869-2881.

10. Walley J, Kunustor S, Evans M, Thoullass J, Katabira E, Muchuro S, Matovu A: **Validation in Uganda of the new WHO diagnostic algorithm for smear-negative pulmonary tuberculosis in HIV prevalent settings.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011, **57**(5): 93-100.
11. Lawn SD, Griffin GE: **The irreversible cost of delayed diagnosis of tuberculosis in HIV-coinfected persons in sub-Saharan Africa.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2001, **5**(2): 200-201.
12. Kramer F, Modilevsky T, Waliany AR, Leedom JM, Barnes PF: **Delayed diagnosis in patient with human immunodeficiency virus infection.** *Am J Med* 1990, **89**(4): 451-456.
13. Rao VK, Iademarco EP, Fraser VJ, Kollef MH: **Delays in the suspicion and treatment of tuberculosis among hospitalized patients.** *Ann Intern Med* 1999, **130**(5): 404-411.
14. Kiwuwa M, Charles K, Harriet MK: **Patient and health service delay in pulmonary tuberculosis patients attending a referral hospital: a cross-sectional study.** *BMC Public Health* 2005, **5**:122.
15. Santos MAPS, Albuquerque MFPM, Ximenes RAA, Lucena-Silva NLCL, Braga C, Campelo ARL, Dantas OMS, Montarroyos UR, Souza WV, Kawasaki AM, Rodrigues LC: **Risk factors for treatment delay in pulmonary tuberculosis in Recife, Brazil.** *BMC Public Health* 2005, **5**:25.
16. Lorent N, Mugwaneza P, Mugabekazi J, Gasana M, van Bastelaere S, Clerinx J, Van den Ende J: **Risk factors for delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis at a referral hospital in Rwanda.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2008, **12**(4): 392-396.
17. Meintjies G, Schoeman H, Morroni C, Wilson D, Maartens G: **Patient and provider delay in tuberculosis suspect from communities with a high prevalence in South Africa: a cross-sectional study.** *BMC Infect Dis* 2008, **8**:72.
18. Mfinanga SG, Mutayoba BK, Kahwa A, Kimaro G, Mtandu R, Ngadaya E, Egwaga S and Kitua AY: **The magnitude and factors associated with delays in management**

- of smear positive tuberculosis in Dar es Salaam, Tanzania.** *BMC Health Services Research* 2008, **8**:158.
19. Ngadaya ES, Mfinanga GS, Wandwalo ER, Morkve O: **Delay in tuberculosis case detection in Pwani region, Tanzania. A cross sectional study.** *BMC Health Services Research* 2009, **9**:196.
 20. Storla DG, Yimer S, Bjune GA: **A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis.** *BMC Public Health* 2008, **8**:15.
 21. Sreeramareddy CT, Panduru KV, Menten J, Van den Ende J: **Time delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature.** *BMC Infect Dis* 2009, **9**:91.
 22. Finnie RKC, Khoza LB, van den Borne B, Mabunda T, Abotchie P, Mullen PD: **Factors associated with patient and health care system delay in diagnosis and treatment for TB in sub-Saharan African countries with high burdens of TB and HIV.** *Trop Med Inter Health* 2011, **16**(4): 394-411.
 23. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS: **Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças.** Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Brasília, Ministério da Saúde; 2004.
 24. Rojpibulstit M, Kanjanakiritamrong J, Chongsuvivatwong V: **Patient and health system delays in the diagnosis of tuberculosis in Southern Thailand after health care reform.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2006, **10**(4): 422-8.
 25. Yimer S, Bjune G, and Alene G: **Diagnostic and treatment delay among pulmonary tuberculosis patients in Ethiopia: a cross sectional study.** *BMC Infect Dis* 2005, **5**:112.
 26. Chiang CY, Chang CT, Chang RE, Li CT, Huang RM: **Patient and health system delays in the diagnosis and treatment of tuberculosis in Southern Taiwan.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2005 **9**(9): 1006-1012.
 27. Maciel ELN, Golub JE, Peres RL, Hadad DJ, Fáver JL, Molino LP, Bae JW, Moreira CM, Detoni V do V, Vinhas SA, Palaci M, Dietze R: **Delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis at a primary health clinic in Vitoria, Brazil.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2010, **14**(11): 1403-1410.

28. Ahmad RA, Mahendradhata Y, Utarini A and de Vias SJ: **Diagnostic delay amongst tuberculosis patients in Jogjakarta Province, Indonesia is related to quality of services in DOTS facilities.** *Trop Med Inter Health* 2011, **16**(4): 412-423.
29. Lienhardt C, Rowley J, Manneh K, Lahai G, Needham D, Milligan P, McAdam KP: **Factors affecting time delay to treatment in a tuberculosis control programme in a sub-Saharan African country: the experience of The Gambia.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2001, **5**(3): 233-239.
30. Moreno S, Jarrin I, Iribarren JA, Perez-Elías MJ, Viciano P, Parra-Ruiz J, Gomez-Sirvent JL, Lopez-Aldeguer J, Gutierrez F, Blanco JR, Vidal F, Leal M, Rodríguez Arenas MA, Del Amo J, CoRIS-MD: **Incidence and risk factors for tuberculosis in HIV-positive subjects by HAART status.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2008, **12**(12): 1393-400.
31. Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS: **Tuberculosis and drug use: review and update.** *Clin Infect Dis* 2009, **48**(1): 72-82.
32. M. Diez, J. Bleda, J. Alcaide, T. Caloto, C. Castells, J.I. Cardenal, A. Dominguez, P. Gayoso, G. Gutiérrez, C. Huerta, M.J. López, T. Moreno, F. Muñoz, C. Navarro, M. Pico, F. Pozo, J.R. Quirós, F. Robles, J.M. Sánchez, H. Vanaclocha, T. Veja: **Determinants of patient delay among tuberculosis cases in Spain.** *Eur J Public Health* 2004; **14**: 151-155.
33. Steen TW, Mazonde GN: **Pulmonary tuberculosis in Kweneng District, Botswana: delays in diagnosis in 212 smear-positive patients.** *Int J Tuberc Lung Dis* 1998, **2**(8): 627-34.
34. Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, Monkongdee P, Tasaneeyapan T, Kanara N, Kimerling ME, Chheng P, Thai ME, Sar B, Phanuphak P, Teeratakulpisarn N, Phanuphak N, Dunh NH, Quy HT, Thai LH, Varma JK: **An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV.** *N Eng J Med* 2010, **362**(8): 706-716.
35. Farah MG, Rygh JH, Steen TW, Selmer R, Heldal E and Bjune G: **Patient and health care system delays in the start of tuberculosis treatment in Norway.** *BMC Infect Dis* 2006; **6**:33.
36. Shah S, Demissie M, Lambert L, Ahmed J, Leulseged S, Kebede T, Melaku Z, Mengistu Y, Lemma E, Wells CD, Wuhib T, Nelson LJ: **Intensified tuberculosis case**

- finding among HIV-infected persons from a voluntary counseling and testing center in Addis Ababa, Ethiopia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, **50**(5): 537-545.
37. Walley J, Kunustor S, Evans M, Thoulas J, Katabira E, Muchuro S, Matovu A: **Validation in Uganda of the new WHO diagnostic algorithm for smear-negative pulmonary tuberculosis in HIV prevalent settings.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011, **57**(5): 93-100.
38. Bennett CL, Schwartz DN, Parada JP, Sipler AM, Chmiel JS, DeHovitz JA, Goetz MB, Weinstein Robert A: **Delays in tuberculosis isolation and suspicion among persons hospitalized with HIV-related pneumonia.** *Chest* 2000, **117**(1): 110-116.
39. Rajeswari R, Chandrasekaran V, Suhadev M, Sivasubramaniam S, Sudha G, Renu G: **Factors associated with patients and health system delays in the diagnosis of tuberculosis in South India.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2002, **6**(9): 789-795.
40. Cambanis A, Yassin MA, Ramsay A, Squire SB, Arbide I, Cuevas LE: **Rural poverty and delayed presentation to tuberculosis services in Ethiopia.** *Trop Med Inter Health* 2005, **10**(4): 330-335.
41. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration: **Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies.** *Lancet* 2008, **372**(9635): 293-299.

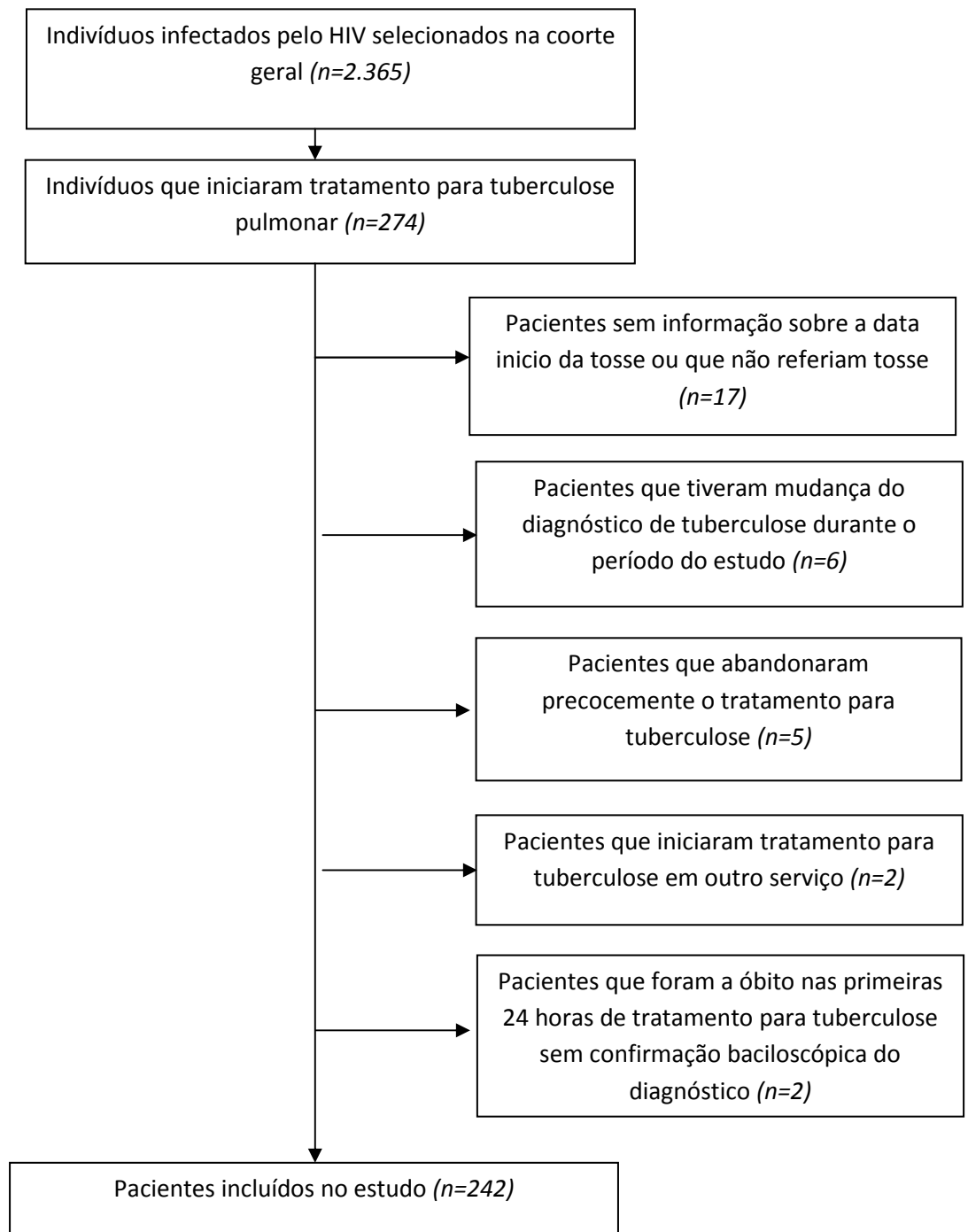


Figura 1 - Algoritmo da seleção da população do estudo de fatores associados ao atraso no início do tratamento para tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV em Pernambuco, 2007-2010.

Tabela 1. Análise univariada dos fatores associados ao atraso no início do tratamento para tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV de acordo com o valor da mediana (ponto de corte) em Pernambuco, 2007-2010.

Variáveis	> 41 dias		≤ 41 dias		OR	IC 95%	p-valor
	n	%	n	%			
BIOLÓGICAS							
Sexo							
Feminino	35	29,17	39	31,97	1,00		
Masculino	85	70,83	83	68,03	1,14	0,66-1,98	0,6365
Idade							
< 30 anos	24	20,00	24	19,67	1,00		
30 – 49 anos	80	66,67	79	64,75	1,01	0,53-1,94	0,9695
50 ou +	16	13,33	19	15,57	0,84	0,35-2,02	0,6997
SOCIOECONÔMICAS							
Município de residência							
Interior	20	16,81	19	15,83	1,00		
Recife e Região Metropolitana	99	83,19	101	84,17	0,93	0,47-1,85	0,8387
Estado Civil							
Casado	26	21,67	25	20,66	1,00		
Solteiro/Separado/Viúvo	94	78,33	96	79,34	0,94	0,51-1,75	0,8485
Com quem reside							
Família/Companheiro(a)	92	81,42	97	84,35	1,00		
Sozinho(a)	21	18,58	18	15,65	1,23	0,62-2,48	0,5571
Escolaridade							
Até 9 anos de estudo	67	56,30	77	63,11	1,00		
10 ou mais anos de estudo	52	43,70	45	36,89	1,33	0,79-2,23	0,2814
Trabalho ou Emprego							
Não	83	69,75	83	68,03	1,00		
Sim	36	30,25	39	31,97	0,92	0,53-1,59	0,7737

	> 41 DIAS		< 41 DIAS				
VARIÁVEIS	n	%	n	%	OR	IC 95%	p-valor
HÁBITOS DE VIDA							
Tabagismo							
Nunca fumou	44	36,97	51	41,80	1,00		
Ex-fumante	49	41,18	51	41,80	1,11	0,63-1,96	0,7076
Fumante	26	21,85	20	16,39	1,51	0,74-3,09	0,2569
Etilismo							
Abstêmio/Bebedor leve	91	91,00	100	92,59	1,00		
Moderado/Pesado	9	9,00	8	7,41	1,24	0,45-3,42	0,6757
Uso de Drogas Ilícitas							
Sim	48	40,68	27	22,31	1,00		
Não	70	59,32	94	77,69	0,42	0,24-0,73	0,0025
Uso de maconha							
Sim	47	39,83	27	22,31	1,00		
Não	71	60,17	94	77,69	0,43	0,24-0,76	0,0038
Uso de cocaína							
Sim	19	16,10	9	7,44	1,00		
Não	99	83,90	112	92,56	0,42	0,17-0,94	0,0417
Uso de crack							
Sim	23	19,49	7	5,79	1,00		
Não	95	80,51	114	94,21	0,25	0,10-0,59	0,0025
Uso de cola de sapateiro							
Sim	11	9,32	11	9,09	1,00		
Não	107	90,68	110	90,91	0,97	0,40-2,36	0,9507

OR = Odds Ratio IC= intervalo de confiança TARV = terapia antirretroviral

TB=Tuberculose

Tabela 1. Continuação

Variáveis	> 41 dias		≤ 41 dias		OR	IC 95%	p-valor
	n	%	n	%			
VARIÁVEIS RELACIONADAS AO HIV							
Doença Oportunista							
Sim	73	72,12	72	71,96	1,00		
Não	45	27,88	48	28,04	0,92	0,55-1,56	0,7682
AIDS							
Sim	53	44,92	57	47,50	1,00		
Não	65	55,08	63	52,50	1,11	0,67-1,85	0,6893
Contagem de CD4							
≤ 50	27	32,14	23	25,27	1,00		
50 – 200	25	29,76	35	38,46	0,61	0,28-1,29	0,1982
200 – 500	22	26,19	24	26,37	0,78	0,35-1,74	0,5458
500 ou +	10	11,90	9	9,89	0,95	0,33-2,77	0,9189
Uso de TARV							
Sim	67	55,83	73	60,83	1,00		
Não	53	44,17	47	39,17	1,23	0,74-2,06	0,4323
VARIÁVEIS RELACIONADAS À TB							
Local de início tratamento TB							
Ambulatório	42	46,67	42	46,67	1,00		
Hospital	48	53,33	48	53,33	1,00	0,56-1,80	1,0000
Padrão da radiografia do tórax							
Atípico	92	85,19	92	82,14	1,00		
Normal	1	0,93	3	2,68	0,33	0,02-2,66	0,3453
Típico	15	13,89	17	15,18	0,88	0,41-1,87	0,7443
Contato com pessoa em tratamento para TB							
Sim	81	68,64	84	69,42	1,00		
Não	37	31,36	37	30,58	1,04	0,60-1,80	0,8966

Variáveis	> 41 dias		≤ 41 dias		OR	IC 95%	p-valor
	n	%	N	%			
Contactante intradomiciliar de TB							
Sim	15	40,54	10	26,32	1,00		
Não	22	59,46	28	73,68	0,52	0,19-1,38	0,1940
Tratamento prévio para TB							
Sim	29	24,58	31	26,27	1,00		
Não	89	75,42	87	73,73	1,09	0,61-1,97	0,7650
Baciloscopia do escarro							
Positiva	29	26,13	39	34,21	1,00		
Negativa	58	52,25	41	35,96	1,90	1,02-3,58	0,0438
Não realizada	24	21,62	34	29,82	0,95	0,47-1,93	0,8858
Cultura do escarro							
Positiva	14	15,05	9	8,82	1,00		
Negativa	27	29,03	18	17,65	0,96	0,34-2,68	0,9447
Não realizada	52	55,91	75	73,53	0,45	0,17-1,09	0,0815
VARIÁVEIS CLÍNICAS							
Perda de Peso							
Sim	83	73,45	61	56,48	1,00		
Não	30	26,55	47	43,52	0,47	0,26-0,82	0,0086
Anemia							
Sim	69	80,23	64	77,11	1,00		
Não	17	19,77	19	22,89	0,83	0,39-1,74	0,6202
Astenia							
Sim	80	66,67	57	47,11	1,00		
Não	40	33,33	64	52,89	0,45	0,26-0,75	0,0023

OR = Odds Ratio IC= intervalo de confiança TARV = terapia antirretroviral TB = Tuberculose

Tabela 1. Continuação

Variáveis	> 41 dias		≤ 41 dias		OR	IC 95%	p-valor
	n	%	n	%			
Sudorese							
Sim	62	52,54	45	39,13	1,00		
Não	56	47,46	70	60,87	0,58	0,34-0,97	0,0406
Febre							
Sim	72	60,00	60	49,18	1,00		
Não	48	40,00	62	50,82	0,65	0,39-1,07	0,0917
Produção de esputo							
Sim	74	61,67	77	63,11	1,00		
Não	46	38,33	45	36,89	1,06	0,63-1,79	0,8161
Dispnéia							
Sim	39	36,45	29	27,36	1,00		
Não	68	63,55	77	72,64	0,60	0,34-1,04	0,0707
Índice de Massa Corporal							
≥ 18,5	75	72,12	77	71,96	1,00		
< 18,5	29	27,88	30	28,04	0,99	0,54-1,81	0,9803
Hemoptise							
Sim	13	11,11	11	9,73	1,00		
Não	104	88,89	102	90,27	0,86	0,36-2,02	0,733
Dor torácica							
Sim	44	38,60	27	25,00	1,00		
Não	70	61,40	81	75,00	1,89	1,07-3,38	0,0309
Sintomas constitucionais							
Nenhum	13	10,83	26	21,31	1,00	-	
1*	23	19,17	37	30,33	1,24	0,54-2,94	0,6136
2*	40	33,33	36	29,51	2,22	1,01-5,07	0,0515

3*	44	36,67	23	18,85	3,83	1,69-9,04	0,0016
----	----	-------	----	-------	------	-----------	---------------

OR = Odds Ratio IC= intervalo de confiança TARV = terapia antirretroviral

TB = Tuberculose

1* Astenia ou perda de peso ou febre

2* (Astenia e perda de peso) ou (astenia e febre) ou (perda de peso e febre)

3* Astenia e perda de peso e febre

Tabela 2. Resultados do modelo multivariado final dos fatores associados ao atraso no início do tratamento para tuberculose pulmonar, em indivíduos adultos infectados pelo HIV, em Pernambuco, 2007 – 2010.

Variáveis	OR	IC 95%	p-valor
Astenia			
Sim	1,00	-	
Não	0,52	0,28 - 0,95	0,0350
Uso de drogas			
Sim	1,00	-	
Não	0,36	0,18 - 0,68	0,0020
DorTorácica			
Sim	1,00	-	
Não	0,46	0,24 - 0,88	0,0202
Baciloscopia do escarro			
Positiva	1,00	-	
Negativa	2,22	1,10 - 4,54	0,0271
Não realizada	1,25	0,56 - 2,78	0,5903

OR = Odds Ratio IC= Intervalo de Confiança

Tabela 3. Resultados do modelo multivariado final dos fatores associados ao atraso no início do tratamento para tuberculose pulmonar em indivíduos adultos infectados pelo HIV incluindo a variável sintomas sistêmicos, em Pernambuco, 2007 – 2010

Variáveis	OR	95% IC	p-valor
“sintomas sistêmicos”			
Nenhum	1.00	-	
1* sintoma	1.25	0.50 - 3.22	0.6330
2* sintoma	1.56	0.63 - 3.94	0.3345
3* sintoma	2.41	0.28 - 0.95	0.0044
Uso de drogas			
Sim	1.00	-	
Não	0.39	0.20 - 0.74	0.0044
Dor torácica			
Sim	1.00	-	
Não	0.47	0.24 - 0.89	0.0214
Baciloscopia do escarro			
Positivo	1.00	-	
Negativo	2.23	1.11 - 4.57	0.0264
Não realizada	1.28	0.57 - 2.87	0.5502

OR = Odds Ratio IC = Intervalo de confiança

1* asthenia ou perda de peso ou febre

2* (asthenia e perda de peso) ou (asthenia e febre) ou (perda de peso e febre)

3* asthenia e perda de peso e febre

ARTIGO 2

Avaliação da acurácia de um sistema de pontos para o diagnóstico de indivíduos infectados pelo HIV com suspeita de tuberculose e baciloscopia negativa.

Isabella Coimbra,¹ Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque,² Magda Maruza,¹ Maria Cynthia Braga,² Líbia Vilela Moura,¹ Ulisses Montarroyos¹, Demócrito de Barros Miranda Filho,⁴ Heloísa Ramos Lacerda,¹ Laura Cunha Rodrigues,⁶ Ricardo Arraes de Alencar Ximenes,¹.

RESUMO

background: o desafio do diagnóstico da tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV com baciloscopia negativa justifica a utilização de instrumentos alternativos à baciloscopia, no diagnóstico da doença. Considerando a semelhança clínico-radiológica da tuberculose entre indivíduos infectados pelo HIV e crianças, propusemos avaliar a acurácia de um sistema de pontos utilizado para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes com baciloscopia negativa, em indivíduos infectados pelo HIV com suspeita de tuberculose pulmonar e baciloscopia negativa.

Métodos: estudo de validação de fase III visando avaliar a acurácia diagnóstica de um sistema de pontos no diagnóstico de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa, em indivíduos infectados pelo HIV. Foram avaliados sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa, valores preditivos positivo e negativo do teste.

Resultados: De uma coorte de 2.382 indivíduos infectados pelo HIV, 1.276 foram investigados e 128 foram diagnosticados com TB pulmonar. Variáveis associadas ao diagnóstico de tuberculose: tosse, perda de peso, febre, desnutrição, Rx de tórax, teste tuberculínico. Foram testadas três versões do sistema de pontos. O melhor desempenho diagnóstico ocorreu com uma nova pontuação proposta, com sensibilidade = 81,2% (74,5 – 88%), especificidade = 78% (75,6 – 80,4%), RV + 3,7(3,4-4,0), RV- 0,24(0,2-0,4), VPP = 29,2% (24,5 – 33,9) e VPN = 97,4% (96,4 – 98,4%).

Conclusão: o sistema de pontos proposto apresentou boa capacidade em discriminar pacientes que não tem tuberculose pulmonar, na população estudada. Novos estudos são necessários para validá-lo, permitindo avaliação de sua utilidade no diagnóstico de tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV e baciloscopia negativa.

Este projeto foi financiado pelo Ministério da Saúde/Programa DST/AIDS/UNESCO (CSV 182/06 - Projeto "Estudo Clínico-Epidemiológico da Co-Infecção HIV/Tuberculose em Recife") e pelo projeto "Estudo da tuberculose em populações especiais: validação de métodos diagnósticos em co-infectados pelo HIV, idosos e crianças e avaliação da transmissão hospitalar da tuberculose e efeito do HAART em pacientes co-infectados pelo HIV" CNPQ -DECIT - Processo nº 410567/2006-0 registro no CEP/CPqAM/FIOCRUZ: 07/07CAEE: 0007.0.095.000-07

Introdução

A tuberculose (TB) é a causa mais freqüente de morte em indivíduos infectados pelo HIV (1), sendo a mortalidade particularmente elevada naqueles com baciloscopia negativa (2). O diagnóstico precoce da tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa nesse grupo de pacientes, se seguido de rápido início de tratamento específico, tem um impacto favorável na mortalidade (3,4). No entanto, esse diagnóstico continua sendo um grande desafio para a saúde pública (5).

A baciloscopia do escarro ainda é o método diagnóstico para tuberculose pulmonar mais utilizado, sobretudo em países com recursos financeiros limitados (6,7) mas falha em até 50% dos casos de TB em indivíduos infectados pelo HIV (5). Este método apesar de apresentar boa especificidade é, porém, pouco sensível, sobretudo no diagnóstico de casos paucibacilares ou nas formas extra-pulmonares da doença (8). Essas apresentações são freqüentes (9) e vêm aumentando em pacientes infectados pelo HIV (10). A baciloscopia negativa pode levar a atraso e até mesmo à ausência do diagnóstico (2,3) e a cultura do escarro, padrão-ouro para o diagnóstico de tuberculose pulmonar, requer infraestrutura laboratorial que não está amplamente disponível em países com elevada carga de TB e, dependendo do método utilizado, o resultado pode demorar semanas (8)

A tuberculose pulmonar associada ao HIV pode se apresentar com um padrão radiológico pós-primário ou típico nos estágios precoces da infecção pelo HIV ou com um padrão radiológico atípico ou primário nas fases mais avançadas da infecção pelo HIV (11,12). Há similaridade na apresentação da tuberculose entre crianças e adultos infectados pelo HIV, em virtude de indivíduos imunocomprometidos apresentarem perfil de adoecimento por tuberculose semelhante ao encontrado em crianças (13). Em crianças a sensibilidade da cultura do escarro ou do lavado gástrico é baixa, de 30 a 40%, devido tanto a dificuldades técnicas quanto a patogênese da doença na faixa etária. Sendo a tuberculose geralmente paucibacilar nesse grupo etário (14,15), resulta em importante dificuldade diagnóstica.

Os sistemas de pontos (16) constituem um instrumento alternativo para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em situações onde a baciloscopia é negativa. Têm como proposta, quantificar a probabilidade de ocorrência de um determinado evento (17) a partir de critérios previamente identificados.

No Brasil, foi adotado um sistema de pontos para o diagnóstico de tuberculose em crianças e adolescentes com baciloscopia negativa (18). Esse sistema de pontos foi elaborado utilizando dados clínicos, radiológicos e de reatividade à prova tuberculínica, sendo a pontuação para as variáveis atribuída arbitrariamente. Esse sistema de pontos foi validado para menores de 15 anos, sob investigação ambulatorial (14,19,20) e hospitalizados (14,21). Em virtude das semelhanças na apresentação clínico-radiológica da TB em crianças e em muitos dos pacientes com a coinfeção TB/HIV, nós propusemos avaliar a acurácia deste sistema de pontos para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em indivíduos adultos infectados pelo HIV, com suspeita de tuberculose pulmonar e baciloscopia negativa e também avaliar a associação entre diversos fatores clínicos, radiológicos e imunológicos descritos na literatura e o diagnóstico de tuberculose, nesse grupo de pacientes.

Métodos

Desenho do Estudo

O presente estudo foi composto por quatro etapas. A primeira etapa correspondeu a um estudo de validação fase III (22) de um sistema de pontos para diagnóstico de tuberculose pulmonar em indivíduos adultos infectados pelo HIV e com baciloscopia negativa ou não realizada.

Na segunda etapa do trabalho foi realizada uma análise do tipo caso-controle, sendo considerados casos os indivíduos com tuberculose pulmonar e não casos (controles) os indivíduos suspeitos, mas que não tiveram o diagnóstico de tuberculose. Foi avaliada a associação entre TB pulmonar e diferentes grupos de variáveis, potencialmente associadas à doença. Essa etapa visou identificar variáveis que pudessem ser agregadas ao sistema de pontos.

Na terceira etapa foram calculados os parâmetros de acurácia para o modelo identificado na etapa anterior (Sistema de Pontos Modificado). Na quarta etapa foi proposto um outro escore de pontos baseado nos coeficientes β do modelo multivariado final da segunda etapa e calculados os parâmetros de acurácia (Sistema de Pontos com Nova Pontuação), a exemplo de outros autores (17, 23,24)

População do Estudo

Foi composta por indivíduos maiores de 18 anos que foram incluídos em uma coorte de pacientes infectados pelo HIV no período de julho de 2007 a dezembro de 2010 e que foram considerados suspeitos de tuberculose pulmonar. Esses indivíduos recebiam assistência em duas unidades de referência para o tratamento de HIV no estado de Pernambuco que, juntas, atendem cerca de 70% dos casos de HIV do estado. Todos os pacientes do estudo foram seguidos por um período mínimo de seis meses.

Definição de Termos e Variáveis do Estudo

Foram considerados suspeitos de tuberculose pulmonar os indivíduos que apresentaram queixa de tosse de qualquer duração, com ou sem produção de escarro e/ou perda de peso cuja baciloscopia tenha sido negativa ou não realizada.

Foram considerados casos de tuberculose pulmonar os indivíduos que (1) tiveram cultura do escarro positiva para *M. tuberculosis* ou (2) que foram notificados como tuberculose pulmonar no SINAM (Sistema Nacional de Notificação de Agravos) ou SIM (Sistema de Informação de Mortalidade) em um período até 6 meses após a realização da entrevista ou, ainda, (3) aqueles indivíduos sem confirmação bacteriológica, com melhora clínico-radiológica após instituição de tratamento para TB pelo médico-assistente, em seguimento por período não inferior a 6 meses.

O sistema de pontos testado foi aquele recomendado pelo Ministério da Saúde (MS) do Brasil (18) para o diagnóstico da tuberculose em crianças e adolescentes, adaptado para indivíduos adultos infectados pelo HIV com suspeita de tuberculose pulmonar e baciloscopia negativa. O critério adaptado está apresentado na figura 1.

Com relação aos fatores potencialmente associados à TB pulmonar e analisados na segunda, terceira e quarta etapas comentaremos apenas aqueles que precisam de um esclarecimento adicional. O padrão radiológico foi categorizado como típico (presença de cavitação ou infiltrados em lobos superiores dos pulmões), atípico (presença de derrame pleural, linfonodomegalia hilar ou mediastinal, infiltrados difusos ou restritos aos lobos inferiores) e cicatricial (presença de traves fibrosas em ápices e lobos superiores dos pulmões e nódulos calcificados)

Em relação a variável etilismo os indivíduos foram agregados em 3 grupos: abstinência/bebedor leve (nunca bebeu ou bebeu no máximo dois dias na semana sem exceder 10 doses/mês), bebedor moderado/pesado (bebeu no mínimo 3 a 4 dias na semana excedendo 5 doses diárias e aquele que está em tratamento para alcoolismo)

Quanto ao tabagismo os indivíduos foram categorizados como: não fumantes (aqueles que não fumaram durante a vida); ex-fumantes (aqueles que haviam parado de fumar a no mínimo seis meses antes da inclusão no estudo) e fumante (aqueles que eram fumantes no momento da inclusão no estudo ou haviam parado de fumar há menos de seis meses).

Os critérios utilizado para definir aids foram os adotados pelo Ministério da Saúde do Brasil (25).

A variável uso de drogas foi analisada avaliando de forma independente cada uma das drogas (maconha, cocaína, crack e cola).

A terapia antiretroviral (TARV) foi definida como a combinação de três diferentes drogas antirretrovirais, independente do número de classes de drogas usadas.

O teste tuberculínico (TT) foi considerado positivo ou reator quando o valor da induração medida foi ≥ 5 milímetros (mm) de acordo com parâmetros definidos para indivíduos infectados pelo HIV. (18)

A variável CD4 foi categorizada como maior ou igual a 200 células/mm³ e menor que 200 células/mm³, devido ao fato de que um CD4 menor que 200 células/mm³ reflete um maior comprometimento imunológico e está associado a maior mortalidade em indivíduos infectados pelo HIV (6,26)

Coleta de Dados

Os pacientes acompanhados em cada serviço eram convidados a participar da coorte. Foram entrevistados por profissionais de saúde previamente treinados, utilizando questionários padronizados, após obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido. Informações adicionais foram coletadas no prontuário médico. Foi solicitado para cada paciente a realização de radiografia do tórax, hemograma, dosagem de CD4 e determinação da carga viral, aplicação de teste tuberculínico, baciloscopia e cultura para micobactérias, para aqueles que tinham produção do escarro de acordo com normatização do Ministério da Saúde (18). Para o teste tuberculínico foram adotadas as técnicas de aplicação e leitura do Ministério da Saúde (18). Radiologistas dos serviços foram responsáveis pelos laudos radiológicos, segundo padronização previamente definida, com mascaramento em relação à suspeição clínica de tuberculose pulmonar. Aqueles indivíduos que eram suspeitos de tuberculose pulmonar foram incluídos no estudo.

Análise Estatística

Para análise da acurácia do Sistema de Pontos Adaptado para indivíduos adultos infectados pelo HIV (SPA) foi construída uma curva ROC (Receiver Operator Characteristic), e calculadas a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo(VPP) e negativo(VPN), razão de verossimilhança positiva(RV+) e negativa(RV-), com seus respectivos intervalos de confiança, e as probabilidades pré-teste e pós-teste para o diagnóstico da tuberculose.

Para a segunda etapa da pesquisa as variáveis independentes foram agrupadas em blocos: variáveis biológicas (sexo, faixa etária); variáveis clínicas (febre, perda de peso, tosse, sudorese, astenia, produção de esputo, hemoptise, dor torácica, linfonodomegalia periférica, desnutrição (índice de massa corporal(IMC) $<18 \text{ Kg/m}^2$); variáveis relacionadas aos hábitos e estilo de vida (tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas); variáveis relacionadas ao HIV (caso AIDS, contagem de CD4, determinação da carga viral, uso de terapia antirretroviral (TARV)); variáveis epidemiológicas (contato com TB, passado de TB,); variáveis relacionadas a métodos diagnósticos para TB (padrão radiológico do tórax e teste tuberculínico (padrão radiológico apresentado, que foi definido como normal, típico ou atípico e cicatricial, teste tuberculínico apresentado como reator ou não reator)); passado de câncer e uso de corticóide sistêmico.

A magnitude da associação de cada variável do estudo com o diagnóstico de TB foi medida pelo odds ratio (OR) e sua significância estatística foi testada pelo intervalo de confiança (IC) e valor de p (teste do qui-quadrado ou razão de máxima probabilidade). O nível de significância foi estabelecido com $P < 0.05$.

O modelo de regressão logística multivariado foi feito em duas fases. Numa primeira fase entraram no modelo todas as variáveis que compunham o sistema de pontos adaptado (SPA), sendo mantidas no modelo aquelas que apresentaram um valor de $p < 0,05$ na associação com o desfecho. Posteriormente foram introduzidas no modelo as variáveis relacionadas ao HIV que, na análise univariada, apresentaram $p < 0,25$, permanecendo aquelas com $p < 0,05$ no modelo multivariado. Em uma terceira etapa foi atribuída uma pontuação para as variáveis relacionadas ao HIV que permaneceram no modelo e calculados os parâmetros de acurácia do sistema de pontos assim modificado (Sistema de Pontos Modificado)(SPM).

Na quarta etapa, para a criação de um sistema de pontos com nova pontuação, utilizamos as variáveis que permaneceram no modelo final da regressão multivariada. Utilizando os coeficientes β derivados de cada variável independente do modelo, foi atribuída uma pontuação para cada variável, sendo o coeficiente β de cada variável multiplicado por 10, com a finalidade de otimizar o arredondamento. Foram calculados os parâmetros de acurácia do Sistema de Pontos com Nova Pontuação (SPNP).

Resultados

De uma coorte de 2.382 indivíduos infectados pelo HIV, mil trezentos e oitenta e três foram considerados suspeitos de TB pulmonar de acordo com os critérios definidos no presente estudo. Destes, 107 se enquadraram nos critérios de exclusão (figura 2). Dos 1276 indivíduos que permaneceram 128 (10%) foram diagnosticados com a forma pulmonar de tuberculose (em 05 houve associação com a forma extra-pulmonar, e em 03 com a forma disseminada da doença), no período do estudo.

Do total de indivíduos estudados 747 (58,6%) eram do sexo masculino, e 201 (15,8%) tinham menos de 30 anos, 1039 (81,5%) entre 30 e 59 anos e 35 (2,7%) tinham 60 anos ou mais. Tosse foi referida por 975 (76,5%) e perda de peso por 664 (53,1%). Entre aqueles que fizeram radiografia de tórax ($n=1043$, 82,6%), 186 tiveram um padrão radiológico típico/atípico e 129 um padrão cicatricial e, entre aqueles que fizeram o PPD ($n=548$, 43%), 464 foram não reatores e 84 reatores. A grande maioria dos pacientes estava em uso de TARV ($n=951$, 74,8%) e 282 (26,6%) tinha contagem de CD4 <200 células/mm³. (Tabelas. 1, 2 e 3)

A avaliação do Sistema de Pontos Adaptado para adultos infectados pelo HIV através da curva ROC mostrou uma área sob a curva de 0,6960 (0,670 a 0,721)(Figura 3). Obteve-se otimização diagnóstica com um ponto de corte ≥ 20 pontos (Tabela 4), com os seguintes resultados: sensibilidade = 60,9% (IC 52,5% a 69,4%), especificidade = 64,7% (IC 61,9% a 67,5%), VPP = 16,1% (IC 12,9% a 19,4%) e VPN = 93,7% (92% a 95,4%), RV positiva = 1,73 (1,5 – 2,0) e RV negativa = 0,60 (0,5 – 0,8)

As variáveis que apresentaram uma associação estatisticamente significativa com o diagnóstico de tuberculose pulmonar na análise univariada foram: - variáveis biológicas: sexo masculino; - variáveis hábitos e estilo de vida: ser abstêmio;- variáveis clínicas: tosse, perda de peso, presença de escarro com ou sem sangue, perda de peso, febre, sudorese, astenia, IMC <18,5 kg/m², linfonodomegalia; - variáveis relacionadas a métodos diagnósticos para TB: radiografia de tórax com padrão típico, atípico ou cicatricial, teste tuberculínico reator; - variáveis relacionadas ao HIV: ausência de TARV, CD4<200 células/mm³. Não houve associação entre câncer ou uso de corticóide sistêmico e a condição de caso de tuberculose. As variáveis que permaneceram no modelo multivariado final estão apresentadas na tabela 5.

Para o Sistema de Pontos Modificado(SPM) a área sob a curva foi de 0,743 (0,781 a 0,767)(Figura 3). O melhor ponto de corte foi ≥ 30 pontos (Tabela 4), com os seguintes parâmetros: sensibilidade = 66,4% (57,5 – 74,5), especificidade = 75,7% (73,1- 78,1), VPP = 23,4% (19,1 – 28,0) e VPN = 93,5% (93,7 – 96,6) RV positiva = 2,73 (2,4 – 3,1), RV negativa = 0,44 (0,3 – 0,6)

Os valores atribuídos em pontos, a cada variável do Sistema Pontos com Nova Pontuação (SPNP), juntamente com os respectivos coeficientes β estão discriminados na Tabela 5. A área sob a curva foi para o Sistema de Pontos com Nova Pontuação(SPNP) foi de 0,8751 (0,8438 – 0,9063) (Figura 3). Observou-se um melhor desempenho diagnóstico para um ponto de corte de 40 (Tabela 4), com sensibilidade = 81,2% (74,5 – 88%), especificidade = 78% (75,6 – 80,4%), RV + 3,7(3,4 – 4,0), RV- 0,24 (0,2 – 0,4), VPP = 29,2% (24,5 – 33,9) e VPN = 97,4% (96,4 – 98,4%).

Discussão

O sistema de pontos do Ministério da Saúde do Brasil (SP) para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes foi adaptado, pelos autores desse trabalho, para adultos infectados pelo HIV (SPA), com suspeita de tuberculose pulmonar e baciloscopia negativa e, quando testado, apresentou, com um ponto de corte de 20 pontos, sensibilidade de 60,9%, especificidade de 64,7%, RV+ de 1,7 e RV- 0,6. O desempenho do

SPA na população do estudo foi inferior ao apresentado pelo sistema de pontos de Ministério da Saúde (SP) na população para a qual ele foi originalmente proposto. Estudos que utilizaram este teste para o diagnóstico de TB em crianças e adolescentes relataram sensibilidade de 89 a 92% e especificidade 70 a 86% com 30 pontos (14,19), em concordância com os resultados descritos inicialmente na avaliação da acurácia do teste (27).

Na análise univariada das variáveis que fazem parte do SPA, todas apresentaram associação significativa com o diagnóstico de tuberculose. Contudo, a variável contato com TB não permaneceu no modelo multivariado final. Isso se deveu, provavelmente, à presença de outras variáveis que estavam associadas ao contato com tuberculose, mas que tinham uma associação mais estreita com o diagnóstico. Em nosso estudo uma houve associação entre o resultado positivo do teste e o diagnóstico de tuberculose, porém observou-se também uma associação entre a não realização do teste tuberculínico e o diagnóstico de TB. Não temos uma explicação para esse fato. Talvez esses pacientes tivessem quadro clínico mais sugestivo para TB ou de maior gravidade e o médico assistente tenha iniciado o tratamento mais precocemente. As variáveis associadas ao diagnóstico de tuberculose que permaneceram no modelo multivariado final já estavam contempladas no sistema de pontos do Ministério, com exceção da contagem de CD4 < 200 células/mm³. A proposição de CD4 para o sistema de pontos deveu-se ao fato de ser importante marcador da imunodepressão nos indivíduos infectados pelo HIV. (28). A definição do ponto de corte utilizado neste estudo (<200 células/mm³) foi decorrente de sua associação com a maior severidade do comprometimento imunológico em indivíduos infectados pelo HIV (6).

Observou-se, na população de estudo, um aumento da acurácia com a inclusão do CD4 no sistema, e um incremento adicional com a nova pontuação proposta. Mesmo com esse aumento, a probabilidade de doença em um indivíduo positivo ainda foi baixa, em torno de 29%. Com relação a ausência de doença, verificou-se uma probabilidade elevada de ausência de doença (97,4%) em um indivíduo com resultado negativo.

Outros estudos também utilizaram um sistema de pontos como instrumento diagnóstico para tuberculose pulmonar em suspeitos de TB com baciloscopia negativa (7,16,23,24, 29). Destes, alguns foram retrospectivos (7,23,29), constituindo-se essa uma limitação dos

estudos. Diferentemente do nosso, nenhum avaliou uma população de indivíduos exclusivamente HIV positivos. As medidas de acurácia apresentaram grande variação entre os estudos: sensibilidade 70 a 94%, especificidade 42 a 94%, VPP 43 a 73%, VPN 93 a 98,7% em localidades com distintas prevalências de TB. A RV foi calculada em um número limitado dos estudos, havendo o relato de 3,85 para RV(+) e 0,36 para RV(-) em um estudo (24) e de 7,1 para RV+ e 0,2 para RV- em um outro (23). Contudo, nesse último estudo a diferença na frequência de realização do teste tuberculínico entre casos e controles, variável que se mostrou fortemente associada ao diagnóstico de tuberculose, pode ter ocasionado viés de seleção e interferido na acurácia encontrada.

O sistema de pontos proposto, com nova pontuação, apresenta acurácia semelhante à observada em outros estudos que utilizaram as mesmas medidas, com exceção do estudo de Kanaya (23)(2001).

A Literatura descreve outros tipos de instrumentos para o diagnóstico de tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV com baciloscopia negativa. O algoritmo diagnóstico proposto e atualizado pela OMS (30) foi validado recentemente por mais de um estudo com algumas medidas de acurácia diferentes entre si: Koole (10)(2011)(S=58,8%, E= 79,4%, VPP=22,2%, VPN=95,1%), Wilson (2011) (S= 80%, E=44%, VPP=34%, VPN=86% RV+ 1,43 e RV- 0,46), e Walley (2011) (S= 96%, E= 98%, VPP = 93% e VPN = 99%). Este último estudo com a melhor acurácia, refere contudo que apenas 13% da população estudada completou todos os elementos do algoritmo, sendo essa uma limitação importante do teste. Em outros estudos, algoritmos ou combinação de manifestações clínicas, acrescidas ou não de radiografia do tórax e CD4 foram propostos (5,32,33) cujos resultados variaram de ausência de associação com o diagnóstico de TB(33) a observação de grande variação nas medidas de sensibilidade (64,5 – 93%) especificidade (35 - 64%), VPP (9,9 – 24%), mas não no VPN (95 – 97%)(5,32). Apenas em um deles foi calculada a RV, com intervalo de 1,44-1,76 para a positiva e 0,18-0,27, para a negativa (32). Getahun (1)(2011) a partir de uma metanálise de estudos de investigação de TB em indivíduos infectados pelo HIV, sem discriminação da baciloscopia, propôs um sistema de investigação em que a presença de qualquer 1 de 4 critérios clínicos específicos para investigação de tuberculose com S= 78,9% E= 49,6%, VPN = 95,3% para a combinação. Com exceção do estudo de Walley (2)(2011) os estudos acima apresentaram

acurácia diagnóstica semelhante à observada em nosso estudo, em relação às medidas de acurácia apresentadas.

Os estudos referidos acima apontam para uma grande variação nas medidas de acurácia evidenciando que o diagnóstico de tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV com baciloscopia negativa continua sendo um importante desafio diagnóstico, sobretudo quando se tem recursos diagnósticos limitados.

O presente estudo têm limitações. Uma delas é a definição de caso de tuberculose, sem confirmação bacteriológica para a maioria dos casos, com uso do critério de melhora clínica e radiológica após instituição do tratamento para TB. Em estudos de validação, a seleção do padrão-ouro baseia-se no melhor método diagnóstico disponível, para a confirmação do diagnóstico da doença em estudo (34). Além disso, este critério também foi utilizado em outros estudos que aplicaram o SP (19,20) e também em estudos com outro sistema de pontos (29). A dificuldade na obtenção de material para confirmação bacteriológica, a demora na disponibilização do resultado da cultura e a impossibilidade de adoção de métodos diagnósticos mais caros e complexos justificam o uso de boa resposta terapêutica como critério para definição de tuberculose. Uma outra limitação está relacionada ao fato de que os resultados encontrados no presente estudo são válidos apenas para a população estudada, necessitando-se que o SPNP seja aplicado em outras populações compostas por indivíduos HIV positivos, para que seja validado.

Apesar disso, esse estudo traz algumas vantagens. Foi prospectivo, minimizando com isso o viés de informação. Participaram do estudo pacientes ambulatoriais e hospitalizados evitando seleção de indivíduos com um determinado potencial de gravidade. Todos os pacientes foram seguidos por um período mínimo de seis meses após a entrada no estudo, com o objetivo de reduzir o erro de classificação entre casos e não casos de tuberculose. Todos os indivíduos eram HIV positivos, fato não observado nos outros estudos que envolveram sistemas de pontos.

Conclusão

A acurácia do sistema de pontos do MS quando utilizado para diagnóstico de tuberculose em indivíduos HIV positivos e baciloscopia negativa limita o seu uso na prática clínica. O sistema de pontos com nova pontuação apresentou, na população estudada, uma acurácia semelhante a de outros instrumentos testados, e uma boa capacidade em discriminar pacientes que não tem tuberculose pulmonar. Novos estudos com a aplicação deste sistema de pontos são necessários para validá-lo, avaliando assim a sua utilidade no diagnóstico de tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV com baciloscopia negativa.

Agradecimentos

Nós agradecemos pelo suporte financeiro do Ministério da Saúde do Brasil/Programa DST/AIDS/UNESCO (Projeto CSV 182/06) e do Ministério da Ciência e Tecnologia-CNPq/MS-SCTIE-DECIT (Processo nº 10567/2006-0). Os autores foram parcialmente apoiados pelo CNPq (bolsa de produtividade 308311/2009-4 para R.A.A.X e bolsa de produtividade 301779/2009-0 para M.F.P.M.A e bolsa de estudo 310911/2009-5 para H.R.L).

Referências

1. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med* 2011, 8(1): e1000391.
2. Walley J, Kunustor S, Evans M, Thoullass J, Katabira E, Muchuro S, Matovu A. Validation in Uganda of the new WHO diagnostic algorithm for smear-negative pulmonary tuberculosis in HIV prevalent settings. *J Acquir Immune Defic Syndr*.2011;57:93-100.
3. Wilson D, Nachega J, Morroni C et al. Diagnosing smear-negative tuberculosis using case definitions and treatment response in HIV-infected adults. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:31-38
4. Siddiqi K, Walley J, Khan MA et al. Clinical guidelines to diagnose smear-negative pulmonary tuberculosis in Pakistan, a country with low HIV prevalence. *Trop Med Intl Health*. 2006;2:323-331.
5. Shah S, Demissie M, Lambert L, et al. Intensified tuberculosis case finding among HIV-infected persons from a voluntary counseling and testing center in Adis Ababa, Ethiopia. *J Acquir Immune Defic Syndr*.2009;50:537-545.
6. Harries AD, Banda HT, Boeree MJ et al. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2:999-1004.
7. Alavi-Naini R, Cuevas LE, Squire B et al. Clinical and laboratory diagnosis of the patients with sputum smear-negative pulmonary tuberculosis.*Arch Iran Med*. 2012;15:22-26.
8. World Health Organization. Global Tuberculosis Control: WHO Report. Geneva, Switzerland; 2011. <http://apps.who.int/ghodata/>. Accessed January 12,2012
9. Monkongdee P, McCarthy KD, Cain KP et al. Yield of acid-fast smear and mycobacterial culture for tuberculosis diagnosis in people with human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:903-908.

10. Koole O, Thai S, Khun KE et al. HIV-positive adults. PLoS ONE;6:e18502. doi:10.1371/journal.pone.001852
11. Raviglione MC, Narain JP, Kochi A. HIV-associated tuberculosis in developing countries: clinical features, diagnosis, and treatment. Bull World Health Organ. 1992;70:515-526.
12. Sharma SK, Mohan A, Kadiravan T. HIV-TB co-infection: Epidemiology, diagnosis & management. Indian J Med Res. 2005;121:550-567.
13. Marais BJ, Gupta A, Starke JR et al. Tuberculosis in woman and children. Lancet. 2010;375:2057-2059.
14. Maciel ELN, Dietze R, Silva RECF et al. Avaliação do sistema de pontos para o diagnóstico da tuberculose na infância preconizado pelo Ministério da Saúde, Brasil. Cad Saúde Publica. 2008;24:402-408.
15. Viani RM, Lopez G, Chacón-Cruz E, et al. Poor outcome is associated with delayed tuberculosis diagnosis in HIV-infected children in Baja Califórnia, México. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12:411-416.
16. Siddiqi K, Lambert ML, Walley, J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. Lancet Infect Dis. 2003;3:288-296.
17. Solari L, Acuna-Villaorduna C, Soto A et al. A clinical prediction rule for pulmonary tuberculosis in emergency departments. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12:619-624.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica, Brasília, 2002.
19. Sant'anna CS, Santos MARC, Franco, R. Diagnosis of pulmonary tuberculosis by score system in children and adolescents: a Trial in a reference center in Bahia, Brazil. BJID. 2004;8:305-310.
20. Pedrozo C, Sant'Anna C, March MF, Lucena S. Clinical scoring system for paediatric tuberculosis in HIV-infected and non-infected children in Rio de Janeiro. Int J Tuberc Lung Dis. 2009; 13:413-415.

21. Sant'Anna CS, Orfaliais CTS, March MFP et al. Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:463-465
22. Sackett DL, Haynes RB. Evidence base of clinical diagnosis: The architecture of diagnostic research. *BMJ.*2002;324:539-541.
23. Kanaya AM, Glidden DV, Chambers HF. Identifying pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear results. *CHEST.*2001;120:349-355.
24. Soto A, Solari L, Agapito H et al. Development of a clinical scoring system for the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *The Brazilian Journal of Infectious Disease.* 2008;12:128-132
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids: critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Brasília, Ministério da Saúde; 2003.
26. Maruza M, Coimbra I, Albuquerque MFPM et al. Risk factors for default from tuberculosis treatment in HIV-infected individuals in the State of Pernambuco, Brazil: a prospective-cohort study.*BMC Infectious Diseases.* 2011;11:351 doi:10.1186/1471-2334-11-351
27. Sant'anna CS, Orfaliais CTS, March MDFBP. A retrospective evaluation of a score system adopted by the Ministry of Health, Brazil in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in childhood: a case control study. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo.* 2003;45:103-105.
28. Aaron L, Saadoun D, Calatroni I et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:388-398.
29. Tessema TA, Bjune G, Assefa G et al. An evaluation of the diagnostic value of clinical and radiological manifestations in patients attending the Addis Ababa tuberculosis centre. *Scand J Infect Dis.* 2001;33:355-361.

30. World Health Organization. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007.
31. Wilson D, Mbhele L, Badri M et al. Evaluation of the World Health Organization algorithm for the diagnosis of HIV-associated sputum smear-negative tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15:919-924.
32. Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Eng J Med*. 2010;362:706-716.
33. Davis JL, Worodria W, Kitembo H et al. Clinical and radiographic factors do not accurately diagnose smear-negative tuberculosis in HIV-infected inpatients in Uganda: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2010;5:e9859. Doi:10.1271/journal.pone.0009859.
34. Kottner JA, van Weel C, Muris JWM. Evidence base clinical diagnosis: evaluation of diagnostic procedures. *BMJ*. 2002;477-480.

DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES NEGATIVOS À BACILOSCOPIA ADAPTADO*				
Quadro clínico-radiológico		Contato com pessoa em tratamento para tuberculose	Resultado do Teste Tuberculínico	Estado Nutricional IMC (índice de massa corporal)
Tosse, expectoração, astenia, perda de peso, sudorese noturna (15 pontos)	Radiografia do tórax com padrão radiológico: adenomegalia hilar ou mediastinal, infiltrado de padrão miliar, condensação ou infiltrado, localizado ou difuso, com ou sem escavação	Próximo, nos últimos dois anos (adicionar 10 pontos)	Reator < 5 mm = 0 pontos não reator >5 mm = 5 pontos	IMC < 18,5Kg/m ² (Desnutrido) (5 pontos)
Assintomático (0 ponto)	Radiografia do tórax normal (subtrair 5 pontos)			IMC ≥ 18,5 kg/m ² (não desnutrido) (0 ponto)

Figura 1. Sistema de pontos para diagnóstico de tuberculose pulmonar em adultos infectados pelo HIV e baciloscopia do escarro negativa, adaptado do sistema de pontos para diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes negativos à baciloscopia. Fonte do original: Ministério da Saúde. Tuberculose. Guia de Vigilância Epidemiológica, 2002

Tabela 1. Análise univariada das características biológicas e de hábitos de vida associados com a condição de caso de tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV com suspeita de tuberculose e baciloscopia negativa, em Pernambuco, 2007-2010.

Variáveis biológicas e relacionadas a hábitos	Todos os pesquisados	Tuberculose		OR (IC)	p-valor	OR _{ajustada} (IC)*	p-valor*
		Sim	Não				
Biológicas							
Faixa etária							
Menos de 30 anos	201 (15,8%)	19 (14,8%)	182 (15,9%)	1,0	-	-	-
De 30 a 59 anos	1.039 (81,5%)	91 (71,1%)	771 (67,2%)	1,13 (0,67 – 1,90)	0,644	-	-
60 e mais	35 (2,7%)	18 (14,1%)	194 (16,9%)	0,89 (0,45 – 1,75)	0,732	-	-
Sexo							
Masculino	747 (58,6%)	88 (68,8%)	659 (57,5%)	1,0	-	1,0	-
Feminino	528 (41,4%)	40 (31,2%)	488 (42,5%)	1,63 (1,10 – 2,41)	0,015 [†]	1,63 (1,10 – 2,41)	0,015 [†]
Hábitos							
Etilismo							
Abstêmio	836 (66,1%)	106 (83,5%)	730 (64,2%)	1,0	-	1,0	-
Bebedor leve	273 (21,6%)	16 (12,6%)	257 (22,6%)	0,43 (0,25 – 0,74)	0,002 [†]	0,43 (0,25 – 0,74)	0,002 [†]
Bebedor pesado	155 (12,3%)	05 (3,9%)	150 (13,2%)	0,23 (0,09 – 0,57)	0,002 [†]	0,23 (0,09 – 0,57)	0,002 [†]
Tabagismo							
Não fuma	481 (38,0%)	53 (41,7%)	428 (37,6%)	1,0	-	-	-
Fuma atualmente	504 (39,8%)	49 (38,6%)	455 (39,9%)	0,87 (0,58 – 1,31)	0,505	-	-
Ex-fumante	282 (22,2%)	25 (19,7%)	257 (22,5%)	0,78 (0,47 – 1,29)	0,344	-	-
Uso de maconha							
Não	887 (70,1%)	89 (70,6%)	798 (70,1%)	1,0	-	-	-
Sim	378 (29,9%)	37 (29,4%)	341 (29,9%)	0,97 (0,65 – 1,46)	0,894	-	-
Uso de cocaína							
Não	1.151 (90,9%)	113 (89,7%)	1.038 (90,1%)	1,0	-	-	-
Sim	115 (9,1%)	13 (10,3%)	102 (8,9%)	1,17 (0,64 – 2,15)	0,612	-	-
Uso de cola							
Não	1.155 (91,2%)	110 (87,3%)	1.045 (91,7%)	1,0	-	-	-
Sim	111 (8,8%)	16 (12,7%)	95 (8,3%)	1,60 (0,91 – 2,81)	0,103	-	-

[†] Associação estatística significativa (p < 0,005)

* Associação ajustada pelas variáveis do bloco

Tabela 2. Análise univariada das características relacionadas aos sintomas de tuberculose associadas com a condição de caso de tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV com suspeita de tuberculose e baciloscopia negativa, em Pernambuco, 2007-2010.

Variáveis clínicas	Todos os pesquisados	Tuberculose		OR (IC)	p-valor	OR _{ajustada} (IC)*	p-valor*
		Sim	Não				
Tosse							
Não	300 (23,5%)	15 (11,7%)	285 (24,9%)	1,0	-	1,0	-
Sim	975 (76,5%)	113 (88,3%)	862 (75,1%)	2,49 (1,43 – 4,34)	0,001†	4,60 (2,39 – 8,86)	0,000†
Perda de peso							
Não	586 (46,9%)	31 (25,6%)	555 (49,2%)	1,0	-	1,0	-
Sim	664 (53,1%)	90 (74,4%)	574 (50,8%)	2,81 (1,84 – 4,29)	0,000†	3,21 (1,99 – 5,18)	0,000†
Produção de escarro							
Não	300 (23,2%)	15 (11,7%)	285 (24,5%)	1,0	-	-	-
Sim	625 (49,0%)	78 (61,0%)	547 (47,7%)	2,67 (1,51 – 4,73)	0,001†	-	-
Sim, com sangue	354 (27,8%)	35 (27,3%)	319 (27,8%)	2,06 (1,10 – 3,84)	0,024†	-	-
Hemoptise							
Não	1.211 (95,2%)	118 (92,2%)	1.093 (95,5%)	1,0	-	-	-
Sim	61 (4,8%)	10 (7,8%)	51 (4,5%)	1,82 (0,90 – 3,67)	0,097	-	-
Sudorese noturna							
Não	886 (69,8%)	64 (51,2%)	822 (71,9%)	1,0	-	-	-
Sim	383 (30,2%)	61 (48,8%)	322 (28,1%)	2,43 (1,67 – 3,53)	0,000†	-	-
Dispneia							
Não	883 (69,4%)	81 (63,8%)	802 (70,0%)	1,0	-	-	-
Sim	390 (30,6%)	46 (36,2%)	344 (30,0%)	1,32 (0,90 – 1,94)	0,151	-	-
Astenia							
Não	642 (50,4%)	48 (37,5%)	594 (51,9%)	1,0	-	-	-
Sim	631 (49,6%)	80 (62,5%)	551 (48,1%)	1,80 (1,23 – 2,62)	0,002†	-	-
Dor torácica							
Não	913 (72,0%)	92 (71,9%)	821 (72,0%)	1,0	-	-	-
Sim	355 (28,0%)	36 (28,1%)	319 (28,0%)	1,01 (0,67 – 1,51)	0,973	-	-
Febre							
Não	960 (75,5%)	63 (49,2%)	897 (78,4%)	1,0	-	1,0	-
Sim	312 (24,5%)	65 (50,8%)	247 (21,6%)	3,75 (2,58 – 5,45)	0,000†	2,46 (1,59 – 3,78)	0,000†
Desnutrição							
Não	1.081 (87,0%)	79 (69,9%)	1.002 (88,8%)	1,0	-	1,0	-
Sim	161 (13,0%)	34 (30,1%)	127 (11,2%)	3,39 (2,18 – 5,28)	0,000†	3,21 (1,99 – 5,17)	0,000†
linfonodomegalia							
Não	1.012 (80,0%)	94 (74,0%)	918 (80,7%)	1,0	-	-	-
Sim	253 (20,0%)	33 (26,0%)	220 (19,3%)	1,46 (0,96 – 2,24)	0,077	-	-

† Associação estatística significativa (p < 0,005)

* Associação ajustada pelas variáveis do bloco

Tabela 3. Análise univariada das variáveis relacionadas à tuberculose e das variáveis relacionadas ao HIV associadas com a condição de caso de tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV com suspeita de tuberculose e baciloscopia negativa, em Pernambuco, 2007-2010.

Variáveis relacionados a tuberculose	Todos os pesquisados	Tuberculose		OR (IC)	p-valor	OR _{ajustada} (IC)*	p-valor*
		Sim	Não				
Relacionadas a tuberculose							
Padrão radiológico							
Normal	728 (57,1%)	29 (22,7%)	699 (60,9%)	1,0	-	1,0	-
Típico/atípico	186 (15,4%)	76 (59,4%)	110 (10,4%)	15,3 (9,54 – 24,4)	0,000†	13,8 (8,54 – 22,2)	0,000†
Cicatricial	129 (10,1%)	13 (10,2%)	116 (10,1%)	2,70 (1,36 – 5,35)	0,004†	2,15 (1,06 – 4,33)	0,033†
Não fez RX	222 (17,4%)	10 (7,8%)	212 (18,5%)	1,14 (0,54 – 2,37)	0,732	0,89 (0,42 – 1,88)	0,770
Teste tuberculínico							
Não reator	464 (36,4%)	22 (17,2%)	442 (38,5%)	1,0	-	1,0	-
Reator	84 (6,6%)	11 (8,6%)	73 (6,4%)	3,03 (1,41 – 6,50)	0,005†	2,55 (1,10 – 5,90)	0,029†
Não fez	727 (57,0%)	95 (74,2%)	632 (55,1%)	3,02 (1,87 – 4,88)	0,000†	2,87 (1,70 – 4,86)	0,000†
Contato com tuberculose							
Não	929 (73,3%)	94 (74,6%)	835 (73,1%)	1,0	-	-	-
Sim	339 (26,7%)	32 (25,4%)	307 (26,9%)	0,93 (0,61 – 1,41)	0,721	-	-
Passado de tuberculose							
Não	331 (73,2%)	71 (58,2%)	835 (74,9%)	1,0	-	1,0	-
Sim	906 (26,8%)	51 (41,8%)	280 (25,1%)	2,14 (1,46 – 3,15)	0,000	1,44 (0,92 – 2,24)	0,109
Relacionadas ao HIV							
Uso de TARV							
Sim	951 (74,8%)	75 (58,6%)	876 (76,6%)	1,0	-	1,0	-
Não	321 (25,2%)	53 (41,4%)	268 (23,4%)	2,31 (1,58 – 3,37)	0,000†	1,72 (3,28 – 7,55)	0,015†
Tempo de TARV							
Não usa	321 (25,9%)	53 (42,1%)	268 (24,1%)	1,0	-	-	-
Menos de 2 anos	290 (23,4%)	31 (24,6%)	259 (23,3%)	0,60 (0,38 – 0,97)	0,038†	-	-
2 anos e mais	627 (50,6%)	42 (33,3%)	585 (52,6%)	0,36 (0,24 – 0,56)	0,000†	-	-
AIDS							
Não	206 (16,2%)	22 (17,2%)	184 (16,1%)	1,0	-	-	-
Sim	1.067 (83,8%)	106 (82,8%)	961 (83,9%)	0,92 (0,57 – 1,50)	0,745	-	-
Contagem de CD4							
≥ 200	803 (74,0%)	43 (40,9%)	760 (77,6%)	1,0	-	1,0	-
< 200	282 (26,0%)	62 (59,1%)	220 (22,4%)	4,98 (3,28 – 7,56)	0,000†	4,60 (3,01 – 7,03)	0,000†

† Associação estatística significativa (p < 0,005)

* Associação ajustada pelas variáveis do bloco

Tabela 4. Valores de sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa para SPA, SPM, SPNP segundo pontos de corte com melhor rendimento diagnóstico, para indivíduos infectados pelo HIV com suspeita de tuberculose pulmonar e baciloscopia negativa, em Pernambuco, 2007 – 2010.

Número de pontos	Sensibilidade	Especificidade	Razão de verossimilhança	
			Positiva	Negativa
Sistema de pontos adaptado (SPA)				
≥ - 5	100%	0%	1,000	-
≥ 0	96,09%	10,5%	1,074	0,370
≥ 5	92,97%	15,34%	1,098	0,458
≥ 10	92,97%	19,35%	1,153	0,363
≥ 15	79,69%	48,56%	1,549	0,418
≥ 20	60,94%	64,69%	1,726	0,604
≥ 25	53,13%	77,24%	2,335	0,607
≥ 30	48,44%	82,82%	2,820	0,622
≥ 35	24,22%	92,94%	3,429	0,815
≥ 40	11,72%	95,82%	2,800	0,921
≥ 45	3,13%	99,13%	3,584	0,977
≥ 50	0%	100%	-	1,000
Sistema de pontos modificado (SPM)				
≥ -5	100%	0%	1,000	-
≥ 0	96,09%	9,85%	1,066	0,396
≥ 5	93,75%	14,30%	1,094	0,437
≥ 10	93,75%	17,96%	1,143	0,348
≥ 15	86,72%	42,81%	1,516	0,310
≥ 20	76,56%	55,54%	1,722	0,422
≥ 25	72,66%	66,61%	2,176	0,410
≥ 30	66,41%	75,68%	2,730	0,444
≥ 35	42,19%	87,62%	3,408	0,660
≥ 40	31,25%	91,98%	3,896	0,747
≥ 45	19,53%	96,34%	5,334	0,835
≥ 50	10,16%	98,95%	9,708	0,908
≥ 55	4,69%	99,30%	6,721	0,960
≥ 60	3,13%	99,83%	17,922	0,970
> 60	0%	100%	-	1,000
Sistema de pontos com nova pontuação (SPNP)				
≥ 0	100%	0%	1,000	-
≥ 5	100%	0%	1,000	0,000
≥ 10	100%	0,09%	1,001	0,000
≥ 15	99,22%	17,35%	1,200	0,045
≥ 20	99,22%	17,70%	1,205	0,044
≥ 25	97,66%	32,35%	1,443	0,072
≥ 30	94,53%	55,01%	2,101	0,099
≥ 35	87,50%	71,40%	3,060	0,175
≥ 40	81,25%	78,03%	3,698	0,240
≥ 45	67,97%	85,44%	4,668	0,375
≥ 50	60,16%	90,50%	6,330	0,440
≥ 55	50,78%	95,03%	10,219	0,518
≥ 60	37,50%	97,73%	16,543	0,639
≥ 65	23,44%	98,95%	22,402	0,774
≥ 70	14,06%	99,48%	26,883	0,864
≥ 75	5,47%	99,91%	62,729	0,946
≥ 80	3,91%	100%	44,806	0,962
> 80	0%	100%	-	1,000

SPA = sistema de pontos adaptado para adultos infectados pelo HIV com suspeita de tuberculose pulmonar e baciloscopia negativa SPM = sistema de pontos modificado para adultos infectados pelo HIV com suspeita de tuberculose pulmonar e baciloscopia negativa SPNP = de pontos com nova pontuação para adultos infectados pelo HIV com suspeita de tuberculose pulmonar e baciloscopia negativa

Tabela 5. Resultados do modelo multivariado das variáveis associadas com a condição de caso de tuberculose, coeficientes da regressão logística e proposta de pontuação para indivíduos infectados pelo HIV com suspeita de tuberculose pulmonar e baciloscopia negativa, em Pernambuco, 2007 – 2010.

Variáveis	β	p-valor	Pontuação*
Sintomas			
Tosse			
Não	-	-	0 ponto
Sim	1,38 (0,67 – 2,08)	0,000	14 pontos
Perda de peso			
Não	-	-	0 ponto
Sim	0,89 (0,36 – 1,42)	0,001	9 pontos
Febre			
Não	-	-	0 ponto
Sim	0,69 (0,20 – 1,17)	0,005	7 pontos
Desnutrição			
Não	-	-	0 ponto
Sim	0,96 (0,41 – 1,51)	0,001	10 pontos
Relacionadas a TB			
Padrão radiológico			
Normal	-	-	0 ponto
Típico/atípico	2,21 (1,67 – 2,75)	0,000	22 pontos
Cicatricial	1,03 (0,28 – 1,78)	0,007	10 pontos
Teste tuberculínico			
Não reator	-	-	0 ponto
Reator	1,39 (0,49 – 2,30)	0,003	14 pontos
Não fez	0,97 (0,40 – 1,54)	0,001	10 pontos
Relacionadas ao HIV			
Contagem de Linfócitos CD4			
≥ 200	-	-	0 ponto
< 200	1,16 (0,60 – 1,72)	0,000 [†]	12 pontos

* Para otimizar o arredondamento dos pontos, os escores da regressão foram multiplicados por 10

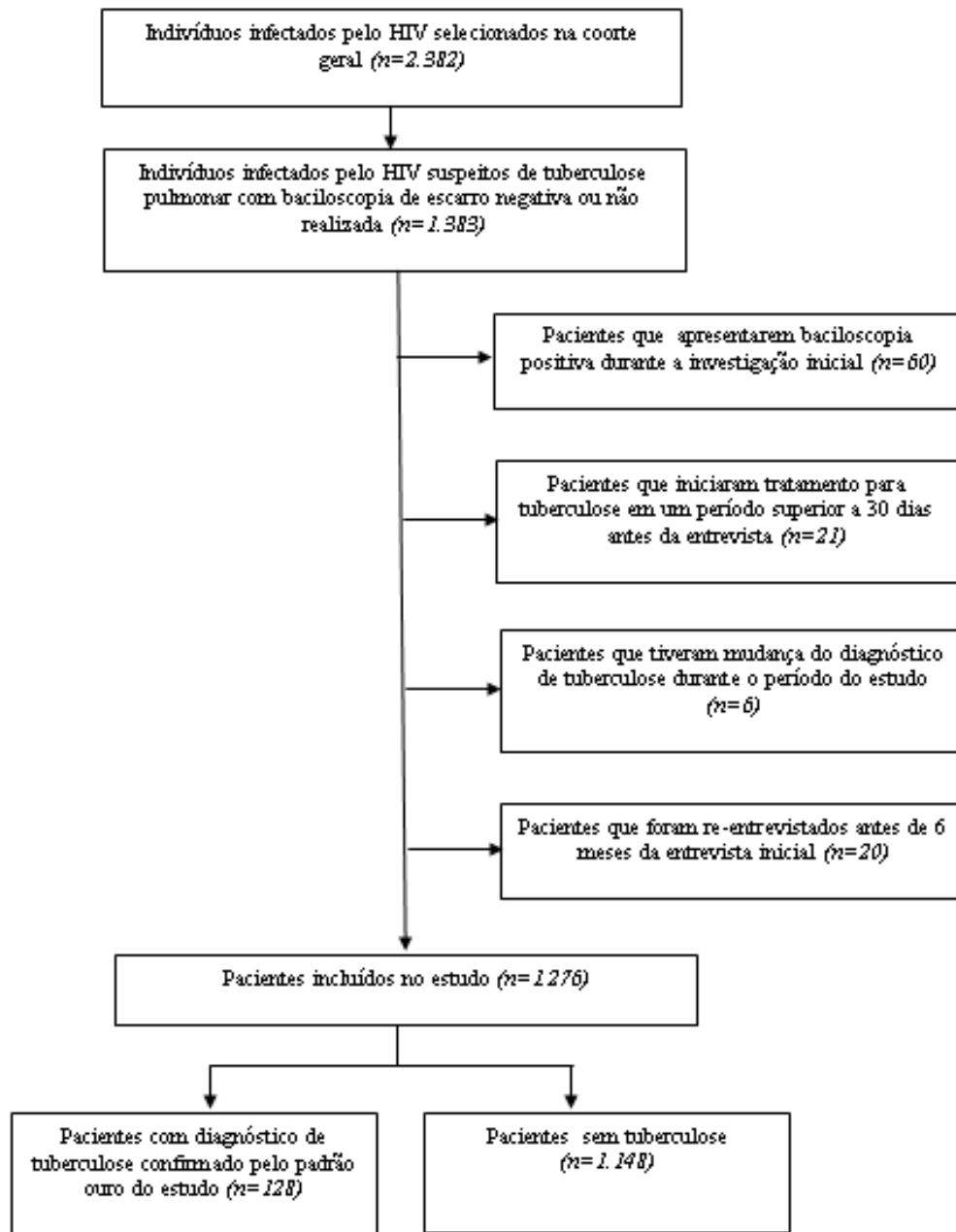


Figura 2: Algoritmo da seleção da população do estudo para avaliação da acurácia de um sistema de pontos para o diagnóstico de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa em indivíduos infectados pelo HIV em Pernambuco, 2007-2010.

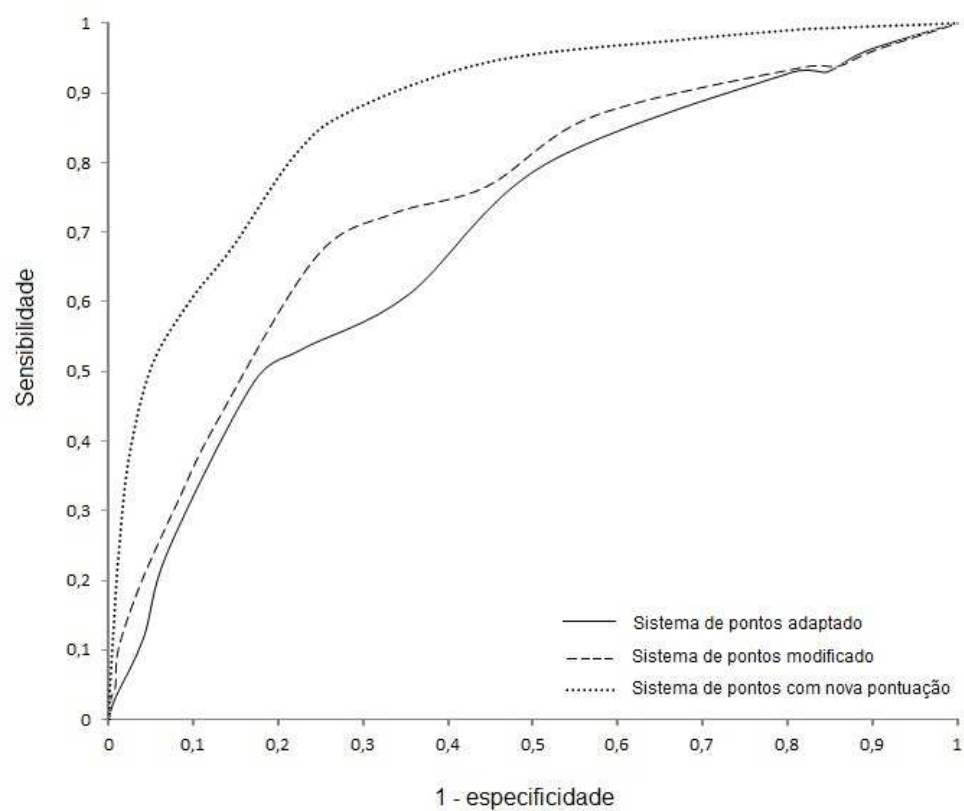


Figura 3. Curvas ROC dos sistemas de pontos: adaptado, modificado e com nova pontuação para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV e baciloscopia negativa.

CAPÍTULO 5

CONCLUSÕES

Em uma coorte de 2.365 indivíduos infectados pelo HIV, 274 desenvolveram tuberculose pulmonar e destes 242 foram avaliados quanto ao período de tempo entre o aparecimento da tosse e o início do tratamento para TB. Esses período variou de um mínimo de 01 a um máximo de 552 dias, com mediana em 41 (19 a 85) dias.

Os fatores associados ao atraso no início do tratamento para tuberculose pulmonar foram presença de astenia, dor torácica, relato de uso de drogas ilícitas e baciloscopia do escarro negativa.

Em uma coorte de 2.382 indivíduos infectados pelo HIV, 1.276 foram suspeitos de tuberculose pulmonar com baciloscopia do escarro negativa e destes, 128 (10%) tiveram o diagnóstico de tuberculose pulmonar.

A avaliação da acurácia do sistema de pontos do Ministério da Saúde adaptado para adultos infectados pelo HIV (SPA) para o diagnóstico de tuberculose, realizada através da curva ROC mostrou uma área sob a curva de 0,6960 (0,670 a 0,721). Obteve-se otimização diagnóstica com um ponto de corte ≥ 20 pontos com os seguintes resultados: sensibilidade = 60,9% (IC 52,5% a 69,4%), especificidade = 64,7% (IC 61,9% a 67,5%), VPP = 16,1% (IC 12,9% a 19,4%) e VPN = 93,7% (92% a 95,4%), RV positiva = 1,73 (IC 1,5 – 2,0) e RV negativa = 0,60 (IC 0,5 – 0,8).

As variáveis associadas ao diagnóstico de tuberculose pulmonar foram: presença de tosse nos pacientes cujo critério de suspeição para tuberculose foi perda de peso, perda de peso nos pacientes cujo critério de suspeição para tuberculose foi a tosse, desnutrição, febre, padrão radiológico típico/atípico ou cicatricial, teste tuberculínico reator e contagem de linfócitos CD4 < 200 células/mm³. Estas variáveis estavam contempladas no sistema de pontos do Ministério da Saúde adaptado (SPA), excetuando-se a contagem de linfócitos CD4

Para o Sistema de Pontos Modificado (SPM) pela inclusão do CD4, a área sob a curva foi de 0,743 (0,718 a 0,767). O melhor ponto de corte foi ≥ 30 pontos, com os seguintes parâmetros: sensibilidade = 66,4% (IC 57,5 – 74,5), especificidade = 75,7% (IC 73,1 – 78,1), VPP = 23,4% (19,1 – 28,0) e VPN = 95,35% (93,7 – 96,6) RV positiva = 2,73 (IC 2,4 – 3,1), RV negativa = 0,44 (IC 0,3 – 0,6).

Tendo como base o coeficiente β de cada variável que permaneceu no modelo multivariado final foram atribuídos pontos. Foi proposta uma nova pontuação para o sistema de pontos, a partir de então, denominado de sistema de pontos com nova pontuação (SPNP). A área sob a curva para o Sistema de Pontos com Nova Pontuação (SPNP) foi de 0,8751 (0,8438 – 0,9063). Observou-se um melhor desempenho diagnóstico para um ponto de corte de 40, com sensibilidade = 81,2% (74,5 – 88%), especificidade = 78% (75,6 – 80,4%), RV + 3,7 (3,4 – 4,0), RV- 0,24 (0,2 – 0,4), VPP = 29,2% (24,5 – 33,9) e VPN = 97,4% (96,4 – 98,4%), evidenciando boa capacidade em discriminar pacientes que não tinham tuberculose pulmonar, em um grupo de suspeitos, participantes desta coorte de indivíduos infectados pelo HIV.

CAPÍTULO 6

RECOMENDAÇÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso estudo sobre atraso no início do tratamento para tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV evidenciou, pela natureza dos fatores associados ao atraso, a dificuldade do diagnóstico da tuberculose nessa população específica e aponta para a necessidade de uma maior discussão sobre o papel da astenia e da dor torácica como fatores que podem estar presentes nos pacientes com TB pulmonar.

A importância da baciloscopia negativa no atraso do início do tratamento para tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV precisa ser mais debatido com os médicos assistentes, assim como também é necessária avaliação da melhor abordagem a ser usada para os usuários de drogas.

Acreditamos que estudos com metodologia qualitativa, que avaliem os critérios mais relevantes utilizados pelos profissionais de saúde, para o início do tratamento para tuberculose seja de utilidade no esclarecimento dos motivos que levam os profissionais de saúde a não iniciarem precocemente o tratamento para tuberculose, nesta população.

A instituição de métodos mais rápidos para o diagnóstico da tuberculose, como os métodos semiquantitativos ou genéticos, na rede pública de saúde, sobretudo nos casos com baciloscopia negativa poderão contribuir para redução desse tempo, com diminuição da transmissibilidade e morbidade.

O estudo sobre a acurácia do sistema de pontos do Ministério da Saúde para o diagnóstico de tuberculose em crianças e adolescentes com suspeita de tuberculose pulmonar e baciloscopia negativa, quando utilizado para o diagnóstico de tuberculose em indivíduos HIV positivos e baciloscopia negativa mostrou que esse teste tem utilidade limitada na prática clínica.

O sistema de pontos com nova pontuação apresentou, na população estudada, uma acurácia semelhante a de outros instrumentos testados, e uma boa capacidade em discriminar pacientes que não tem tuberculose pulmonar. Contudo, novos estudos com a aplicação deste sistema de pontos são necessários para validá-lo, para que sua utilidade possa ser avaliada, no diagnóstico de tuberculose pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV e baciloscopia do escarro negativa.

Nossos estudos apontaram para a necessidade de investigação precoce dos pacientes suspeitos de tuberculose pulmonar e que novas abordagens diagnósticas como sistemas de pontos devem ter sua utilidade avaliada.

7. REFERÊNCIAS

AARON, L. et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. **Clin Microbiol Infect** v. 10, p. 388-98, 2004.

ADERAYE, G. et al. The relationship between disease pattern and disease burden by chest radiography, M. tuberculosis load, and HIV status in patients with pulmonary tuberculosis in Addis Ababa. **Infection** v. 32, n. 6, p. 333-338, 2004.

AHMAD, R.A. et al. Diagnostic delay amongst tuberculosis patients in Jogjakarta Province, Indonesia is related to quality of services in DOTS facilities. **Trop Med Inter Health** v. 16, n. 4, p. 412-423, 2011.

ALAVI-NAINI, R et al. Clinical and laboratory diagnosis of the patients with sputum smear-negative pulmonary tuberculosis. **Arch Iran Med** v. 15, n. 1, p. 2-26, 2012.

ALBUQUERQUE, M.F.M. et al. Fatores associados com falência terapêutica, abandono e óbito em uma coorte de pacientes com tuberculose acompanhados no Recife, Pernambuco, Brasil **Cad Saúde Pública**, v. 23, n.7, p. 1573-1582, 2007.

ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION: Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. **Lancet** v. 372, n. 9635, p. 293-299, 2008.

BAH, B et al. Useful clues to the presence of smear-negative pulmonary tuberculosis in a West African city. **Int J Tuberc Lung Dis**, v.6, n.7, p. 592-598, 2002.

BENNETT, C.L. et al. Delays in tuberculosis isolation and suspicion among persons hospitalized with HIV-related pneumonia. **CHEST** v.117, n. 1, p. 110-116, 2000.

BESEN, A.; STAUB, G.J.; SILVA, R.M. Clinical, radiological, and laboratory characteristics in pulmonary tuberculosis patients: comparative study of HIV-positive and HIV-negative inpatients at a referral hospital. **J Bras Pneumol** v. 37, n.6, p. 768 – 775, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS/MS/SUS. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose: Tuberculose-Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação-SINAN.Disponívelem:<http://portal.saude.gov.br/portl/arquivos/pdf/ap_padrao_tb_20_1011.pdf>. Acesso em 14 de janeiro de 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Tuberculose. Guia de Vigilância Epidemiológica**. Brasília, 2002. 100p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Programa Nacional de DST/aids. **Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças**. Brasília, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Tuberculose. Guia de vigilância epidemiológica**. Brasília, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Brasília, 2010a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Situação Epidemiológica da tuberculose**. Brasília, 2010b.

BURZYNSKI, J.N.; SCHLUGER, N.W.; GARAY, S.M. Tuberculosis and the human immunodeficiency virus infection. In: ROM, W.N.; GARAY, S.M; BLOOM, B.R. **Tuberculosis**. 2. ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 663-688, 2004.

CAIN, K.P et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. **N Eng J Med**. v. 362, n. 8, p. 706-716, 2010.

CARTAXO, C.G.B. Estudo de Validação do Sistema de Pontos adotado no Brasil para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em menores de 15 anos com baciloscopia e cultura negativas. [Tese de Doutorado]. UFPE, 2006.

CHAN, E.D.; HEIFETS, L.; ISEMAN M.D. Immunologic diagnosis of tuberculosis: a review. **Int J Tuberc Lung Dis** v. 80, n.3, p.131-140, 2000.

CHIANG, C.Y. et al Patient and health system delays in the diagnosis and treatment of tuberculosis in Southern Taiwan. **Int J Tuberc Lung Dis** v. 9, n. 9, p. 1006-1012, 2005.

COLEBUNDERS, R; BASTIAN, I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. **Int J Tuberc Lung Dis**, vol 4, n 2, p. 97-107, 2000.

DAVIS, J.L. et al. Clinical and radiographic factors do not accurately diagnose smear-negative tuberculosis in HIV-infected inpatients in Uganda: a cross-sectional study. **PLoS One** v. 5, p. e9859, 2010.

DEISS, R.G.; RODWELL, T.C.; GARFEIN, R.S. Tuberculosis and drug use: review and update. **Clin Infect Dis** v. 48, n. 1, p. 72-82, 2009.

DIEZ, M. et al. Determinants of patient delay among tuberculosis cases in Spain. **Eur J Public Health** v. 14, p. 151-155, 2004.

FARAH, M.G. et al. Patient and health care system delays in the start of tuberculosis treatment in Norway. **BMC Infect Dis** v. 6, p.33, 2006.

FINNIE, R.K.C. et al. Factors associated with patient and health care system delay in diagnosis and treatment for TB in sub-Saharan African countries with high burdens of TB and HIV. **Trop Med Inter Health** v. 16, n.4, p. 394-411, 2011.

FLAHAULT, A; CADHILAC, M; THOMAS, G. Sample size calculation should be performed for design accuracy in diagnostic test studies. **Journal of Clinical Epidemiology**. v. 58, p. 859-862, 2005.

FLETCHER, RL; FLETCHER, SW. Epidemiologia Clínica. Elementos Essenciais. Porto Alegre: Artmed, 4ª ed. 288 p, 2006.

GELDMACHER, C. et al. Preferential infection and depletion of Mycobacterium tuberculosis-specific CD4 T cells after HIV-1 infection. **JEM**, v. 207, n. 13, p. 2869-2881, 2010.

GETAHUN, H. et al. Diagnosis of smear negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. **Lancet** v. 369, n. 9578, p. 2042–2049, 2007.

GETAHUN, H et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. **PLoS Med** v.8, n.1, p: e1000391, 2011.

HARRIES, AD; MAHER, D; NUNN, P. An approach to the problems of diagnosing and treating adult smear-negative pulmonary tuberculosis in high HIV prevalence settings in sub-Saharan Africa. **Bull World Health Organ**, vol 76, n 6, . p. 651-662,1998.

JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS) GLOBAL REPORT: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. Geneva, 2010.

JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS (UNAIDS): Report on the global AIDS epidemic 2008 Geneva, UNAIDS; 2008.

JONES, B.S. et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. **Am Rev Respir Dis**, v. 148, p. 1292-1297, 1993.

KANAYA, AM; GLIDDEN, DV; CHAMBERS, HF. Identifying pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear results. **CHEST**, vol 102, n 2(Aug), p. 349-355, 2001.

KENSHIRO, B.; YA DIUL, M. HIV-TB: epidemiology, clinical features and diagnosis of smear-negative TB. **Tropical Doctor**, v. 36, p. 68-71, 2006.

KIWUWA, M.; CHARLES, K.; HARRIET, M.K. Patient and health service delay in pulmonary tuberculosis patients attending a referral hospital: a cross-sectional study. **BMC Public Health** v. 5, p. 122, 2005.

KNOTTNERUS, J.A.; VAN WEEL, C.; MURIS, J.W.M. Evidence base clinical diagnosis: evaluation of diagnostic procedures. **BMJ** p. 477-480, 2002.

KOOLE, O. et al. Evaluation of the WHO guideline to improve the diagnosis of tuberculosis in ambulatory HIV-positive adults. **PLoS One** v. 6, n. 4, e18502, 2011

KRAMER, F. et al. Delayed diagnosis in patient with human immunodeficiency virus infection. **Am J Med** v. 89, n. 4, p. 451-456, 1990.

KRANZER, K. et al. Yield of HIV-associated tuberculosis during intensified tuberculosis case finding in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Infect Dis** v.10, n. p.93-102, 2010.

KRITSKI, A.L.; CONDE, M.B.; SOUZA, G.R.M. Tuberculose: do ambulatório à enfermaria. São Paulo: Atheneu, 2005.

LAWN SD, GRIFFIN GE. The irreversible cost of delayed diagnosis of tuberculosis in HIV-coinfected persons in sub-Saharan Africa. **Int J Tuberc Lung Dis** v. 5, n. 2, p. 200-201, 2001.

LIAM, C.K.; TANG, B.G. Delay in the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in patients attending a university teaching hospital. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 1, n. 4, p.326-332, 1997.

LIENHARDT, C. et al. Factors affecting time delay to treatment in a tuberculosis control programme in a sub-Saharan African country: the experience of The Gambia. **Int J Tuberc Lung Dis** v. 5, n. 3, p. 233-239, 2001.

LOH, L.C. et al. Pulmonary disease empirically treated as tuberculosis – a retrospective study of 107 cases. **Med J Malaysia**, v. 60, n.1, p. 62 - 70, 2005.

LORENT, N. et al. Risk factors for delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis at a referral hospital in Rwanda. **Int J Tuberc Lung Dis** v.12, n.4, p.392-396, 2008.

MACIEL, E.L.N. et al. Avaliação do sistema de pontos para o diagnóstico da tuberculose na infância preconizado pelo Ministério da Saúde, Brasil. **Cad Saúde Publica** v. 24, n.2, p. 402-408, 2008.

MACIEL, E.L.N. et al. Delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis at a primary health clinic in Vitoria, Brazil. **Int J Tuberc Lung Dis** v. 14, n. 11, p. 1403-1410, 2010.

MADEBO, T. LINDTJORN, B. Delay in treatment of pulmonary tuberculosis: an analysis of symptom duration among Ethiopian patients. **MedGenMed** v. 18, p.6, 1999.

MARAIS, B.J; GUPTA, A.; STARKE, J.R.; EL SONY, A. Tuberculosis in woman and children. *Lancet*, v.375, n.9731, p.2057-2059, 2010.

MARUZA, M. et al. Risk factors for default from tuberculosis treatment in HIV-infected individuals in the State of Pernambuco, Brazil: a prospective-cohort study. **BMC Infectious Diseases**.11:351 doi:10.1186/1471-2334-11-351, 2011.

MEINTJIES, G. Patient and provider delay in tuberculosis suspect from communities with a high prevalence in South Africa: a cross-sectional study. **BMC Infectious Diseases** v.8, p. 72, 2008

MELLO, FCQ. Modelos preditivos para o diagnóstico de tuberculose pulmonar paucibacilar. [Tese de Doutorado]. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2001.

MFINANGA SG, The magnitude and factors associated with delays in management of smear positive tuberculosis in Dar es Salaam, Tanzania. **BMC Health Services Research** v. 8, p.158, 2008.

MOCROFT A, et al. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. EuroSIDA study group. **AIDS** v.13, p. 943-950, 1999.

MONKONGDEE, P. et al. Yield of acid-fast smear and mycobacterial culture for tuberculosis diagnosis in people with human immunodeficiency virus. **Am J Respir Crit Care Med**. v. 180, n. p.903-908, 2009.

MORENO, S et al: Incidence and risk factors for tuberculosis in HIV-positive subjects by HAART status. **Int J Tuberc Lung Dis** v. 12, n. 12, p. 1393-1400, 2008.

MURRAY, JF et al. Human immunodeficiency virus and the outcome of treatment for new and recurrent pulmonary tuberculosis in African patients. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 159, p. 733-740, 1999.

NARAIN, J.P.; RAVIGLIONE, M.C.; KOCHI, A. HIV associated tuberculosis in developing countries: Epidemiology and strategies for prevention. **Tubercle** v.73, p. 311-321, 1992

NGADAYA, E.S. et al. Delay in tuberculosis case detection in Pwani region, Tanzania. A cross sectional study. **BMC Health Services Research** v. 9, p.196, 2009.

PALMIERI, F et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients presenting with normal chest radiograph and negative sputum smear. **Infection** v. 30, n. 2, p. 68-74, 2002.

PEDROZO, C.; SANT'ANNA, C.; MARCH, M.F.; LUCENA, S. Clinical scoring system for paediatric tuberculosis in HIV-infected and non-infected children in Rio de Janeiro. **Int J Tuberc Lung Dis** v.13, n.3, p. 413-415, 2009.

PERNAMBUCO. SINAN/SES/DST-AIDS-PE. Situação da tuberculose em Pernambuco de acordo com o encerramento dos casos 2001-2009. 2009b.

RAO, V.K. et al. Delays in the suspicion and treatment of tuberculosis among hospitalized patients. *Ann Intern Med* v. 130, p. 5, p. 404-411, 1999.

RAVIGLIONE, M.C; NARAIN, J.P; KOCHI, A. HIV-associated tuberculosis in developing countries: clinical features, diagnosis, and treatment. **Bull World Health Organ.**v. 70, n. p. 515-526, 1992.

ROJPIBULSTIT, M; KANJANAKIRITAMRONG, J; CHONGSUVIVATWONG, V. Patient and health system delays in the diagnosis of tuberculosis in Southern Thailand after health care reform. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 10, n. 4, p. 422-8, 2006.

SACKETT, D.L.; HAYNES, R.B. Evidence base of clinical diagnosis: The architecture of diagnostic research. **BMJ** vol 324, p. 539-541, 2002.

SAMB, B. et al. Methods for diagnosing tuberculosis among in-patients in Eastern Africa whose sputum smears are negative. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 1, n. 1, p. 25-30, 1997.

SANT'ANNA, C.S.; SANTOS M.A.R.C.; FRANCO, R. Diagnosis of pulmonary tuberculosis by score system in children and adolescents: a Trial in a reference center in Bahia, Brazil. **BJID** v. 8, n.4, p. 305-310, 2004.

SANT'ANNA, C.S. et al. Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. **Int J Tuberc Lung Dis** v. 10, n. 4, p. 463-465, 2006.

SHAH,S et al. Intensified tuberculosis case finding among HIV-infected persons from a voluntary counseling and testing center in Adis Ababa, Ethiopia. **J Acquir Immune Defic Syndr.** v. 50, n. 5, p. 537-545, 2009

SHIMAO, T. Disaster Awaits Asia as TB & AIDs are Neglected. **TB and HIV** n. 5, 1995.

SIDDIQI, K; LAMBERT, M.L.; WALLEY, J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. **Lancet Infect Dis** v. 3, n. 5, p. 288-296, 2003.

SIDDIQI, K et al. Clinical guidelines to diagnose smear-negative pulmonary tuberculosis in Pakistan, a country with low HIV prevalence. **Trop Med Intl Health**. V. 2, p:323-331, 2006.

SOLARI, L et al. A clinical prediction rule for pulmonary tuberculosis in emergency departments. **Int J Tuberc Lung Dis**. v. 12, n.6, p.619-624, 2008.

SOTO, A. et al. Development of a clinical scoring system for the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. **BJID** v. 12, n. 2, p. 128-132, 2008.

SREERAMAREDDY, C.T. et al: Time delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature. **BMC Infect Dis** v. 9, p. 91, 2009.

STEEN, T.W.; MAZONDE, G.N. Pulmonary tuberculosis in Kweneng District, Botswana: delays in diagnosis in 212 smear-positive patients. **Int J Tuberc Lung Dis** v. 2, p. 8, p. 627-34, 1998.

STORLA DG, YIMER S, BJUNE GA: A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. **BMC Public Health** v. 8, n. 15, 2008.

TESSEMA, T.A.; BJUNE,G.; ASSEFA, G.; BJORVART, B. Na evaluation of the diagnostic value of clinical and radiological manifestations in patients attending the Addis Ababa tuberculosis centre. **Scand J Infect Dis** v.33, p.355-361, 2001.

TOOSSI, Z. et al. Transactivation of human immunodeficiency virus-1 in T-cells by Mycobacterium tuberculosis-infected mononuclear phagocytes. **J Lab Clin Med**, v. 144, p. 108-115, 2004.

VAN DER SANDE, M.A.B. et al. Body mass index at time of HIV diagnosis. A strong and independent predictor survival. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 37, n. 2, p. 1288- 1294, 2004.

VIANI, R.M. et al. Poor outcome is associated with delayed tuberculosis diagnosis in HIV-infected children in Baja Califórnia, México. **Int J Tuberc Lung Dis** v. 12, n. 4, p. 412-416, 2008.

WALLEY, J et al. Validation in Uganda of the new WHO diagnostic algorithm for smear-negative pulmonary tuberculosis in HIV prevalent settings. **J Acquir Immune Defic Syndr**. v. 57,, n. 5, p. 93-100, 2011.

WANG, J.Y. et al. Disseminated tuberculosis: a 10-year experience in a medical center. **Medicine Baltimore** v. 86, n. 1, p. 39-46, 2007.

WHALEN, C.C. et al. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. **Am J Respir Crit Care Med** v. 151, p. 129–135, 1995.

WHITEHORN, J; AYLES, H; GODFREY-FAUSSET, P. Extra-pulmonary and smear negative forms of tuberculosis are associated with treatment delay and hospitalization. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 14, n. 6, p.741-744, 2010.

WILSON, D. et al. diagnosing smear-negative tuberculosis using case definitions and treatment response in HIV-infected adults. **Int J Tuberc Lung Dis** vol 10, n 01, p. 31-38, 2006.

WILSON, D. et al. Evaluation of the World Health Organization algorithm for the diagnosis of HIV-associated sputum smear-negative tuberculosis. **Int J Tuberc Lung Dis** v. 15, p. 919-924, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Control: WHO Report**. Geneva, Switzerland; 2011. <http://apps.who.int/ghodata/>. Accessed January 12,2012

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings**. Geneva.Switzerland: World Health Organization, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO Report 2009. Geneva, 2009b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Global tuberculosis control: WHO report 2010. Geneva, 2010a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Global tuberculosis control: WHO report 2011. Geneva, 2011.

YIMER, S et al. Diagnostic and treatment delay among pulmonary tuberculosis patients in Ethiopia: a cross sectional study. **BMC Infect Dis** v. 5, p. 112, 2005.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome da Pesquisa: Estudo clínico-epidemiológico da co-infecção HIV/Tuberculose em Recife.

Coordenadora Principal do Projeto: Profa. Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Endereço: Av. 17 de agosto, 1820 – apto. 301 – Casa Forte, Recife-PE. CEP: 52061-540.

Assistente de Coordenação do Projeto: Dra. Magda Maruza Melo de Barros Oliveira
Endereço: Estrada Real do Poço, nº 373, Poço da Panela. Recife/PE. CEP: 52.061.200

Prezado Sr (a).

Estamos fazendo um estudo para conhecer melhor o que acontece com a tuberculose quando essa doença está associada à infecção pelo vírus da aids. Um dos objetivos dessa pesquisa é saber entre os pacientes que começam o tratamento para tuberculose, no Recife, quantos estão também infectados pelo vírus da aids. (HIV). Da mesma forma, verificar entre os pacientes com o vírus da aids, quantos desenvolvem a tuberculose. Para diminuir a proporção destas pessoas que têm as duas infecções é preciso também saber quais delas têm um melhor resultado do remédio que tomam para evitar a tuberculose e dos remédios que tomam para curar a tuberculose.

Para isso é preciso fazer algumas perguntas sobre as condições e hábitos de vida, assim como sobre alguns aspectos dos sintomas apresentados, resultados de exames e remédios que tomaram ou que estão tomando.

Muitas vezes os pacientes que estão infectados pelo vírus da aids apresentam a tuberculose de forma diferente daqueles que não têm o vírus. Isto causa dificuldade em se encontrar o bacilo da tuberculose através dos exames costumeiros, como por exemplo, o exame de escarro. Assim uma outra razão para fazer esse estudo é tentar melhorar o diagnóstico da tuberculose em pacientes com o vírus da aids. A tuberculose é uma doença que já tem vacina e remédio há muito tempo, mas que muita gente continua adoecendo.

Esse trabalho poderá ajudar muitas pessoas que estão com tuberculose e não sabem que estão com o vírus da aids. Se encontrarmos alguém que tem tuberculose e infecção pelo HIV, o tratamento será iniciado o mais rápido possível, para que a pessoa seja curada e não passe o germe para outras pessoas.

Além disso, o Sr (a) pode saber o resultado de todos os seus exames no hospital ou posto de saúde onde está sendo acompanhado. Esses resultados só serão entregues para o Senhor(a) e as pessoas que estão lhe tratando. Além disso, a sua participação nesta pesquisa não causará nenhum problema, porque não será feito nenhum exame a mais dos que aqueles que deveriam ser realizados para esclarecer sua doença.

Se o Sr (a) concordar, a gente pede que assine este papel dizendo que entendeu as explicações e que está concordando.

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

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

dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa.

2 - A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo sem que isso traga prejuízo à continuação dos meus cuidados e tratamento.

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

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

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

Recife, _____ de _____ de 20 ____

Assinatura do paciente ou do responsável: _____

1ª _____ testemunha:

2ª _____ testemunha:

Coordenador: _____

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DE ENTREVISTA

ACOMPANHAMENTO DE COORTE DE PACIENTES COM HIV / AIDS EM TRÊS SERVIÇOS DE SAÚDE DO RECIFE													
INFORMAÇÕES INICIAIS													
Nome do Hospital _____				Nome do entrevistador _____				Horário de início e fim da entrevista Início: _____ Fim: _____					
I - IDENTIFICAÇÃO													
1 - Número do prontuário 			2 - Nome _____				3 - Data da Entrevista ____/____/____			4 - Sexo 			
5 - Número de identificação na pesquisa 			6 - Data de Nascimento ____/____/____			7 - Idade 			8 - Nr. do Same 				
9 - Nome da Mãe _____													
10 - Raça (cor da pele auto referida) 1 - Branca 2 - Preta 3 - Amarela 4 - Parda 5 - Indígena				11 - Estado Civil 1 - Solteiro (a) 2 - Casado (a) 3 - Separado (a) 4 - Viúvo (a) 5 - Divorciado				12 - Com quem você reside 1 - Sozinho 2 - Com família 3 - Com companheiro (a) 4 - Em abrigo (casa de apoio) 5 - Na rua				13 - Você tem companheiro (a) fixo(a) ? 1 - Sim 2 - Não	
II - PROCEDÊNCIA													
14 - Qual a cidade que você mora _____				15 - Endereço: Rua _____									
16 - Nr. 				17 - Apto 				18 - Bl 					
19 - Bairro _____				20 - Estado _____				21 - Cep 					
22 - Tel: 				23 - Cel: 				24 - Tel. Vizinho / Orelhão 					
25 - Dê um ponto de referência para chegar na sua casa: _____													
III CONDIÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA DO CHEFE DA FAMÍLIA													
26 - Você é o chefe/responsável pela família 1 - Sim (vai para questão 34) 2 - Não				27 - O chefe da família sabe ler e escrever 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar				28 - Qual foi a última série que o chefe da família estudou e passou de ano? 1 - 1 a 9. Série 2 - 10 a 12. Série 3 - 13 a 19. Série					
29 - Na semana passada, o chefe da família trabalhou em alguma atividade em que recebeu dinheiro? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar													
				R\$									
30 - Qual a ocupação do chefe da família? 				31 - O Chefe da família possui outro tipo de rendimento? 1 - Sim 2 - Não (se sim vá para questão 33)... 8 - Não sabe informar				32 - O chefe da família recebeu no mês passado algum desses rendimentos abaixo 1 - Auxílio doença 2 - Aposentadoria por invalidez 3 - Aposentadoria por tempo de serviço 4 - Loas 5 - Abuel 6. - Outros 7 - Não 8 - Não sabe informar					
33 - Quanto de dinheiro o chefe da família recebeu no mês passado? 													
R\$													

IV CONDIÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA INDIVÍDUO			
34 - Você sabe ler e escrever 1 - Sim 2 - Não	35 - Qual foi a última série que você estudou e passou de ano? 1. 1 a 9. Série 2. 10 a 12. Série 3. 13 a 19. Série	36 - Na semana passada, você trabalhou em alguma atividade em que recebeu dinheiro? 1 - Sim 2 - Não	
37 - Qual é a sua ocupação? 	38 - Você possui outro tipo de rendimento? 1 - Sim 2 - Não (se sim vá para questão 40) 8 - Não sabe informar	39 - Você recebeu no mês passado algum desses rendimentos abaixo? 1 - Auxílio doença 2 - Aposentadoria por invalidez 3 - Aposentadoria por tempo de serviço 4 - Loas 5 - Abigail 6 - Outros 7 - Não	
40 - Quanto de dinheiro o você recebeu no mês passado? R\$			
V HÁBITOS DE VIDA			
(hábitos / dieta)			
Você se alimenta com algum dos alimentos abaixo todos os dias?			
41 - Leite 1 - Sim 2 - Não (vá para questão 43)	42 - Quantos copos de leite o você toma por dia? (01 copo de 250ml = 300mg de cálcio) 1 - Um copo 2 - Dois copos 3 - Três copos	43 - Iogurte 1 - Sim 2 - Não (vá para questão 44)	
43.1 - Quantas porções de iogurte o você toma por dia? (200 ml que equivale a 300mg de cálcio) 1 - Uma porção 2 - Duas porções 3 - Três ou mais porções	44 - Coalhada 1 - Sim 2 - Não (vá para questão 45)	44.1 - Quantas porções de coalhada o senhor toma por dia? (200 ml que equivale a 300mg de cálcio) (1 pote) 1 - Uma porção 2 - Duas porções 3 - Três ou mais porções	
45 - Queijo 1 - Sim 2 - Não (vá para questão 46)	45.1 - Quantas porções de queijo o você come por dia? (01 porção de queijo = 30g (fatia grossa) equivalente a 300mg de cálcio) 1 - Uma porção 2 - Duas porções	46 - Verduras 1 - Sim 2 - Não	47 - Frutas 1 - Sim 2 - Não
(hábitos / atividade física)			
Pense em todas as atividades físicas vigorosas (pessada) que você realizou nos últimos 7 dias. Atividades físicas vigorosas são atividades que exigem esforço físico intenso e faz você respirar muito mais intensamente que o normal. Pense apenas naquelas atividades que você realizou por pelo menos dez minutos de cada vez.			
48 - Durante os últimos 7 dias, em quantos dias você realizou atividades físicas vigorosas tais como levantar objetos pesados, cavar, fazer ginástica ou andar de bicicleta em velocidade? dias por semana nenhuma atividade física vigorosa (vá para a questão 50)		49 - Quanto tempo você passava fazendo atividades físicas vigorosas num desses dias? horas por dia minutos por dia não sei/ não tenho certeza	
Pense em todas as atividades físicas moderadas que você realizou nos últimos 7 dias. Atividades físicas moderadas são atividades que exigem esforço físico moderado e fazem você respirar um pouco mais intensamente que o normal. Pense apenas naquelas atividades que você realizou por pelo menos dez minutos de cada vez.			
50 - Durante os últimos 7 dias, em quantos dias você realizou atividades físicas moderadas tais como andar de bicicleta em velocidade normal, carregar pesos leves, jogar tênis em dupla? Não inclua caminhada. dias por semana não realizei nenhuma atividade física moderada (vá para a questão 52)		51 - Quanto tempo você costumava passar fazendo atividades físicas moderadas num desses dias? horas por dia minutos por dia não sei/ não tenho certeza	

12

Pense no tempo que você passou caminhando nos últimos 7 dias. Isto inclui no trabalho e em casa, caminhando para se deslocar de um lugar para outro e qualquer outra caminhada que pudesse ter feito somente por brincadeira, esporte, exercício ou lazer.			
52 - Durante os últimos 7 dias, em quantos dias você caminhou durante pelo menos 10 minutos de uma vez ? dias por semana não caminhei (vá para a questão 54)		53 - Quanto tempo você costumava passar caminhando num desses dias ? horas por dia minutos por dia Não sei/tão tenho certeza	
A última pergunta é sobre o tempo que você passou sentado em dias de semana, nos últimos 7 dias. Inclua tempo passado no trabalho, em casa, realizando tarefas relacionadas a um curso e durante o tempo de lazer. Isso pode incluir o tempo passado sentado a uma escrivaninha, visitando amigos, lendo ou sentado ou deitado vendo televisão.			
54 - Durante os últimos 7 dias, quanto tempo você passou sentado num dia de semana ? horas por dia minutos por dia Não sei/tão tenho certeza			
(hábitos / ingestão de bebida alcoólica)			
55 - Na sua vida inteira, você já tomou pelo menos 8 drinks (Por drink, eu quero dizer meia cerveja, um copo de vinho ou uma dose de destilado (pinga, whiskey, etc.) de qualquer tipo de bebida alcoólica)? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 62)		56 - Já houve algum período na sua vida em que em um ano você tomou pelo menos 8 drinks contendo álcool ? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 62)	
58 - Durante os últimos 3 meses, com que frequência você geralmente tomou cerveja, vinho, pinga ou qualquer outro tipo de bebida alcoólica? 1 - Todos os dias 2 - Quase todos os dias 3 - 3 a 4 dias por semana 4 - 1 a 2 dias por semana 5 - 2 a 3 dias por mês 6 - Uma vez por mês 7 - Menos de uma vez por mês		59 - Nos dias em que você bebeu nos últimos 3 meses quantos drinks você geralmente tomou num único dia? Por drink, eu quero dizer: meia cerveja, um copo de vinho ou uma dose de destilado (pinga, whiskey, etc.). 9 - Não se aplica	
60 - Você está atualmente em tratamento para um problema com o álcool ? 1 - Sim 2 - Não		61 - A classificação quanto ao uso de bebida alcoólica (preenchido pelos coordenadores): 1 - Abstinência 2 - Bebedor leve (para homens, o produto da questão 58 pela 59 menor que 21 e para mulheres menor de 14) 3 - Bebedor pesado (para homens, o produto da questão 58 pela 59 maior ou igual a 21 e para mulheres maior ou igual a 14) 4 - Dependente do álcool (Caso tenha respondido sim, na questão 60).	
(hábitos / tabagismo)			
62 - Você fuma cigarros atualmente ? 1 - Sim 2 - Nunca fumei (vai para questão 67) 3 - Fumou, mas parou (vai para questão 64) 4 - Não informado		63 - Quantos cigarros você fuma ? 1 - 1 a 10 cigarros (até meio maço) por dia 2 - 11 a 20 cigarros (meio a um maço) por dia 3 - mais de 20 cigarros (mais de um maço) 4 - de um a dez cigarros por semana 5 - não sei	
65 - Há quanto tempo parou de fumar ? 1. Meses 2. Anos 3. Não sabe informar 4. Nunca parou		66 - Até agora, quantos cigarros você acha que fumou durante a sua vida inteira? 1 - entre 1 e 100 cigarros (até 5 maços) 2 - mais de 100 cigarros (mais de 5 maços) 3 - não sei	
67 - Você usa outros derivados de tabaco ? 1 - Sim 2 - Não (pula a questão 69) 3 - Usou, mas parou		68 - Qual dos abaixo listados? 1 - cachimbo 2 - charuto 3 - fumo de rolo mascado 4 - cigarro de palha 5 - cigarrrilha 6 - rapé	
(hábitos uso de drogas ilícitas)			
69 - Você já experimentou?			
69.1 - MACONHA 1 - Nunca usei 2 - Usei alguma vez na vida 3 - Não usei no último ano 4 - Usei no último ano		69.2 - COCAÍNA 1 - Nunca usei 2 - Usei alguma vez na vida 3 - Não usei no último ano 4 - Usei no último ano	
69.3 - CRACK 1 - Nunca usei (pipei) 2 - Usei alguma vez na vida 3 - Não usei no último ano 4 - Usei no último ano		69.4 - COLA 1 - Nunca usei 2 - Usei alguma vez na vida 3 - Não usei no último ano 4 - Usei no último ano	

VI - INFECÇÃO PELO HIV/aids				
70 - Há quanto tempo o você ficou sabendo que está com HIV/aids ?		71 - Você está apresentando algum destes problemas ?		
1. Dias 2. Meses 3. Anos		71.1 - Diarréia por 30 dias ou mais ?	71.2 - Caspa na face e couro cabeludo e/ou problemas de pele ?	71.3 - Sapinho na boca ou cândida ?
		1 - Sim 2 - Não	1 - Sim 2 - Não	1 - Sim 2 - Não
72 - Você toma algum remédio (coquetel) para tratar o HIV/aids ?		73 - Esse é o primeiro esquema do coquetel que você usa ?	74 - De duas semanas para cá você deixou de tomar algum dos comprimidos (remédios) do coquetel ?	75 - Se sim, quantos comprimidos você deixou de tomar ?
1 - Sim 2 - Não (vai para questão 105) 8 - Não sabe informar (vai para questão 105)		1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	
76 - Você já parou o tratamento por sua conta alguma vez ?		77 - Você percebeu alguma mudança na aparência do seu corpo após o início do tratamento para o HIV ?	78 - Você acha que os seus braços estão afinando ?	79 - Há quanto tempo ?
1 - Sim 2 - Não		1 - Sim (próximas) 2 - Não (vai para questão 105) 8 - Não sabe informar (vai para questão 105)	1 - Sim 2 - Não (vai para questão 81)	1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos
80 - O quanto esta mudança é percebida ?			81 - Você acha que as suas pernas estão afinando ?	82 - Há quanto tempo ?
1 - Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança			1 - Sim 2 - Não (vai para questão 84)	1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos
83 - O quanto esta mudança é percebida			84 - Você acha que as veias dos seus braços estão mais salientes ?	85 - Há quanto tempo ?
1 - Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança			1 - Sim 2 - Não (vai para questão 87)	1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos
86 - O quanto esta mudança é percebida			87 - Você acha que as veias das suas pernas estão mais salientes ?	88 - Há quanto tempo ?
1 - Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança			1 - Sim 2 - Não (vai para questão 90) 8 - Não sabe informar (vai para questão 90)	1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos
89 - O quanto esta mudança é percebida			90 - Você acha que o seu rosto ficou mais magro	91 - Há quanto tempo ?
1 - Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança			1 - Sim 2 - Não (vai para questão 93)	1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos
92 - O quanto esta mudança é percebida			93 - Você acha que suas nádegas estão diminuindo ?	94 - Há quanto tempo ?
1 - Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança			1 - Sim 2 - Não (vai para questão 96)	1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos

95 - O quanto esta mudança é percebida 1 - Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	96 - Você acha o tamanho da sua barriga (cintura) aumentou 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 99) 8 - Não sabe informar (vai para questão 99)	97 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos	
98 - O quanto esta mudança é percebida 1 - Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	99 - Você acha que seu pescoço está mais grosso 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 102)	100 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos	
101 - O quanto esta mudança é percebida 1 - Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	102 - Você acha que suas mamas aumentaram de tamanho 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 105)	103 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos	
104 - O quanto esta mudança é percebida 1 - Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança			
VII - SINTOMAS / TUBERCULOSE			
105 - Você está tendo tosse? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 109) 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	106 - Há quanto tempo você está tossindo? 1 - Dias 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	107 - Sua tosse tem catarro? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	108 - Seu catarro tem sangue? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica
109 - Você está tendo febre? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 111) 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	110 - Há quanto tempo Você está tendo febre? 1 - Dias 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	111 - Você sua enquanto está dormindo a ponto de molhar suas roupas? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	112 - Você está perdendo peso? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 115) 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica
113 - Há quanto tempo Você está perdendo peso? 1 - Dias 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	114 - Quantos quilos Você perdeu? Kg 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica		115 - Você está sentindo falta de ar? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 117) 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica
116 - Há quanto tempo Você está sentindo falta de ar? 1 - Dias 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	117 - Você está sentindo fraqueza? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 119) 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	118 - Há quanto tempo Você está sentindo fraqueza? 1 - Dias 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	

VIII - SINTOMAS / DOR TORÁCICA		
119 - Você algumas vezes sente dor ou desconforto no peito? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 121)	120 - Onde você sente esta dor ou desconforto? Seu lado direito Seu lado esquerdo	Por favor, marque um X nos lugares apropriados. Aponte os locais apropriados.
121 - Quando você caminha em velocidade normal em um lugar plano, isto provoca dor? 1 - Sim 2 - Não 3 - Incapaz		
122 - Quando você caminha numa subida ou quando anda com pressa, isso provoca a dor? 1 - Sim 2 - Não 3 - Incapaz		
123 - Quando você sente alguma dor ou desconforto no peito ao caminhar o que você faz? 1 - Páro 2 - Diminuo o ritmo 3 - Continuo no mesmo ritmo 9 - Não se aplica	124 - A dor ou desconforto no peito desaparece se você ficar parado? 1 - Sim 2 - Não 9 - Não se aplica	125 - Quanto tempo leva para sumir ou desaparecer a dor? 1 - 10 minutos ou menos 2 - Mais de 10 minutos 9 - Não se aplica
126 - Você tem dor ou desconforto na(s) perna(s) quando anda? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 132) 3 - Eu sou incapaz de andar	127 - Essa dor alguma vez começa quando você está em pé parado ou sentado? 1 - Sim 2 - Não	131 - Onde você sente essa dor ou desconforto? Marque com um "X" o(s) lugar(es) no diagrama abaixo.
128 - Você tem essa dor ao subir uma ladeira ou quando anda rápido? 1 - Sim 2 - Não	129 - Você tem essa dor quando anda no seu ritmo normal, no plano? 1 - Sim 2 - Não	
130 - O que acontece com a dor quando você pára? 1 - Geralmente continua por mais que 10 minutos 2 - Geralmente desaparecem em 10 minutos ou menos		
IX - ANTECEDENTES PESSOAIS		
132 - Você conhece alguém com tuberculose? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 135) 8 - Não sabe informar	133 - Quando esta pessoa esteve doente? 1. Dias 2. Meses 3. Anos 8. Não sabe informar 9. Não se aplica	134 - Você e a pessoa com tuberculose dormiam na mesma casa? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica
135 - Você já realizou teste para tuberculose no braço (teste de Mantoux)? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 137) 8 - Não sabe informar	136 - Se sim, você sabe informar o resultado? 1 - Positivo 2 - Negativo 8 - Não sabe informar	137 - O seu médico alguma vez passou remédio para PREVENIR a tuberculose? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 139) 8 - Não sabe informar (vai para questão 139)
138 - Você tomou o remédio durante todo o tempo que o médico disse para tomar? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	139 - Você já se TRATOU para tuberculose alguma vez na sua vida? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 142) 8 - Não sabe informar (vai para questão 142)	140 - Há quanto tempo você teve a doença? 1. Dias 2. Meses 3. Anos 8. Não sabe informar 9. Não se aplica

141 - Você tomou os remédios para tratar a tuberculose durante o período que o médico disse para o sr (a) tomar? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 8 - Não sabe informar ☐ 9 - Não se aplica ☐	142 - Você foi informado por profissional de saúde que tem diabetes mellitus (açúcar no sangue)? 1 - Sim ☐ 2 - Não (vai para questão 147) ☐ 8 - Não sabe informar (vai para questão 147) ☐	143 - Há quanto tempo você soube que tem diabetes mellitus? 1. Dias ☐ 2. Meses ☐ 3. Anos ☐ 8. Não sabe informar ☐ 9. Não se aplica ☐
144 - Você soube que tem diabetes antes de saber que estava com HIV/aids? 1 - Sim (vai para questão 87) ☐ 2 - Não ☐	145 - Você soube que tem diabetes após o tratamento para HIV/aids? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 3 - Não se trata para HIV/aids ☐	146 - Você faz uso de alguma medicação para diabetes? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 8 - Não sabe informar ☐
147 - Você está tomando alguns destes remédios?		
147.1 - Insulina 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 8 - Não sabe informar ☐	147.2 - Metformina 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 8 - Não sabe informar ☐	147.3 - Atenolol 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 8 - Não sabe informar ☐
147.4 - Prepranelol 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 8 - Não sabe informar ☐	147.5 - Hidroclorotiazida 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 8 - Não sabe informar ☐	147.6 - Estatina (Pravastatina, atorvastatina, simvastatina) 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 8 - Não sabe informar ☐
147.7 - Anti-convulsivante nos últimos 30 dias (Fenobarbital / Hidantal / Carbamazepina / Ácido Valproico) 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 8 - Não sabe informar ☐		
148 - Você faz uso de comprimido ou xarope de polivitamínicos diariamente? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐	149 - Você faz reposição de Cálcio (carbonato de cálcio) diariamente? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 8 - Não sabe informar ☐	
150 - Você tomou algumas dessas medicações nos últimos 6 meses?		
150.1 - Hormônio feminino ou anticoncepcional (pílula ou injetável) ou reposição hormonal? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 8 - Não sabe informar ☐	150.2 - Anabolizante – testosterona (Decadurabolin®) ou oxandrolona 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 8 - Não sabe informar ☐	150.3 - Corticoide – também conhecido como: prednisona, dexametasona, cortisol, Diprospon® Metocorten® por mais de 90 dias contínuos nos últimos seis meses? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 8 - Não sabe informar ☐
151 - No último ano você tomou alguma medicação para osteoporose por mais de 15 dias? (Alendronato, risedronato, ibandronato?) 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 8 - Não sabe informar ☐	152 - Nos últimos seis meses você sofreu alguma fratura (quebrou algum osso do corpo)? 1 - Sim ☐ 2 - Não (vai para questão 154) ☐ 8 - Não sabe informar (vai para questão 154) ☐	153 - Como aconteceu essa fratura? 1 - queda da própria altura; ☐ 2 - trauma (acidente de carro, moto, bicicleta, atropelamento, queda de altura); ☐ 3 - nenhum trauma ou pancada ☐
154 - Você soube por algum profissional de saúde que tem alguma dessas doenças?		
154.1 - Câncer ou linfoma 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 8 - Não sabe informar ☐	154.2 - Doença crônica do fígado ou cirrose 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 8 - Não sabe informar ☐	154.3 - Síndrome de Cushing 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 8 - Não sabe informar ☐
154.4 - Lipodistrofia familiar ou hereditária 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 8 - Não sabe informar ☐	154.5 - Você tem insuficiência renal crônica 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 8 - Não sabe informar ☐	
155 - Você foi informado por algum profissional de saúde que tem pressão alta? 1 - Sim ☐ 2 - Não (vai para questão 159) ☐ 8 - Não sabe informar (vai para questão 159) ☐	156 - Você soube que tinha pressão alta antes de saber que estava com HIV/aids? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 8 - Não sabe informar ☐ 9 - Não se aplica ☐	157 - Você soube que tem pressão alta depois do tratamento para o HIV/aids? 1 - Sim ☐ 2 - Não ☐ 8 - Não sabe informar ☐ 9 - Não se aplica ☐

158 - Você faz uso de alguma medicação para pressão alta? 1 - Sim 2 - Não 3 - Já fez mas parou	159 - Você foi informado por profissional de saúde que tem gordura (colesterol ou triglicerídeos) aumentada no sangue? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 165) 8 - Não sabe informar (vai para questão 165)	160 - Qual o tipo de gordura você foi informado(a) que está aumentada? 1 - Colesterol 2 - Triglicerídeos 3 - [Colesterol] e Triglicerídeos 8 - Não sabe informar
161 - Você soube que tem gordura aumentada no sangue antes do diagnóstico do HIV/aids? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar	162 - Você soube que tem gordura aumentada no sangue após o tratamento para HIV/aids? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar	163 - Você faz uso de alguma medicação para baixar o colesterol no sangue? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar
164 - Você faz uso de alguma medicação para baixar o triglicerídeos no sangue? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar	165 - Você já teve infarto do coração? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 169) 8 - Não sabe informar (vai para questão 169)	166 - Se sim, há quanto tempo você teve infarto do coração? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica
167 - Você teve infarto do coração antes de saber que estava com HIV/aids? 1 - Sim (vai para a questão 103) 2 - Não 8 - Não sabe informar	168 - O senhor(a) teve infarto do miocárdio após o tratamento para HIV/aids? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar	169 - Você já teve angina do peito? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 171) 8 - Não sabe informar (vai para questão 171)
170 - Se sim, há quanto tempo você teve angina do peito? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	171 - Você já fez alguma cirurgia no coração (ponte de safena, colocação de stent)? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 175) 8 - Não sabe informar (vai para questão 175)	172 - Você fez cirurgia no coração (ponte de safena, colocação de stent) antes do diagnóstico do HIV? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar
173 - Você fez cirurgia no coração (ponte de safena, colocação de stent) após o tratamento de HIV/aids? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar	174 - Quanto tempo antes de saber que estava com HIV/aids você fez a cirurgia de ponte de safena /angioplastia? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	
175 - Você já teve derrame cerebral? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 179) 8 - Não sabe (vai para questão 179)	176 - Se sim, há quanto tempo o senhor teve derrame cerebral? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	177 - Você teve o derrame cerebral antes de saber que estava com HIV/aids? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar
178 - Você teve o derrame cerebral antes o tratamento para HIV/aids? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar	179 - Você esteve internado nos últimos 90 dias? 1 - Sim 2 - Não	180 - Na sua vida adulta qual foi o menor peso que o senhor teve? , Kg 8 - Não sabe informar
QUESTÕES ESPECÍFICAS PARA AS MULHERES		
181 - Quantas vezes a senhora menstruou (regras) nos últimos três meses? 1 - Uma 2 - Duas 3 - Três 4 - Nenhum	182 - A senhora está grávida? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar	183 - A senhora se encontra na menopausa? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 185) 8 - Não sabe informar
184 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica		
X - ANTECEDENTES FAMILIARES		
185.1 - Seu pai ou mãe ou irmãos de sangue tiveram ou têm? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar	185.2 - Diabetes melitus (açúcar no sangue)? 1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar	185.3 - Ataque cardíaco (infarto / princípio de infarto / angina)? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 187) 8 - Não sabe informar

--	--	--



186 - Quem teve o ataque cardíaco?			
186.1 - Mãe e tinha menos de 60 anos: 1 - Sim 2 - Não	186.2 - Mãe e tinha menos de 60 anos: 1 - Sim 2 - Não	186.3 - Pai e tinha menos de 60 anos: 1 - Sim 2 - Não	186.4 - Pai e tinha menos de 60 anos: 1 - Sim 2 - Não
187 - Seus pais ou irmãos de sangue morreram de repente com doença do coração? (em menos de 61 horas) 1 - Sim 2 - Não 3 - Não sabe informar		188 - Seus pais ou irmãos de sangue tiveram ou têm osteoporose? 1 - Sim 2 - Não 3 - Não sabe informar	
XI - DADOS ANTROPOMÉTRICOS			
189 - Peso: Kg	190 - Altura: cm	191 - IMC	
192 - Circunferência abdominal: cm	193 - Quadril: cm	194 - Circunferência braquial: cm	
195 - Pressão arterial tripal: cm	196 - Pressão Arterial Inicial X	197 - Pressão Arterial final: X	

APÊNDICE C – FICHA DE COLETA DE DADOS DO PRONTUÁRIO

ACOMPANHAMENTO DE COORTE DE PACIENTES COM HIV / AIDS EM TRÊS SERVIÇOS DE SAÚDE DO RECIFE – FICHA DE COLETA DE DADOS									
INFORMAÇÕES INICIAIS									
Nome do Hospital 					Nome do Coletador 				
I - IDENTIFICAÇÃO									
1 - Número do prontuário [][][][][][][][][][][][][][][][]			2 - Nome 						
3 - Número de identificação na pesquisa [][][][][][][][][][][][][][][][]			4 - Data de Nascimento [][][] / [][][] / [][][]			5 - Idade [][][]		6 - Data da Coleta [][][] / [][][] / [][][]	
7 - Data da Entrevista [][][] / [][][] / [][][]		8 - Sexo [][]		9 - Nome da Mãe 					
II – DADOS DA INFECÇÃO PELO HIV / AIDS									
10 - Existe registro de doença(s) oportunista(s)? 1. Sim 2. Não (Siga para a questão 13)					11 - Se sim, a doença oportunista ocorreu nos últimos três meses que antecederam a entrevista? 1. Sim 2. Não 8. Sem registro 9. Não se aplica				
Os pacientes que tiveram o registro de doença oportunista nos 3 meses que antecederam a entrevista estarão temporariamente excluídos das coortes de doença cardiovascular e todos os estudos de doença metabólica. Estes pacientes poderão ingressar nessas coortes 3 meses após a alta da doença oportunista.									
12 - Qual ou quais das doenças oportunistas listadas abaixo, estão registradas no prontuário?									
12.1 Critério CDC adaptado Para cada alternativa assinala: 1. Sim, 2. Não 8. Sem Registro 9. Não se aplica									
Câncer cervical invasivo	[][]	Histoplasmose disseminada	[][]	Pneumonia por Pneumocystis jirovecii	[][]				
Candidose (esôfago, traquéia, brônquio, pulmão)	[][]	Isosporíase intestinal crônica > 1 mês	[][]	Restrição de doença da Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite)	[][]				
Citomegalovirose (exceto fígado, baço ou linfonodos)	[][]	Leucocefalopatia multifocal progressiva	[][]	Salmonelose recente não-tifóide	[][]				
Criptocócose extra-pulmonar	[][]	Linfoma não Hodgkin e outros linfomas	[][]	Toxoplasmose cerebral	[][]				
Criptosporidiose intestinal crônica > 1 mês	[][]	Linfoma primário de cérebro	[][]		[][]				
Herpes simples mucocutâneo > 1 mês	[][]	Micobacteriose disseminada exceto tuberculose	[][]		[][]				
12.2 – Critério Caracas Para cada alternativa assinala: 1. Sim, 2. Não 8. Sem Registro 9. Não se aplica									
Sarcoma de Kaposi (10)	[][]	Difusão do sistema nervoso central (5)	[][]	Dermatite persistente (2)	[][]				
Tuberculose disseminada / extra-pulmonar / não cavitária (10)	[][]	Diarréia igual ou maior a 1 mês (2)	[][]	Anemia e/ou leucopenia e/ou trombocitopenia (2)	[][]				
Candidose oral ou leucoplasia pilosa (5)	[][]	Febre maior ou igual a 38°C por tempo maior ou igual a 1 mês (2)	[][]	Tosse persistente ou qualquer pneumonia (exceto tuberculose) (2)	[][]				
Tuberculose pulmonar cavitária ou não especificada (5)	[][]	Caquexia ou perda de peso maior que 10% (2)	[][]	Linfadenopatia maior ou igual a 1 cm, maior ou igual a 2 sítios extra-inguinais e por tempo maior ou igual a 1 mês (2)	[][]				
Homem inter em indivíduo menor ou igual a 60 anos (5)	[][]	Astenia maior ou igual a 1 mês (2)	[][]		[][]				
13 - O paciente tem Aids? 1. Sim 2. Não 8. Sem registro			14 - Qual o Critério de definição de caso aids? 1. Clínico CDC 2. CD4 de 201 a 350 cel/mm ³ 3. CD4 < 200 cel/mm ³ 4. Clínico Caracas 5. Clínico CDC + Caracas ¹ 8. Sem registro 9. Não se aplica						
15 - Qual a data do diagnóstico de aids? 1. / / 8. Sem registro 9. Não se aplica			16 - Qual a data em que o paciente apresentou CD4 abaixo de 350 pela primeira vez? 1. / / 8. Sem registro 9. Não se aplica						

17 - Qual a data do primeiro teste anti-HIV reagente? 1. ____/____/____ 2. Não (Siga para questão 22) 	18. Iniciou o tratamento de tuberculose nos últimos quatro meses? 1. Sim 2. Não 																																																																																														
III - DADOS DO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL																																																																																															
19 - Existe registro de tratamento anti-retroviral? 1. Sim 2. Não (Siga para questão 22) 	20 - Qual a combinação de classes do esquema atual? 1. 2 ITRN+ITRNN 2. 2 ITRN+IP 3. 2 ITRN+IP+ 4. ITRN+ITRNN+IP 5. ITRN+ITRNN+IP+ 6. ITRN+IP+IF 7. Outras 9. Não se aplica 																																																																																														
OBS: Se a resposta à questão 19 for não, o paciente está temporariamente fora da coorte de lipodistrofia. Será incluído nesta coorte após 6 meses de início de TARV.																																																																																															
21 - Histórico de anti-retrovirais:																																																																																															
21 a - Histórico de drogas anti-retrovirais:																																																																																															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th rowspan="2">Droga</th> <th colspan="2">Data</th> </tr> <tr> <th>Início</th> <th>Término</th> </tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> </table>	Droga	Data		Início	Término		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th rowspan="2">Droga</th> <th colspan="2">Data</th> </tr> <tr> <th>Início</th> <th>Término</th> </tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> </table>	Droga	Data		Início	Término		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /
Droga		Data																																																																																													
	Início	Término																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
Droga	Data																																																																																														
	Início	Término																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
21 b - Histórico de esquema anti-retrovirais:																																																																																															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th rowspan="2">Esquema</th> <th colspan="2">Data</th> </tr> <tr> <th>Início</th> <th>Término</th> </tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> </table>	Esquema	Data		Início	Término		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th rowspan="2">Esquema</th> <th colspan="2">Data</th> </tr> <tr> <th>Início</th> <th>Término</th> </tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> <tr><td> </td><td>/ /</td><td>/ /</td></tr> </table>	Esquema	Data		Início	Término		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /		/ /	/ /
Esquema		Data																																																																																													
	Início	Término																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
Esquema	Data																																																																																														
	Início	Término																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
	/ /	/ /																																																																																													
Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeos (ITRN) 1. Abacavir - ABC - Ziagen 2. Didanosina - ddI - Videx 3. Estavudina - d4T - Zerit 4. Emtricitabina - FTC - Emtriva 5. Lamivudina - 3TC - Epivir 6. Tenofovir - TDF - Viread 7. Zalcitabina - DDC - Hivid 8. Zidovudina+Lamivudina AZT+3TC - Biocvir 9. Zidovudina - AZT - Retrovir	Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeos (ITRNN) 10. Efavirenz - EFV - Stocrin 11. Nevirapina - NVP - Viramex Inibidor da Protease (IP) 12. Amprenavir/Ritonavir - APV/r - Ageneras 13. Atazanavir - ATV - Keycard 14. Atazanavir/Ritonavir - ATV/r 15. Darunavir - DRV - Premsa 16. Indinavir - IDV - Crivivan 17. Indinavir/Ritonavir - IDV/r 18. Lopinavir/Ritonavir - LPV/r - Kaletra 19. Nelfinavir - NFV - Viracept	20. Ritonavir - RTV - Norvir 21. Saquinavir - SQV - Inivase 22. Saquinavir/Ritonavir - SQV/r 23. Tipranavir - TPV - Aptivus Inibidor de Integrase 24. Raltegravir - RAL - Isentress Inibidor de Fusão 25. Enfuvirtida - ENF ou T-20 - Fuzeon Inibidor de CCR5 26. Maraviroc - MVC - Celsentri																																																																																													



IV - HISTÓRICO DE CD4 E CARGA VIRAL

22. Histórico da contagem de linfócitos CD4 e Carga viral

[illegible]

23. Valor atual de CD4 (dos últimos 4 meses)

1. CD4:

--	--	--	--

 cells/mm^3

data: / /

8. Sem registro

24. Valor de CD4 anterior ao início do esquema ARV atual

1. CD4:

--	--	--	--

 cell/mm^3

data: / /

8. Sem registro

25. Valor atual da CV (dos últimos 4 meses)

1.						
----	--	--	--	--	--	--

cópias/ml data: / /

8. Sem registro

26. Valor da CV anterior ao início do esquema APV atual

1.						
----	--	--	--	--	--	--

cópias/ml data: / /

8. Sem registro

V – RESULTADOS DE EXAMES LABORATÓRIAS						
27. Acompanhamento laboratorial geral						
EXAME	Valor	Data	Valor	Data	Valor	Data
Hto		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Hb		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
TGO		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
TGP		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Sódio		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Potássio		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Cloreto		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Bicarbonato		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
FA		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
BD		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
CT		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
HDL		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
LDL		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Triglicerídeos		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Glicemia de jejum		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Lactate		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Insulina de jejum		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
HbA1c		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
PTH		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /

TSH		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Albumina		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
25OH VIT.D		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
PCR ultrasensível		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Hemo cisterna		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
CTX		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /

VI – RESULTADOS DE RX

28. Radiografia de tórax	Data	Resultado
1. Inicial	/ /	
2. Na entrada do paciente na coorte de tratamento da tuberculose	/ /	
3. Após 2 meses do RX de entrada na coorte de tratamento da tuberculose	/ /	
1. Normal 2. Acometimento pulmonar unilateral 3. Acometimento pulmonar bilateral 4. Acometimento pleural unilateral 5. Acometimento pleural bilateral 6. Fibrose pulmonar 7. Consolidação segmentar ou lobar	8. Infiltrado focal 9. Infiltrado difuso 10. Infiltrado Miliar 11. Cavidade simples 12. Múltiplas cavidades 13. Nódulos 14. Granulomas (nódulos calcificados)	15. Bronquiectasias 16. Linfomeomegalia 17. Derrame pleural 18. Espessamento pleural 19. Pneumotórax 20. Fibrose cicatricial 21. Aumento de área cardíaca

VII – RESULTADOS DE PPD

29. Resultado do PPD 1. Pesquisa 2. Não pesquisa 8. Sem Registro 9. Não se aplica	
29.1 – PPD 1 _____ mm data ____/____/____ ☐	29.2 – PPD 2 _____ mm data ____/____/____ ☐
29.3 – PPD 3 1. _____ mm data ____/____/____ ☐	29.4 – PPD 4 _____ mm data ____/____/____ ☐
29.5 – Qual o tempo de leitura do PPD 1. 72 horas 8 Sem registro 2. 96 horas 9. Não se aplica ☐	
PPD 1: Para pacientes que estão entrando na pesquisa ou que tenham registro documental de resultado de PPD realizado nos últimos 6 meses. PPD 2: Para pacientes que já utilizavam anti-retroviral no início do estudo e tiveram o PPD 1 não reator. O PPD 2 deverá ser realizado após 1 ano do PPD 1. PPD 3: Para pacientes que iniciaram anti-retroviral após a realização do PPD 1 e foram não reatores. O PPD 3 deverá ser realizado após 6 meses de iniciada a terapia anti-retroviral. PPD 4: Para pacientes que iniciaram anti-retroviral após a realização do PPD 1 e do PPD 2 e foram não reatores. O PPD 4 deverá ser realizado após 1 ano de iniciada a terapia anti-retroviral.	
30. Foram solicitados exames para investigação de tuberculose doença? 1. Sim 2. Não (Siga para questão 34) 9. Não se aplica ☐	

31. Mapa de exames laboratoriais para tuberculose							
Exame	Espécime	Resultado	Data	Exame	Espécime	Resultado	Data
Baciloscopia			/ /	PCR (Roche)			/ /
Baciloscopia			/ /	PCR (Rossetti)			/ /
Baciloscopia			/ /	PCR (Sangue)			/ /
Baciloscopia			/ /	PCR in-house			/ /
Cultura inicial			/ /	Histológico			/ /
Cultura após falência			/ /				

Codificação para o espécime:
1 - Escarro espontâneo 2 - Escarro induzido 3 - Lavado broncoalveolar 4 - Linfôno do 5 - Pleura 6 - LCR
7 - Pericárdio 8 - Peritônio 9 - Outros

Codificação para os resultados da baciloscopia, cultura, PCR e histológico:
1 - Positiva 2 - Negativa 3 - Não realizada

32. Foi realizado teste de sensibilidade para as drogas da tuberculose?	33. Qual o resultado do teste de sensibilidade?	34. Fez tomografia?	35. Se sim, qual a região tomografada?
1. Sim ☐ 2. Não ☐	1. NT (Não Testado) 2. S (Sensível) 3. R (Resistente) 1. Isoniazida ☐ 2. Rifampicina ☐ 3. Pirazinamida ☐ 4. Etambutol ☐ 5. Etionamida ☐ 6. Estreptomicina ☐	1. Sim ☐ 2. Não ☐ 9. Não se aplica ☐	Para cada resposta registre 1. Sim 2. Não 9. Não se aplica 1. Tórax ☐ 2. Abdome ☐ 3. Crânio ☐ 4. Coluna ☐ 5. Não se aplica ☐ 6. Outras ☐

36. Qual o resultado da tomografia?	37. Iniciou tratamento para tuberculose?
1. Data: / / ☐ 8. Sem registro ☐ 9. Não se aplica ☐	1. Sim Data: / / ☐ 2. Não (Siga para a questão 52) ☐ 9. Não se aplica ☐

Codificação para o resultado da Tomografia do tórax:

1. Normal	9. Granulomas (nódulos calcificados)	14. Linfonodomegalia mediastinal de densidade heterogênea
2. Acometimento pulmonar unilateral	10. Consolidação segmentar ou lobar com broncograma	15. Pneumotórax
3. Acometimento pulmonar bilateral	11. Bronquiectasias	16. Pneumomediastino
4. Acometimento pleural unilateral	12. Linfonodomegalia hilar unilateral de densidade heterogênea	17. Derrame pleural
5. Acometimento pleural bilateral	13. Linfonodomegalia hilar bilateral de densidade heterogênea	18. Micronódulos em região perivascular e paraseptal
6. Fibrose pulmonar		19. Infiltrado micronodular difuso e aleatório. Nódulos > 6 mm e pequenas cavidades
7. Fibrose pleural		20. Nódulos > 6 mm e pequenas cavidades
8. Imagem de árvore em brotamento		Outros:

Codificação para a tomografia do tórax:

21. Nódulo hepático único	24. Espessamento de alça do intestino delgado	27. Ascite
22. Nódulos hepáticos	25. Espessamento de alça do intestino grosso	28. Hepatomegalia
23. Linfonodomegalia	26. Nódulos peritoneais	29. Esplenomegalia
		Outros:

37. Iniciou tratamento para tuberculose?
1. Sim Data: / / ☐ 2. Não (Siga para a questão 52) ☐ 9. Não se aplica ☐

38. Mapa de drogas para tratar tuberculose

Droga	Início	Interrupção	Substituição	Reinício	Causa	Fim
INH	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /
RMP	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /
PZA	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /
EMB	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /

SM	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
ETH	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /

Codificação causa de interrupção/substituição do tratamento para tuberculose:

1. Abandono 2. Falência 3. Óbito 4. Reação adversa 5. Síndrome de Resposta Inflamatória (reação paradoxal)
6. Mudança de diagnóstico 7. Transferência 8. Outro _____

39. Caso o tratamento tenha sido interrompido por reação adversa, identifique qual ou quais as reações:
Para cada resposta registre 1. Sim 2. Não 9. Não se aplica

1. Hepatotxicidade	
2. Intolerância gástrica	
3. Neuropatia periférica	
4. Escantema	
5. Atralgia	
6. Distúrbios hematológicos	
7. Outros _____	

40. Há registro de utilização de uma das drogas abaixo, por ocasião do tratamento da tuberculose?
Para cada resposta registre 1. Sim 2. Não 9. Não se aplica

1. Sufadiazina	
2. Sulfametoxazol/Trimetoprim	
3. Fluconazol	
4. Azitromicina	
5. Anfotericina B	
6. Ganciclovir	

41. Qual a localização da tuberculose?

1. Pulmonar

2. Extrapulmonar

3. Pulmonar e extrapulmonar

4. Disseminada

42. Qual o regime de acompanhamento do paciente por ocasião do início do tratamento para tuberculose?

1. Regime ambulatorial

2. Regime de internamento

43. O paciente fez uso de antibióticos para tratar sintomas respiratórios nos últimos 15 dias que antecederam o tratamento para tuberculose?

1. Sim

2. Não

44. Se sim, o paciente melhorou com este tratamento (baseado no registro de melhora pelo médico assistente)?

1. Sim

2. Não

9. Não se aplica

45. O paciente fez uso de drogas anti-retrovirais antes ou durante o tratamento para tuberculose?

1. Sim

2. Não (Siga para a questão 48)

46. Se sim, em que momento do tratamento para tuberculose foi iniciada TARV?

1. Antes do início do tratamento para tuberculose;

2. Nos primeiros 2 meses do tratamento para tuberculose;

3. Nos últimos 4 meses do tratamento para tuberculose;

47. Quais os resultados do teste da isoniazida na urina?
Para cada uma das alternativas registre

1. positiva 2. negativa 3. não realizada

1. Primeiro mês	
2. Segundo mês	
3. Terceiro mês	
4. Quarto mês	
5. Quinto mês	
6. Sexto mês	

48. O paciente concluiu o tratamento para tuberculose?

1. Sim

2. Não

49. Se sim, qual a data de conclusão do tratamento para tuberculose?

/ /

50. O paciente apresentou melhora clínica com o tratamento da tuberculose (baseado no registro de melhora pelo médico assistente)?

1. Sim

2. Não

51. Desfecho final do tratamento para tuberculose?		52. Foi iniciada quimioprofilaxia para tuberculose?				
Desfecho	Data	Data: ____ / ____ / ____ ☐ 1. Sim 2. Não (Siga para a questão 57) 9. Não se aplica				
Cura com confirmação laboratorial	/ /					
Cura sem confirmação laboratorial	/ /					
Abandono	/ /					
Óbito	/ /					
Falência	/ /					
53. Mapa de quimioprofilaxia						
Droga	Início	Interrupção	Substituição	Reinício	Causa	Fim
INH	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /
Codificação para interrupção da quimioprofilaxia para tuberculose: 1. Abandono 2. Óbito 3. Reação adversa 4. Mudança para a coorte de tratamento 5. Transferência 6. Outro						
53.1. Codificação para reação adversa para cada resposta registre 1. Sim 2. Não 9. Não se aplica						
1. Hepatotoxicidade 2. Intolerância gástrica ☐ 3. Neuropatia periférica 4. Exantema 5. Artralgia 6. Distúrbios hematológicos 7. Outros: _____						
54. O paciente fez uso de drogas anti-retrovirais antes ou durante a quimioprofilaxia para tuberculose?		55. Se sim, em que momento da quimioprofilaxia para tuberculose foram iniciados os anti-retrovirais?		56. Quais os resultados do teste da isoniazida na urina? Para cada uma das alternativas registre 1. positiva 2. negativa 3. não realizada		
1. Sim ☐ 2. Não (Siga para questão 56)		1. Antes do início da quimioprofilaxia para tuberculose; 2. Durante a quimioprofilaxia para tuberculose;		1. Primeiro mês ☐ 2. Segundo mês ☐ 3. Terceiro mês ☐ 4. Quarto mês ☐ 5. Quinto mês ☐ 6. Sexto mês ☐		
VIII – COORTE DISTÚRBIOS METABÓLICOS						
Considera-se diagnóstico de síndrome metabólica quando estiverem presentes três ou mais dos cinco fatores a seguir: * Circunferência da cintura (≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres) * Hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl) * Nível de colesterol HDL baixo (< 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres) * Hipertensão arterial (pressão sistólica ≥ 130 e/ou pressão diastólica ≥ 85 mmHg e/ou em tratamento farmacológico) * Glicemia de jejum (≥ 100 mg/dl)						
Modelo objetivo clínico laboratorial de definição de lipodistrofia no HIV.						
Idade (anos)			Tempo de diagnóstico de HIV			
1. ≤ 40		0	≤ 4 anos		0	
2. > 40		1,139	> 4 anos		1,139	
HDL (mmol/L)		x -1,593	Anion gap		x 0,0701	
Modelo objetivo de definição de lipodistrofia no HIV.						
LDL (mmol/L)			Estágio da doença (CDC)			
≤ 3		0	A		0	
> 3		0,625	B		0,181	
Sexo			C		0,731	
Masculino		0	Triglicérides		x 0,204	
Feminino		1,297	RCQ		x 2,114	
Lactato (mmol/L)		x 0,291	Constante		-5,104	
HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein; RCQ: Relação cintura-quadril; x: sinal matemático de multiplicação; CDC: Center of Disease Control.						
Execução e interpretação: Após a soma das pontuações de cada uma das variáveis e subtração do valor constante, obtém-se uma pontuação final. Se esta for maior ou igual a zero, é considerado diagnóstico de lipodistrofia. Valores menores que zero são considerados ausência de lipodistrofia.						

Modelo objetivo clínico de definição de lipodistrofia no HIV.						
Idade (anos)			Tempo de diagnóstico de HIV			
1. ≤ 40		0	≤ 4 anos		0	
2. > 40		1,11	> 4 anos		1,22	
Mudança do CD4 desde o nadir		0,0129	Estágio da doença (CDC)			
Cintura (cm)		0,0261			A	0
Constante		-4,25			B	0,12
Total			C		0,82	
57. QUADRO PARA NOTIFICAÇÃO DE FRATURAS						
VÉRTEBRA	GRAU I		GRAU II		GRAU III	
	VISITA 1	VISITA FINAL	VISITA 1	VISITA FINAL	VISITA 1	VISITA FINAL
T4						
T5						
T6						
T7						
T8						
T9						
T10						
T11						
T12						
L1						
L2						
L3						
L4						
L5						
58. Apresentou fratura em coluna na 1ª avaliação?			59. Qual o grau da fratura?			
1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica			1. Grau I 2. Grau II 3. Grau III 8. Sem informação 9. Não se aplica			
60. Apresentou fratura em coluna na 2ª avaliação?			61. Qual o grau da fratura?			
1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica			1. Grau I 2. Grau II 3. Grau III 8. Sem informação 9. Não se aplica			
62. Apresentou fratura em fêmur?			63. Apresentou fratura em outros locais			
1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica			1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica			

64. Resultado da densitometria óssea							
Data: ____ / ____ / ____							
DMO	1 - Data	g/cm ²	Score T	2 - Data	g/cm ²	Escore T	PMO
Colo do fêmur	/ /			/ /			
Trocantar	/ /			/ /			
Fêmur total	/ /			/ /			
L1 a L4	/ /			/ /			
65. Apresentou osteopenia na 1ª avaliação?		66. Apresentou osteopenia na 2ª avaliação?		67. Apresentou osteoporose na 1ª avaliação?			
1. Sim Data: ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data: ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data: ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica			
68. Apresentou osteoporose na 2ª avaliação?		69. Apresentou perda de massa óssea na 1ª avaliação?		70. Apresentou perda de massa óssea na 2ª avaliação?			
1. Sim Data: ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data: ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data: ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica			
71. Apresentou dislipidemia na 1ª avaliação?		72. Apresentou dislipidemia na 2ª avaliação?		73. Apresentou dislipidemia na 3ª avaliação?			
1. Sim Data: ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data: ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data: ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica			
74. Apresentou síndrome metabólica na 1ª avaliação?		75. Apresentou síndrome metabólica na 2ª avaliação?		76. Apresentou síndrome metabólica na 3ª avaliação?			
1. Sim Data: ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data: ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data: ____ / ____ / ____ 2. Não 9. Não se aplica			
77. Onça de pulso na 1ª avaliação?		78. Teve alteração de onça de pulso na 2ª avaliação?		79. Desenvolveu Diabetes mellitus na 1ª avaliação?			
Data: ____ / ____ / ____ Valor 1. Normal 2. Alterada 3. Não 9. Não se aplica		Data: ____ / ____ / ____ Resultado 1. Normal 2. Alterada 3. Não 9. Não se aplica		Data: ____ / ____ / ____ 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica			
80. Desenvolveu Diabetes mellitus na 2ª avaliação?		81. Desenvolveu Diabetes mellitus na 3ª avaliação?		82. Desenvolveu lipodistrofia (LD) na 1ª avaliação?			
1. Sim Data: ____ / ____ / ____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		1. Sim Data: ____ / ____ / ____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		1. Sim Data: ____ / ____ / ____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica			
83. (Se Sim) Qual a apresentação clínica da lipodistrofia?		83.1. Qual o grau de intensidade da lipodistrofia?		84. Desenvolveu lipodistrofia (LD) na 2ª avaliação?			
1. Lipodistrofia 2. Lipohipertrofia 3. Lipodistrofia Mista 8. Sem informação 9. Não se aplica		1. Leve 2. Moderado 3. Grave 9. Não se aplica		1. Sim Data: ____ / ____ / ____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica			
85. (Se Sim) Qual a apresentação clínica da lipodistrofia?		85.1. Qual o grau de intensidade da lipodistrofia?		86. Desenvolveu lipodistrofia (LD) na 3ª avaliação?			
1. Lipodistrofia 2. Lipohipertrofia 3. Lipodistrofia Mista 8. Sem informação 9. Não se aplica		1. Leve 2. Moderado 3. Grave 9. Não se aplica		1. Sim Data: ____ / ____ / ____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica			

87. (Se Sim) Qual a apresentação clínica da lipodistrofia? 1. Lipostrofia 2. Lipohipertrofia 3. Lipodistrofia Mista 8. Sem informação 9. Não se aplica	87.1. Qual o grau de intensidade da lipodistrofia? 1. Leve 2. Moderado 3. Grave 9. Não se aplica	88. Apresentou alteração do C-telopeptídeo (CTX) na 1ª avaliação? 1. Sim Data: ____ / ____ / ____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica
89. Apresentou alteração do C-telopeptídeo (CTX) na 2ª avaliação? 1. Sim Data: ____ / ____ / ____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	90. Dosagem da vitamina D 1. Normal 2. Alterada 8. Sem informação 9. Não se aplica Valor: _____	
IX – COORTE CARDIOVASCULAR		
91. ESCORE DE FRAMINGHAM (Risco Cardiovascular) na 1ª avaliação? Data: ____ / ____ / ____ Pontos: _____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%) 88. Sem informação 99. Não se aplica	92. ESCORE DE FRAMINGHAM (Risco Cardiovascular) na 2ª avaliação? Data: ____ / ____ / ____ Pontos: _____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%) 88. Sem informação 99. Não se aplica	93. ESCORE DE FRAMINGHAM (Risco Cardiovascular) na 3ª avaliação? Data: ____ / ____ / ____ Pontos: _____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%) 88. Sem informação 99. Não se aplica
94. ESCORE PROCAM (Risco Cardiovascular) na 1ª avaliação? Data: ____ / ____ / ____ Pontos: _____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)	95. ESCORE PROCAM (Risco Cardiovascular) na 2ª avaliação? Data: ____ / ____ / ____ Pontos: _____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)	96. ESCORE PROCAM (Risco Cardiovascular) na 3ª avaliação? Data: ____ / ____ / ____ Pontos: _____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)
97. ESCORE UKPDS (Risco Cardiovascular) na 1ª avaliação? Data: ____ / ____ / ____ Pontos: _____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)	98. ESCORE UKPDS (Risco Cardiovascular) na 2ª avaliação? Data: ____ / ____ / ____ Pontos: _____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)	99. ESCORE UKPDS (Risco Cardiovascular) na 3ª avaliação? Data: ____ / ____ / ____ Pontos: _____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)
100. Presença de dor isquêmica na 1ª avaliação? Data: ____ / ____ / ____ 1. Angina definitiva 2. Angina possível 3. Sem angina	101. Presença de dor isquêmica na 2ª avaliação? Data: ____ / ____ / ____ 1. Angina definitiva 2. Angina possível 3. Sem angina	102. Presença de dor isquêmica na 3ª avaliação? Data: ____ / ____ / ____ 1. Angina definitiva 2. Angina possível 3. Sem angina
103. Qual a classificação quanto à pressão arterial na 1ª avaliação? Valor: _____ Data: ____ / ____ / ____ 1. Normotenso 2. Pré-hipertenso 3. Pressão elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica	104. Se pressão elevada, qual a classificação da hipertensão 1. Estágio I 2. Estágio II 8. Sem informação 9. Não se aplica	
105. Qual a classificação quanto à pressão arterial na 2ª avaliação? Valor: _____ Data: ____ / ____ / ____ 1. Normotenso 2. Pré-hipertenso 3. Pressão elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica	106. Se pressão elevada, qual a classificação da hipertensão 1. Estágio I 2. Estágio II 8. Sem informação 9. Não se aplica	

107. Qual a classificação quanto à pressão arterial na 3ª avaliação? Valor x Data / / 1. Normotenso 2. Pré-hipertensão 3. Hipertensão (pressão elevada) 8. Sem informação 9. Não se aplica		108. Se pressão elevada, qual a classificação da hipertensão 1. Estágio I 2. Estágio II 8. Sem informação 9. Não se aplica	
109. Qual a classificação quanto à pressão de pulso na 1ª avaliação? Valor Data / / 1. Normal 2. Elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica		110a. Qual a classificação quanto à pressão de pulso na 2ª avaliação? Valor Data / / 1. Normal 2. Elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica	
110b. Qual a classificação quanto à pressão de pulso na 3ª avaliação? Valor Data / / 1. Normal 2. Elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica		110c. Situação do tratamento no momento do 1º exame? 1. Sem tratamento 2. Primeiro esquema ARV com IP 3. Primeiro esquema ARV sem IP 9. Não se aplica	
X – RESULTADOS DO USG DE CARÓTIDAS			
DOPLER DE CARÓTIDAS 1º EXAME (Espessamento de carótida)			
111. Realizou USG de Carótida? 1. Sim 2. Não DATA / / Espessura carótida_direita mm Espessura carótida_esquerda mm Espessura total mm		112. ESPESSURA AUMENTADA 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	113. PRESENÇA DE PLACA 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica
		114. Nr. De placas 8. Sem informação 9. Não se aplica	
115. Local Placa 1. Parede anterior ACC direita 2. Parede anterior ACC esquerda 3. Parede posterior ACC direita 4. Parede posterior ACC esquerda 5. Parede anterior bulbo carotídeo direito 6. Parede anterior bulbo carotídeo esquerdo 7. Parede posterior bulbo carotídeo direito		8. Parede posterior bulbo carotídeo esquerdo 9. Parede anterior ACC direita 10. Parede anterior ACC esquerda 11. Parede posterior ACC direita 12. Parede posterior ACC esquerda 99. Não se aplica	
		116. Grau de estenose (%) (Na presença de placa) Carótida Direita Esquerda 888. Sem informação 999. Não se aplica	
117. Ambas as alterações (espessamento e placas) 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		118. Realizou todas as 12 medidas em carótidas direita e esquerda? 1. Sim 2. Não realizou as seguintes medidas Caso Não 2.1. Bulbo direito anterior 2.2. Bulbo direito posterior 2.3. Bulbo esquerdo anterior 2.4. Bulbo esquerdo posterior 2.5. ACI direita anterior 2.6. ACI direita posterior 2.7. ACI esquerda anterior 2.8. ACI esquerda posterior	
119. Conclusão do 1º Exame 1. Normal 2. Espessura aumentada 3. Placa 4. Espessura aumentada + placa 9. Não se aplica			

120. USG Carótidas				
	Esquerda		Direita	
	Anterior	Posterior	Anterior	Posterior
Diam. Luz ACC				
ACC1				
ACC2				
ACC3				
BULBO				
ACI1				
ACI2				
Média Espessura				
Média Máxima				

USG DE CARÓTIDAS 2º EXAME (Espessamento de carótida)				
121a. Situação do tratamento no momento do 2º exame?		121b. Realizou USG de Carótida?		
1. Sem tratamento 2. Primeiro esquema ARV com IP 3. Primeiro esquema ARV sem IP 9. Não se aplica		1. Sim 2. Não DATA ____/____/____ Espessura carótida direita Espessura carótida esquerda Espessura total		
122. ESPESSURA AUMENTADA 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		123. PRESENÇA DE PLACA 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		124. Nr. De placas 8. Sem informação 9. Não se aplica
125. Local Placa 1. Parede anterior ACC direita 2. Parede anterior ACC esquerda 3. Parede posterior ACC direita 4. Parede posterior ACC esquerda 5. Parede anterior bulbo carotídeo direito 6. Parede anterior bulbo carotídeo esquerdo 7. Parede posterior bulbo carotídeo direito		8. Parede posterior bulbo carotídeo esquerdo 9. Parede anterior ACInterna direita 10. Parede anterior ACInterna esquerda 11. Parede posterior ACInterna direita 12. Parede posterior ACInterna esquerda 99. Não se aplica		126. Grau de estenose (%) (Na presença de placa) Carótida Direita Esquerda 888. Sem informação 999. Não se aplica
127. Ambas as alterações (espessamento e placas). 1. Sim 2. Não		128. Realizou todas as 12 medidas em carótidas direita e esquerda? 1. Sim 2. Não realizou as seguintes medidas Caso Não 2.1. Bulbo direito anterior 2.2. Bulbo direito posterior 2.3. Parede posterior bulbo carotídeo direito 2.4. Bulbo esquerdo posterior 2.5. ACI direita anterior 2.6. ACI direita posterior 2.7. Parede posterior ACInterna direita 2.8. ACI esquerda posterior		
129. Conclusão do 2º Exame 1. Normal 2. Espessura aumentada 3. Placa 4. Espessura aumentada + placa 9. Não se aplica				

130. USG Carótidas				
	Esquerda		Direita	
	Anterior	Posterior	Anterior	Posterior
ACC1				
ACC2				
ACC3				
BULBO				
ACD				
ACD2				
Diam. Luz ACC				
131. Acompanhamento Ultra-Som de carótida				
131.1 – Situação no 1º Exame USG		131.2 Situação no 2º Exame USG		131.3 Situação ao final da coer (1. ano)
1. Sem esquema ARV 2. Primeiro esquema ARV 9. Não se aplica		1. Sem esquema ARV 2. Primeiro esquema ARV 3. Troca de primeiro esquema 8. Não realizou 9. Não se aplica		1. Manteve-se sem tratamento 2. Manteve-se em primeiro esquema 3. Mudou de condição (sem esquema e iniciou tratamento) 4. Mudou de condição (estava em primeiro esquema e mudou de tratamento) 5. Não realizou 2º exame 9. Não se aplica
132. Em relação ao espessamento da camada média intimal da carótida nas duas avaliações :		133. Em relação às placas de ateroma na camada média intimal da carótida nas duas avaliações :		134. Fez uso de droga hipolipemiante entre o 1º e 2º USG?
1. Não ocorreu 2. Ocorreu no segundo exame 3. Aumentou (estava espessada e houve aumento) 4. Estabilizou (estava espessada e não houve aumento) 5. Redução (estava espessada e houve redução)		1. Não ocorreu 2. Surgiu no segundo exame 3. Aumentou (em número) 4. Estabilizou (presente nos dois exames) 5. Reduziu (em número)		1. Sim 2. Não 8. Ignorado
XI – DESFECHO DO ERGOMÉTRICO				
TESTE ERGOMÉTRICO...1º TESTE (Avaliação de isquemia por teste ergométrico)				
135. Teste ergométrico (1º) realizado				
1. Sim...Data... / ... / ... 2. Não				
136. EM REPOUSO				
1. FC (frequência cardíaca) bpm/min 2. PAS (pressão arterial sistólica): mmHg PAD (pressão arterial diastólica): mmHg 3. Segmento ST 3.1. Normal 3.2. Alterado Supradesnivelamento mm Infradesnivelamento mm			4. ECG(eletrocardiograma): 4.1. Ritmo 4.2. Eixo 4.3. Aritmia 4.3.1. Sim 4.3.2. Não	

137. Durante esforço máximo		138. Pós-esforço com 1 minuto	
1. FC (frequência cardíaca)	bpm/min	1. FC (frequência cardíaca)	bpm/min
2. PAS (pressão arterial sistólica):	mmHg	2. PAS (pressão arterial sistólica):	mmHg
PAD (pressão arterial diastólica):	mmHg	PAD (pressão arterial diastólica):	mmHg
3. Segmento ST		3. Segmento ST	
3.1. Normal		3.1. Normal	
3.2. Alterado	Supradesnivelamento mm Infradesnivelamento mm	3.2. Alterado	Supradesnivelamento mm Infradesnivelamento mm
4. Tempo de esforço máximo	min		
5. Inclinação da esteira	%		
6. VO ₂	ML/kg min		
139. Pós-esforço com 6 minutos		140. Sintomas	
1. FC (frequência cardíaca)	bpm/min	1. Sim	
2. PAS (pressão arterial sistólica):	mmHg	2. Não	
PAD (pressão arterial diastólica):	mmHg		
3. Segmento ST			
3.1. Normal			
3.2. Alterado	Supradesnivelamento mm Infradesnivelamento mm		
141. Dor torácica típica	142. Limitante	143. Surgimento da dor	144. Dispnéia
1. Sim	1. Sim	1. Durante esforço	1. Sim
2. Não	2. Não	2. Pós-esforço	2. Não
8. Sem informação	8. Sem informação	8. Sem informação	8. Sem informação
9. Não se aplica	9. Não se aplica	9. Não se aplica	9. Não se aplica
145. Limitante	146. Surgimento da dispnéia	147. Claudicação	148. Limitante
1. Sim	1. Durante esforço	1. Sim	1. Sim
2. Não	2. Pós-esforço	2. Não	2. Não
8. Sem informação	8. Sem informação	8. Sem informação	8. Sem informação
9. Não se aplica	9. Não se aplica	9. Não se aplica	9. Não se aplica
149. Surgimento da claudicação	150. Exame físico: Róncos e sibilos	151. Exame físico: Crepitações	152. Exame físico: Crepitações
1. Durante esforço	1. Sim	1. Sim	1. Durante esforço
2. Pós-esforço	2. Não	2. Não	2. Pós-esforço
8. Sem informação	8. Sem informação	8. Sem informação	8. Sem informação
9. Não se aplica	9. Não se aplica	9. Não se aplica	9. Não se aplica
153. Arritmias no Repouso	154. Arritmias no pré-esforço	155a. Arritmias no esforço	155b. Arritmias no pós-esforço
1. Não	1. Não	1. Não	1. Não
2. Sim	2. Sim	2. Sim	2. Sim
2.1. Tipo	2.1. Tipo	2.1. Tipo	2.1. Tipo
		2.2. Frequência	2.2. Evolução da arritmia
		2.2.1. Pouco frequente	2.2.1. Não apresentou arritmia
		2.2.2. Frequente	2.2.2. Arritmia semelhante
		2.2.3. Raras	2.2.3. Arritmia mais frequente
		2.2.4. Ocasionais	2.2.4. Arritmia menos frequente

1. ES supra-ventriculares 2. ES ventriculares 3. EV ventriculares e supra-ventriculares 4. Batimentos de fusão 5. Períodos de Taquicardia supra-ventricular 6. Períodos de Taquicardia ventricular 7. Ritmo funcional 8. Fibrilação atrial 9. P-R curto 10. Síndrome de Wolf-Park.-White 11. BAV de 1º Grau	12. BAV de 2º Grau tipo I 13. BAV de 2º Grau tipo II 14. BAV Total 15. Eloqueio sino-atrial 16. Dissociação AV 17. Eloqueio de Ramo Direito 18. Eloqueio de Ramo Esquerdo 19. Eloqueio divisional antero-sup E 20. Eloqueio divisional post-inferior 21. Comando de MP 22. MP-inibido
156. Critério de interrupção 1. Causa física/fadiga muscular 2. Dor nos membros inferiores 3. Dispnéia 5. Dor torácica – progressiva ou intensa 6. Arritmias 7. Alterações do segmento ST 8. Alterações da frequência cardíaca 9. Sem informação 10. Não se aplica	157. Conclusão final teste ergométrico 1. Normal 2. Alterado 2.1. Sintoma 2.2. Exame físico 2.3. PA 2.4. Arritmia 2.5. ST
158. Escore de Duke	Risco de DAC 1. Baixo risco ≤ 5 2. Risco intermediário +4 a -10 3. Alto risco ≤ -11 9. Não se aplica
Fórmula: tempo (minutos) - 5x (infradesnível de ST em mm) - 4x (dor torácica: 0=sem dor, 1=dor não limitante, 2= dor limitante)	
TESTE ERGOMÉTRICO... 2º TESTE (Avaliação de isquemia por teste ergométrico)	
159. Teste ergométrico (1º) realizado 1. Sim, Data ____ / ____ / ____ 2. Não	
160. EM REPOUSO	
1. FC (frequência cardíaca) bpm/min 2. PAS (pressão arterial sistólica): mmHg PAD (pressão arterial diastólica): mmHg 3. Segmento ST 3.1. Normal 3.2. Alterado Supradesnívelamento mm Infradesnívelamento mm	4. ECG(eletrocardiograma): 4.1. Ritmo 4.2. Eixo 4.3. Arritmia 4.3.1. Sim 4.3.2. Não

161. Durante esforço máximo 1. FC (frequência cardíaca) <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> bpm/min 2. PAS (pressão arterial sistólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg PAD (pressão arterial diastólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg 3. Segmento ST 3.1. Normal <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table> 3.2. Alterado <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td>Supradesnivelamento</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>mm</td></tr><tr><td>Infradesnivelamento</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>mm</td></tr></table> 4. Tempo de esforço máximo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table> min <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table> seg 5. Inclinação da esteira <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table> % 6. VO ₂ <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table> mL/kg min																																			Supradesnivelamento						mm	Infradesnivelamento						mm																							162. Pós-esforço com 1 minuto 1. FC (frequência cardíaca) <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> bpm/min 2. PAS (pressão arterial sistólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg PAD (pressão arterial diastólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg 3. Segmento ST 3.1. Normal <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table> 3.2. Alterado <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td>Supradesnivelamento</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>mm</td></tr><tr><td>Infradesnivelamento</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>mm</td></tr></table>																																			Supradesnivelamento						mm	Infradesnivelamento						mm
Supradesnivelamento						mm																																																																																																																	
Infradesnivelamento						mm																																																																																																																	
Supradesnivelamento						mm																																																																																																																	
Infradesnivelamento						mm																																																																																																																	
163. Pós-esforço com 6 minutos 1. FC (frequência cardíaca) <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> bpm/min 2. PAS (pressão arterial sistólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg PAD (pressão arterial diastólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> mmHg 3. Segmento ST 3.1. Normal <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table> 3.2. Alterado <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td>Supradesnivelamento</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>mm</td></tr><tr><td>Infradesnivelamento</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>mm</td></tr></table>																																			Supradesnivelamento						mm	Infradesnivelamento						mm	164. Sintomas 1. Sim 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table>																																																																						
Supradesnivelamento						mm																																																																																																																	
Infradesnivelamento						mm																																																																																																																	
165. Dor torácica típica 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		166. Limitante 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		167. Surgimento da dor 1. Durante esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Pós-esforço 8. Sem informação 9. Não se aplica		168. Dispnéia 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica																																																																																																																	
169. Limitante 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		170. Surgimento da dispnéia 1. Durante esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Pós-esforço 8. Sem informação 9. Não se aplica		171. Claudicação 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		172. Limitante 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica																																																																																																																	
173. Surgimento da claudicação 1. Durante esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Pós-esforço 8. Sem informação 9. Não se aplica		142. Exame físico: Rontes e sibilos 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		175. Exame físico: Crepitações 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		176. Exame físico: Crepitações 1. Durante esforço <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Pós-esforço 8. Sem informação 9. Não se aplica																																																																																																																	
177. Arritmias no Repouso 1. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Sim 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table>						178. Arritmias no pré-esforço 1. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Sim 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table>						179a. Arritmias no esforço 1. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Sim 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table> 2.2. Frequência <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2.2.1. Pouco frequente 2.2.2. Frequente 2.2.3. Raras 2.2.4. Ocasionais												179b. Arritmias no pós-esforço 1. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Sim 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table> 2.2. Evolução da arritmia <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table> 2.2.1. Não apresentou arritmia 2.2.2. Arritmia semelhante 2.2.3. Arritmia mais frequente 2.2.4. Arritmia menos frequente																																																																																															



23. ES supra-ventriculares 24. ES ventriculares 25. EV ventriculares e supra-ventriculares 26. Batimentos de fusão 27. Períodos de Taquicardia supra-ventricular 28. Períodos de Taquicardia ventricular 29. Ritmo junctional 30. Fibrilação atrial 31. P-R curto 32. Síndrome de Wolf-Park-White 33. BAV de 1º Grau	34. BAV de 2º Grau tipo I 35. BAV de 2º Grau tipo II 36. BAV Total 37. Eloqueio sino-atrial 38. Dissociação AV 39. Eloqueio de Ramo Direito 40. Eloqueio de Ramo Esquerdo 41. Eloqueio divisional antero-sup E 42. Eloqueio divisional post-inferior 43. Comando de MP 44. MP-inibido
180. Critério de interrupção 1. Cansaço físico/fadiga muscular 2. Dor nos membros inferiores 3. Dispneia 5. Dor torácica – progressiva ou intensa 6. Arritmias 7. Alterações do segmento ST 8. Alterações da frequência cardíaca 9. Sem informação 10. Não se aplica	181. Conclusão final teste ergométrico 1. Normal 2. Alterado 2.1. Sintoma 2.2. Exame físico 2.3. PA 2.4. Arritmia 2.5. ST
182. Escore de DukeEs	

XII – OUTRAS AVALIAÇÕES DE ISQUEMIA

Outras avaliações de isquemia:

183. CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA 1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		184. Resultado da Cintilografia MIOCÁRDICA 1. Normal 2. Hipoperfusão transitória 3. Hipoperfusão persistente	
185. Resultado da Cintilografia MIOCÁRDICA quanto à extensão da alteração 1. Pequena 2. Moderada 3. Extensa 9. Não se aplica		186. Resultado da Cintilografia MIOCÁRDICA quanto à intensidade da alteração 1. Discreta 2. Moderada 3. Acentuada 9. Não se aplica	
187. Fração de ejeção após o esforço %	188. Escore de perfusão (QPS): SSS	189. Escore de perfusão (QPS): SRS	190. Escore de perfusão (QPS): SBS
99. Não se aplica	99. Não se aplica	99. Não se aplica	99. Não se aplica
191. Percentual da área do VE acometido: %	192. Dilatação isquêmica transitória: (TID)	193. Número de segmentos acometidos:	194. Número de territórios vasculares acometidos: Vasos
99. Não se aplica	99. Não se aplica	99. Não se aplica	99. Não se aplica
195. Conclusão da Cintilografia MIOCÁRDICA 1. Normal 2. Alterada discreta em área de pequena extensão 3. Alteração moderada/importante em áreas de moderada/grande extensão 8. Sem informação 9. Não se aplica	196. Cateterismo Cardíaco 1. Sim, Data ____ / ____ / ____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	197. Resultado do cateterismo cardíaco 1. Doença de 1 vaso 2. Doença de 2 vasos 3. Doença de 3 vasos 4. Sem lesões obstrutivas 8. Sem informação 9. Não se aplica	
198. Doenças em pontes (safena ou mamárias) 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	199. Doença proximal da descendente anterior 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	200. Fração de Ejeção: %	

XIII – EVENTOS OU MORTE POR DOENÇA CARDIOVASCULAR		
Eventos ou Morte por Doença Cardiovascular		
201. Apresentou eventos cardíacos vasculares ? 1. Sim ☐ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	202. Se sim qual (s)? 1. Isquemia silenciosa ☐ DATA ____/____/____ 2. Angina DATA ____/____/____ 2. Doença arterial coronariana DATA ____/____/____ 3. IAM DATA ____/____/____ 4. Morte súbita DATA ____/____/____ 8. Sem informação 9. Não se aplica	
203. Apresentou acidente vascular cerebral (AVC) trombo-embólico ? 1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	204. Evoluu com óbito por doença arterial coronariana (DAC) ou AVC tromboembólico 1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	
XIV – SAÍDA DA COORTE		
205. DATA DE SAÍDA DA COORTE Data da saída da coorte ____/____/____		206. Motivo: 1. Óbito ☐ 2. Transferência de Serviço 2. Perda 8. Sem informação 9. Não se aplica

APÊNDICE D – SISTEMA DE PONTOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA O DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM BACIOSCOPIA NEGATIVA PARA ADULTOS INFECTADOS PELO HIV COM SUSPEITA DE TUBERCULOSE PULMONAR E BACIOSCOPIA NEGATIVA

DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES NEGATIVOS À BACIOSCOPIA ADAPTADO*				
Quadro clínico-radiológico		Contato com pessoa em tratamento para tuberculose	Resultado do Teste Tuberculínico	Estado Nutricional IMC (índice de massa corporal)
Tosse, expectoração, astenia, perda de peso, sudorese noturna (15 pontos)	Radiografia do tórax com padrão radiológico: adenomegalia hilar ou mediastinal, infiltrado de padrão miliar, condensação ou infiltrado, localizado ou difuso, com ou sem escavação	Próximo, nos últimos dois anos (adicionar 10 pontos)	Reator < 5 mm = 0 pontos não reator >5 mm = 5 pontos	IMC < 18,5Kg/m ² (Desnutrido) (5 pontos)
Assintomático (0 ponto)				IMC ≥ 18,5 kg/m ² (não desnutrido) (0 ponto)
	Radiografia do tórax normal (subtrair 5 pontos)			

Sistema de pontos para diagnóstico de tuberculose pulmonar em adultos infectados pelo HIV e baciloscopia do escarro negativa, adaptado do sistema de pontos para diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes negativos à baciloscopia. Fonte do original: Ministério da Saúde. Tuberculose. Guia de Vigilância Epidemiológica, 2002

Associated factors for treatment delay in pulmonary tuberculosis in

HIV-infected individuals: a nested case-control study

Isabella Coimbra^{1*}

* Corresponding author

Email: isabella.coimbra@uol.com.br

Magda Maruza¹

Email: magdamaruza@yahoo.com.br

Maria de Fátima Pessoa Militão-Albuquerque²

Email: militaofatima@gmail.com

Libia Vilela Moura¹

Email: mouralibia@oi.com.br

George Tadeu Nunes Diniz²

Email: george@cpqam.fiocruz.br

Demócrito de Barros Miranda-Filho³

Email: demofilho@uol.com.br

Heloísa Ramos Lacerda¹

Email: helramos@terra.com.br

Laura Cunha Rodrigues⁴

Email: laura.rodrigues@lshtm.ac.uk

Ricardo Arraes de Alencar Ximenes¹

Email: ricardo.ximenes@pq.cnpq.br

¹ Post-graduation program in Tropical Medicine, Universidade Federal de Pernambuco, Rua Antonio Rabelo 245, Madalena, Recife, PE CEP 50610-110, Brasil

² The Ageu Magalhães Research Center, FIOCRUZ, Recife, Pernambuco, Brazil

³ Department of Clinical Medicine, Universidade de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

⁴ London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

Abstract

Background

The delay in initiating treatment for tuberculosis (TB) in HIV-infected individuals may lead to the development of a more severe form of the disease, with higher rates of morbidity, mortality and transmissibility. The aim of the present study was to estimate the time interval between the onset of symptoms and initiating treatment for TB in HIV-infected individuals, and to identify the factors associated to this delay.

Methods

A nested case-control study was undertaken within a cohort of HIV-infected individuals, attended at two HIV referral centers, in the state of Pernambuco, Brazil. Delay in initiating treatment for TB was defined as the period of time, in days, which was greater than the median value between the onset of cough and initiating treatment for TB. The study analyzed biological, clinical, socioeconomic, and lifestyle factors as well as those related to HIV and TB infection, potentially associated to delay. The odds ratios were estimated with the respective confidence intervals and *p*-values.

Results

From a cohort of 2365 HIV-infected adults, 278 presented pulmonary TB and of these, 242 participated in the study. Patients were already attending 2 health services at the time they developed a cough (period range: 1 – 552 days), with a median value of 41 days. Factors associated to delay were: systemic symptoms asthenia, chest pain, use of illicit drugs and sputum smear-negative.

Conclusion

The present study indirectly showed the difficulty of diagnosing TB in HIV-infected individuals and indicated the need for a better assessment of asthenia and chest pain as factors that may be present in co-infected patients. It is also necessary to discuss the role played by negative sputum smear results in diagnosing TB/HIV co-infection as well as the need to assess the best approach for drug users with TB/HIV.

Keywords

HIV, Tuberculosis, Delay

Background

In 2010, around 8.8 million cases of tuberculosis (TB) were reported worldwide, 13% of

which were HIV-infected individuals. TB was responsible for the death of around 350,000 people living with HIV [1]. Brazil is amongst 22 countries with the highest levels of TB in the world, and preliminary data for the year 2011 has shown an incidence of 43/100,000

inhabitants and 4600 deaths per year associated to TB [2]. In 2010, AIDS-related deaths in Brazil were registered as 1.5/100,000. In Brazil, TB is the primary cause of death in HIV-infected individuals [2]. In the state of Pernambuco around 18,000 cases of HIV-infected individuals have been reported during the last 30 years, with an incidence in 2010 of 17/100,000 inhabitants. Pernambuco has the second highest death rate from TB in Brazil. Partial data for the year 2011 indicated that of the 4694 reported TB cases in the state, 11% were HIV positive [3].

Early diagnosis of TB, particularly the pulmonary form, is essential in order to initiate treatment and control the disease [4]. In HIV-infected individuals, delay in initiating treatment for TB is an important factor for high morbidity [5], mortality [1] and transmissibility of the disease [6,7], and may also result in the prolonged occupation of hospital beds, both in developing countries and in industrialized countries [8]. It should also be noted that in TB/HIV co-infection, the interaction between *Mycobacterium tuberculosis* and HIV results in more rapid progression of both TB and HIV [9]. One further problem is that a high degree of immunodeficiency may modify the clinical and radiological features of TB [10], thus making diagnosis even more difficult and may lead to death before TB treatment has been initiated [11].

Several studies have addressed the problem of delayed diagnosis and treatment for TB, but only a few with HIV-infected individuals [5,8,12-19]. Of these reports, only the studies by Kramer [8] and Hudson [12] were conducted exclusively with HIV-infected individuals.

Systematic reviews on the subject [20-22] have highlighted the lack of uniformity regarding the definition of delay (especially when related to health services), the characteristics of the populations studied, the sites where studies are conducted and the prevalence of TB and HIV. It may also be observed that HIV infection variables as potential predictors of delay have only been included in a small number of the selected studies [22].

The aim of the present study was to assess the time interval between the onset of symptoms and the initiation of treatment for pulmonary TB in patients living with HIV, in referral centers for the treatment of HIV, and to identify the factors associated with this delay.

Methods

Study design and population

A nested case-control study was undertaken within a cohort of HIV-infected individuals, aged 18 years and over, who had initiated treatment for pulmonary TB at two referral centers for HIV/AIDS in the state of Pernambuco, Brazil, during the period from July 2007 to February 2010 at one health center, and from October 2007 to June 2010 in another. Around 70% of all HIV-infected individuals in the state of Pernambuco attend these two centers, which provide both outpatient and inpatient care.

Exclusion criteria: (1) patients with no information on the date of onset of cough or no cough; (2) patients who had initiated treatment in another health service; (3) patients for whom TB treatment had been initiated by an attending physician by clinical suspicion, but whose diagnosis had changed during a follow-up period of at least 30 days (after initiating TB treatment), the length of time necessary to observe whether there has been an improvement in

the clinical and radiological findings or (4) patients with no laboratory confirmation (smear and culture negative sputum) who were discharged or who defaulted within a period shorter than 30 days after initiating TB treatment. This was a strategy to minimize misclassification (patients mistakenly classified as TB cases)(figure 1).

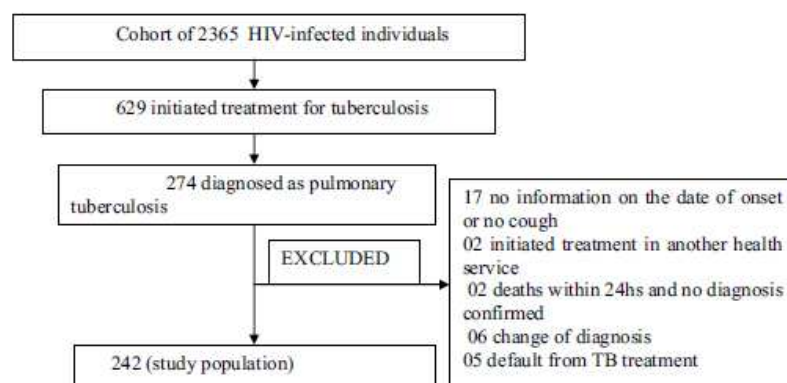


Figure 1 Algorithm for selection of patients for the study of factors associated with delay in initiation of treatment for pulmonary tuberculosis in HIV -infected individuals

Patient recruitment

Patients attending each service were invited to participate in the study. Those who agreed were interviewed by previously trained health professionals, using standardized questionnaires, after patients had signed the informed consent forms. Additional information was obtained from medical records.

Definition of terms and variables

Cases of active pulmonary TB were those for whom TB treatment had been initiated by an attending physician through laboratory confirmation by sputum smear and/or sputum culture or clinical suspicion. Cases of disseminated TB with lung involvement, and those with extra-pulmonary TB associated to pulmonary TB, were also defined as pulmonary TB.

There were no studies that could provide a uniform definition of delayed treatment within this group of patients. Thus, to decide the best cut-off point we firstly used the Kaplan-Meier estimator to calculate the probability of starting tuberculosis treatment (Figure 2). Subsequently, the following cut-off points were tested: the median (41 days), 30, 60 and 86 days (values in the third quartile of the distribution curve). Use of drugs was the only variable, which remained in all multivariate models (data not shown). We assumed the median as the cut-off point and delayed TB treatment was defined as the period of time, in days, which exceeded the median value between the onset of cough and the initiation of TB treatment. In the present study, the evaluated delay was considered as a delay related to health services, since all patients were being monitored by these services before the onset of cough.

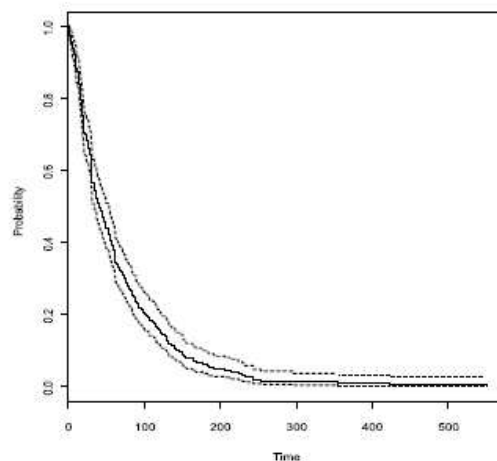


Figure 2 Kaplan-Meier curve for the start of tuberculosis treatment after the onset of symptoms in a cohort of HIV -infected individuals

A study case was defined as a patient who presented a delay in initiating treatment and a control as a patient who did not present a delay in initiating treatment.

For purposes of the analysis, independent variables were grouped into six blocks: biological variables (sex, age (<30; 30-49; ≥50 (years)); clinical variables (fever, weight loss, sweating, asthenia, sputum production, hemoptysis, chest pain, body mass index [BMI]), socioeconomic variables (town of residence, marital status, social support/living with whom, education, employment); variables related to habits and lifestyle (smoking, drinking and illicit drug use); variables related to HIV (opportunistic disease, AIDS, CD4 T-cell count (the CD4 count was measured over a period of less than 4 months, before the start of treatment and was categorized with the intervals: ≤ 50, 51- 200, 201 - 500, > 500 (cells/mm³)), use of antiretroviral therapy); variables related to TB (initiation of treatment in outpatients or

hospital, radiological pattern, past history of TB, contact with person undergoing treatment for TB, sputum smear or sputum culture.

With regard to the variable of alcohol consumption, individuals were considered drinkers if they: drink half a portion of beer (400ml), a glass of wine (250 ml) or spirits (60 ml). Abstainers were considered those who either never drink or drink less than eight units a year, light drinkers as those who drink on no more than two days a week (without exceeding ten units per month), heavy drinkers as those who drink in excess of five units per day at least 3 to 4 times a week, and alcohol dependent if they were undergoing treatment for alcoholism. For analysis, individuals were placed into three categories: abstainer/light drinker (has never drunk or drinks two days a week, but less than 10 drinks/month), moderate/heavy drinker (drinks 3 to 4 days a week with more than 5 drinks/day, and those undergoing treatment for alcoholism).

With regard to smoking, individuals were categorized as: non-smokers (those who have never smoked); ex-smokers (those who stopped smoking at least six months prior to the study) and smokers (those who smoked at inclusion of the study or had stopped smoking for less than six months).

The criteria used to define AIDS were those adopted by the Ministry of Health in Brazil [23].

The variable use of drugs was analyzed in two manners: one, with an independent evaluation of each drug, and the other considering the use of at least one drug (marijuana, cocaine, crack and glue). For the multivariate analysis the variable use of drugs was employed.

The presence of 1, 2 or 3 constitutional symptoms of fever, weight loss or asthenia was assessed as a compound variable, which for purposes of analysis are referred to as systemic symptoms.

Antiretroviral therapy (ART) was defined as a combination of three different antiretroviral drugs, regardless of the number of drug classes used.

Statistical analysis

The mean and median time interval between the onset of cough and the initiation of treatment for TB were calculated, in days. The magnitude of the association of each variable of the study with treatment delay was measured by odds ratio (OR) and the statistical significance was tested by the confidence interval (CI) and *p* value (Chi-square test or maximum likelihood ratio). The significance level was set at $P < 0.05$.

Since the time elapsed between the onset of symptoms and the first consultation could influence the delay time, the period of time between the onset of symptoms and the first consultation was compared according to the different categories of each variable that remained in the final model, using the Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests.

Double data entry was performed, which were then compared, validated and subsequently corrected. Data entry was performed concurrently with data collection, and the database was managed by SQL 2000 (Microsoft), using GeneXus 7.5. Data were analyzed using the R version 2.10.0.

A multivariate logistic regression model was used in two stages. In the first, a multivariate regression analysis was undertaken in each group, starting with a minimal model and adding one variable at a time. Variables associated to treatment delay where $P < 0.20$ in the univariate analysis were subsequently included in the intragroup logistic regression model, and those associated with a P value ≤ 0.05 remained in the model. In a second stage, for the final multivariate model: variables selected in the previous stage were introduced into the final multivariate model (including variables from all groups) and those with a P value ≤ 0.05 remained in the final model.

This study is part of the CSV Project 182/06 - Project for clinical and epidemiological study of TB/HIV co-infection in Recife, approved by the Ethics Committee of the Universidade Federal de Pernambuco (registration SISNEP FR-067 159/CAAE 0004.1.172.106-05 / register CEP / CCS / UFPE 254/05).

Results

From a cohort of 2365 HIV-infected individuals, 629 initiated treatment for TB during the period of study. Of these, 274 had the pulmonary form of the disease and constituted the study population. Of these, 32 were excluded according to the algorithm of Figure 1. Two hundred and forty-two patients participated in this study. The age-range of the study population was 18-67 years, with an average of 38.2 years (SD = 10.09 years), and 69.4% of patients were male.

The time interval between the onset of cough and the initiation of treatment for TB ranged from a minimum of 1 day to a maximum of 552 days, with a median of 41 days (19-85 days, interquartile range). The mean CD4-cell count was 213.9 cells/mm³ and a median of 142 cells/mm³ with a range of 1 to 1,254 cells/mm³, and 57.8% were taking ART at the initiation of treatment for TB. A total of 110 patients (45.4%) were living with AIDS, and 30.9% reported using some form of illicit drug. Sputum smear was negative in 40.9% and was not performed by 23.9%. Sputum culture was not performed in 65.1% of the patients, and was positive for 11.8%. No information was available concerning sputum smear and culture for 0.7% and 19.4% respectively, of the study population. It is probable that these patients did not perform these tests.

The results of the univariate analysis of the factors associated to a delay in initiating treatment for TB in HIV-infected individuals are presented in Table 1. The variables that indicated a statistically significant association with delay, in the univariate model were: - clinical variables: weight loss, asthenia, sweating and chest pain; - variables related to habits and lifestyle: use of marijuana, cocaine and crack; - variables related to TB: sputum smear-negative; - variable composed of systemic symptoms: presence of two or three constitutional symptoms (fever and/or weight loss and/or asthenia).

Table 1 Univariate analysis of the factors associated with a delay (defined according to the median value (cutoff)) in initiating treatment for tuberculosis in HIV -infected individuals

Variable	Delayed (> 41 days)		No delay (≤ 41 days)		OR	95%-CI	p-value
	n(120)	%	n(122)	%			
BIOLOGICAL							
Sex	(n =242)						
Female	35	29.17	39	31.97	1.00		
Male	85	70.83	83	68.03	1.14	0.66-1.98	0.6365
Age	(n =242)						
< 30 years	24	20.00	24	19.67	1.00		
30 – 49 years	80	66.67	79	64.75	1.01	0.53-1.94	0.9695
≥ 50 years	16	13.33	19	15.57	0.84	0.35-2.02	0.6997

SOCIOECONOMIC

Town of residence	(n = 239)							
Countryside	20	16.81	19	15.83	1.00			
Capital/metropolitan region	99	83.19	101	84.17	0.93	0.47-1.85	0.8387	
Marital status	(n = 241)							
Married	26	21.67	25	20.66	1.00			
Single/separated/widowed	94	78.33	96	79.34	0.94	0.51-1.75	0.8485	
Living with	(n = 228)							
Family/partner	92	81.42	97	84.35	1.00			
Alone	21	18.58	18	15.65	1.23	0.62-2.48	0.5571	
Education	(n = 241)							
Up to 9 years of school	67	56.30	77	63.11	1.00			
9 or more years of school	52	43.70	45	36.89	1.33	0.79-2.23	0.2814	
In employment	(n = 241)							
No	83	69.75	83	68.03	1.00			
Yes	36	30.25	39	31.97	0.92	0.53-1.59	0.7737	
Lifestyle								
Drinking	(n = 208)							
Abstainer/light drinker	91	91.00	100	92.59	1.00			
Moderate/heavy	9	9.00	8	7.41	1.24	0.45-3.42	0.6757	
Smoking	(n = 241)							
Never smoked	44	36.97	51	41.80	1.00			
Ex-smoker	49	41.18	51	41.80	1.11	0.63-1.96	0.7076	
Smoker	26	21.85	20	16.39	1.51	0.74-3.09	0.2569	
Use of illicit drugs	(n = 239)							
No	70	59.32	94	77.69	1.00			
Yes	48	40.68	27	22.31	2.39	1.37-4.24	0.0025	
Use of marijuana	(n = 239)							
Yes	47	39.83	27	22.31	1.00			
No	71	60.17	94	77.69	0.43	0.24-0.76	0.0038	
Use of cocaine	(n = 239)							
Yes	19	16.10	9	7.44	1.00			
No	99	83.90	112	92.56	0.42	0.17-0.94	0.0417	
Use of crack	(n = 239)							
Yes	23	19.49	7	5.79	1.00			
No	95	80.51	114	94.21	0.25	0.10-0.59	0.0025	

Use of shoemaker glue	(n = 239)							
Yes	11	9.32	11	9.09	1.00			
No	107	90.68	110	90.91	0.97	0.40-2.36	0.9507	
HIV Variables								
Opportunistic disease	(n = 238)							
Yes	73	72.12	72	71.96	1.00			
No	45	27.88	48	28.04	0.92	0.55-1.56	0.7682	
AIDS	(n = 238)							
Yes	53	44.92	57	47.50	1.00			
No	65	55.08	63	52.50	1.11	0.67-1.85	0.6893	
CD4 Count	(n = 175)							
≤ 50 cels/mm ³	27	32.14	23	25.27	1.00			
51 – 200 cels/mm ³	25	29.76	35	38.46	0.61	0.28-1.29	0.1982	
201 – 500 cels/mm ³	22	26.19	24	26.37	0.78	0.35-1.74	0.5458	
>500 cels/mm ³	10	11.90	9	9.89	0.95	0.33-2.77	0.9189	
Use of ART	(n = 240)							
Yes	67	55.83	73	60.83	1.00			
No	53	44.17	47	39.17	1.23	0.74-2.06	0.4323	
TB VARIABLES								
Place where initiated TB treatment	(n = 180)							
Outpatients	42	46.67	42	46.67	1.00			
Inpatients	48	53.33	48	53.33	1.00	0.56-1.80	1.0000	
Standard chest x-ray	(n = 220)							
Atypical	92	85.19	92	82.14	1.00			
Normal	1	0.93	3	2.68	0.33	0.02-2.66	0.3453	
Typical	15	13.89	17	15.18	0.88	0.41-1.87	0.7443	
Contact with person undergoing TT TB	(n = 239)							
Yes	81	68.64	84	69.42	1.00			
No	37	31.36	37	30.58	1.04	0.60-1.80	0.8966	

TB contact in the household	(n =75)							
Yes	15	40.54	10	26.32	1.00			
No	22	59.46	28	73.68	0.52	0.19-1.38	0.1940	
Previous treatment	(n =236)							
Yes	29	24.58	31	26.27	1.00			
No	89	75.42	87	73.73	1.09	0.61-1.97	0.7650	
Sputum smear	(n =225)							
Positive	29	26.13	39	34.21	1.00			
Negative	58	52.25	41	35.96	1.90	1.02-3.58	0.0438	
Not performed	24	21.62	34	29.82	0.95	0.47-1.93	0.8858	
Sputum Culture	(n =195)							
Positive	14	15.05	9	8.82	1.00			
Negative	27	29.03	18	17.65	0.96	0.34-2.68	0.9447	
Not performed	52	55.91	75	73.53	0.45	0.17-1.09	0.0815	
Weight loss	(n =221)							
No	30	26.55	47	43.52	1.00			
Yes	83	73.45	61	56.48	2.13	1.22-3.78	0.0086	
Anemia	(n =169)							
No	17	19.77	19	22.89	1.00			
Yes	69	80.23	64	77.11	1.20	0.58-2.54	0.6202	
Asthenia	(n =241)							
No	40	33.33	64	52.89	1.00			
Yes	80	66.67	57	47.11	2.25	1.34-3.80	0.0023	
Sweating	(n =233)							
No	56	47.46	70	60.87	1.00			
Yes	62	52.54	45	39.13	1.72	1.03-2.90	0.0406	
Production of Sputum	(n =242)							
Yes	74	61.67	77	63.11	1.00			
No	46	38.33	45	36.89	1.06	0.63-1.79	0.8161	
Dyspnea	(n =213)							
No	68	63.55	77	72.64	1.00			
Yes	39	36.45	29	27.36	1.52	0.85-2.74	0.1558	

BMI	(n = 211)							
≥ 18.5		75	72.12	77	71.96	1.00		
< 18.5		29	27.88	30	28.04	0.99	0.54-1.81	0.9803
Hemoptysis	(n = 230)							
No		104	88.89	102	90.27	1.00		
Yes		13	11.11	11	9.73	1.16	0.50-2.75	0.7330
Chest Pain	(n = 222)							
No		70	61.40	81	75.00	1.00		
Yes		44	38.60	27	25.00	1.89	1.07-3.38	0.0309
Constitutional Symptoms	(n = 242)							
None		13	10.83	26	21.31	1.00	-	
1*		23	19.17	37	30.33	1.24	0.54-2.94	0.6136
2**		40	33.33	36	29.51	2.22	1.01-5.07	0.0515
3***		44	36.67	23	18.85	3.83	1.69-9.04	0.0016

OR = Odds Ratio CI = Confidence Interval ART = Antiretroviral Therapy TB = Tuberculosis

TT TB = TB treatment

1* asthenia or weight loss or fever

2* (asthenia and weight loss) or (asthenia and fever) or (weight loss and fever)

3* asthenia and weight loss and fever

Two multivariate models were run, one introducing the variable asthenia and, the other, introducing the variable systemic symptoms. No statistically significant difference was observed between the two models ($p = 1$). Variables that remained in the first final model were: asthenia (OR: 1.93, 95%-CI: 1.05-3.59), chest pain (OR: 2.16, 95%-CI: 1.10-4.19), use of illicit drugs (OR: 2.79, 95%-CI: 1.47-5.43), sputum smear-negative (OR: 2.22, 95%-CI: 1.10-4.54). Variables in the second model are presented in Table 2.

Table 2 Results of the final multivariate model* of factors associated to a delay in initiating treatment for tuberculosis, including systemic symptoms in HIV -infected individuals.

Variables	OR _{adj}	95% - CI	p-value
Systemic Symptoms			
None	1.00	-	
1 symptom**	1.25	0.50 – 3.22	0.6330
2 symptoms***	1.56	0.63 – 3.94	0.3345
3 symptoms****	2.41	0.95 – 6.29	0.0679
Use of Drugs			
No	1.00	-	
Yes	2.56	1.35 – 4.95	0.0044

Chest Pain			
No	1.00	-	
Yes	2.14	1.13 – 4.16	0.0214
Sputum smear			
Positive	1.00	-	
Negative	2.23	1.11 – 4.57	0.0264
Not performed	1.28	0.57 – 2.87	0.5502

OR = Odds Ratio CI = Confidence Interval

*Model run with 204 observations

** asthenia or weight loss or fever, *** (asthenia and weight loss) or (asthenia and fever) or (weight loss and fever),

**** asthenia and weight loss and fever

There was no difference in time between the onset of cough and a new consultation according to the categories of the variables that remained in the final multivariate model (Table 3).

Table 3 Time to a new consultation after the onset of cough according to the variables that remained in the multivariate model

cough 1 st consultation (days)	N	Median	Mean	SD	p-value
Systemic Symptoms					
None	32	30	43,59	7,53	0,8264*
1* symptom	50	41	63,78	11,90	
2* symptoms	70	36	52,01	6,11	
3* symptoms	60	38	65,7	10,30	
Use of Illicit Drugs					
Yes	70	35	63,01	9,98	0,6670**
No	139	31	54,5	5,02	
Chest Pain					
Yes	64	57	60,88	6,97	0,2620**
No	128	34	56,19	6,31	
Sputum smear					
Positive	62	34	59,4	10,34	0,9822*
Negative	91	34	56,18	6,50	
Not performed	44	30	53,64	8,99	

* Kruskal-Wallis test

** Mann-Whitney

Discussion

In the present study, a median of 41 days was encountered between the onset of cough and the initiation of treatment for pulmonary TB in HIV-infected individuals. When this time interval was greater than the median it was assumed that a delay in initiating treatment had

Comparison of our results with those of others is not straightforward. There is no optimal cut-off point to define delay and the characteristics of the studied populations differ. Our figure (41 days) was higher than those found in studies conducted in a number of countries throughout Asia and Sub-Saharan Africa (ranging from 13-38 days) [8,14,16,17,24-28], where the median was also the criterion to define health service associated treatment delay, however it was lower than those obtained in Gambia [29]. In a systematic review, the mean delay related to health services in countries with low to moderate financial resources was 28.4 days [21]. There is no basis to judge which of these periods would be acceptable, since a few [17,27,29] of the studies evaluated the consequences of the delay on the outcome of TB treatment.

Differences in the population composition regarding the frequency of HIV-infected individuals is also one important factor that may affect comparability between studies. Finnie et al [22] reported that HIV and its relation with a delay in diagnosing and treating TB was assessed in only 20% of the studies selected for their systematic review. The frequency of HIV-infected individuals in several studies ranged from 16.4% to 67% [14-17], some of which were conducted in countries with a high prevalence of TB/HIV co-infection. Since different criteria were used to define treatment delay it was not possible to compare our findings with those of Kramer [12] and Hudson [8], who also focused their studies on HIV-infected patients.

Patients who participated in the present study had regular scheduled consultations before initiating treatment for TB at the two health centers, which are referral centers for treating HIV-infected individuals. It is possible that the differences found in relation to other studies conducted in places with a similar prevalence of TB/HIV co-infection are related to features of the health services and the definition for treatment delay.

The independent factors associated with a delay in the initiation of treatment were: the use of illicit drugs, chest pain, sputum smear-negative and the presence of at least two constitutional symptoms: fever, asthenia and weight loss. There is evidence that intravenous drug users living with HIV, tend to develop TB more than those living with HIV who are not drug users [30,31]. Nevertheless, drug use has been described as a factor associated with the delayed diagnosis of TB [32]. One explanation for this would be the suppression of the cough reflex as well as the patient's lack of awareness regarding the cough [31]. This same author suggests that the fear of stigma and the emergence of withdrawal symptoms as the patient comes off the drugs, plus the belief held by health professionals that drug users have poor adherence to long-term treatment, are factors that contribute to a delay in diagnosing TB [31]. It is the belief of this study that the introduction of educational programs for health teams would help to facilitate dialogue with these patients, and that close monitoring would contribute to reducing this delay.

Chest pain is one of the symptoms associated with TB in some studies [18,19,33], but no studies have been encountered with an association of diagnostic and treatment delay of TB related to health services. Ngadaya et al [19] identified that chest pain was associated with the delayed diagnosis of TB, in relation to the patient, since he/she does not attribute sufficient attention to the pain as being a symptom of TB. Chest pain can be attributed to several causes, such as diseases of the pleura, cardiovascular diseases and muscular pain. In a study conducted by our group to diagnose pulmonary TB in HIV-infected individuals with sputum smear negative, no association was revealed between the presence of chest pain and the diagnosis of TB (unpublished data). However, it is necessary to evaluate this information

with care, since paying insufficient attention this symptom, although it is correct (as it is associated with the diagnosis), it does not mean that health professionals should exclude the diagnosis of TB when pain is present. Nevertheless, we cannot rule out the possibility that an association between chest pain and delay in the initiation of treatment occurred only by chance.

There was an association of a cough with three constitutional symptoms (referred to in the present study as systemic symptoms) with the delayed initiation of treatment for TB in HIV-infected individuals. These symptoms may be connected to clinical features of other HIV-related illnesses, such as pneumocystis pneumonia or pulmonary fungal diseases, bringing about the need to carry out further investigations into patients, so as to perform a differential diagnosis. It should be noted that the time needed to perform additional tests can play an important role in delayed diagnosis and initiation of TB treatment [6].

Cain *et al.* [34] observed in a diagnostic investigation study that the combination of cough with other symptoms (fever or night sweats) increased the sensitivity for diagnosing TB, reaching 93%. However, specificity was low (36%), and thus, the proportion of false positives was high. It is possible that the explanation for findings of this study regarding the presence of constitutional symptoms also explain the findings of these authors. The present study considers that in order to reduce the delay in starting TB treatment in individuals living with HIV, patient surveillance needs to be constant, regardless of the number of potentially TB-associated symptoms, and should be conducted by all health professionals who provide care for HIV-infected patients. The implementation of more rapid diagnostic methods using genetic and semi-automated techniques could also have a positive impact on this problem.

One factor that may limit the interpretation of our findings with regard to clinical symptoms, is that patients in this study were asked about each symptom separately, using a standardized instrument. This fact may have generated a certain degree of disagreement between information obtained by the survey and those obtained by the physician and through medical records.

Sputum smear-negative was found to be associated with a delay in TB treatment, related to health services, both in this study and in a number of others [5,8,16,26,35].

This fact is of great significance since it is the most widely-used method for diagnosing TB. However, it may fail to detect about 50% of cases of patients with TB/HIV coinfection, due to, amongst other factors, paucibacillary sputum [36]. In the present study, sputum smear-negative was observed in 52% of patients with delayed initiation of treatment, and 22% of the

group did not perform a smear test. The CD4 t-cell count, the presence of opportunistic infections and use of ART potentially modify the course and the clinical and radiological features of pulmonary TB [10], and could be associated with diagnostic and treatment delay of TB. However, no association between these variables and the delayed initiation of treatment was encountered.

The radiological presentation of TB in HIV-infected individuals often progresses with diffuse pulmonary infiltrates or other atypical presentations of TB, a fact that causes the need for differential diagnosis with other respiratory diseases such as pneumocystis, unlike that encountered in immunocompetent patients with TB [37].

Although it has been reported that the low sensitivity of a chest X-ray may cause a delay in diagnosing TB in HIV-infected individuals [14], this was not confirmed by the present study.

The present study did not find an association between a delay in treatment for TB and some of the factors described in the literature, such as living in the interior of the state [38,39], the time taken to travel to a health center, as well as the distance between home and where the patient is attended [22]. It is probable that the findings of this study are due to the fact that all patients were already being attended by referral services, and also because in many cities in the state, local governments provide free transport for patients.

The characteristics of the health service where the study was conducted - with a multidisciplinary team to provide health care for HIV-infected patients (allowing diagnostic investigation of various HIV associated diseases, tuberculosis being one) and with smear and radiological examinations at the unit itself - suggest a potentially lower delay in diagnosing and treating tuberculosis. In Brazil, studies carried out in health services with lower complexity, in the cities of Recife [15], Victoria [27] and Rio de Janeiro [40] indicated among the factors associated with delay, the difficulty in the diagnostic suspicion [40], limited availability of diagnostic methods [27] and problems related to the internal organization of the health services [15]. *Storla et al* [20], in a systematic review on this subject, indicated that, regardless of HIV infection, repeated consultations at the same level of care may cause a delay in the diagnosis and treatment of TB.

The characteristics of the population and the complexity of the referral centers involved in this study, should approximate the time delay in the present study to those cited by other Brazilian and international studies. However, some considerations should be taken into account. With the advent of ART, the survival of HIV-infected individuals has increased [41], thus implying a more complex service for a longer period of time. It is possible that the large numbers of patients attended by these services could cause an overload of pent-up demand on diagnostic resources, besides the difficulty involved in rescheduling missed appointments. The reduced use of culture for diagnosing TB should also be considered, and the method used may cause a delay of up to eight weeks in delivering results. Moreover, the need to use more complex and costly diagnostic methods, especially when the sputum smear is negative, may imply a delay in the diagnosis of TB, as reported in a previous study [6].

The present study had the advantage of being developed at two referral centers in the state of Pernambuco, attending around 70% of all HIV-infected individuals in the state. One further advantage is the fact that treatment for TB in Brazil is conducted exclusively within the public health service. Drugs for HIV are also distributed throughout the state system. These facts reduce the risk of selection bias.

One limitation of this study is that the differences in the elapsed time between the onset of symptoms and the first consultation could possibly influence the delay time. However, the comparison made between the mean time from the onset of cough to a fresh consultation, according to the different categories of each variable that remained in the final model, showed no statistically significant difference, thus minimizing the possibility of this being an alternative explanation for the findings of this study.

Conclusion

Although many studies have addressed the issue of delay in initiating treatment for TB, very few have actually targeted HIV-infected individuals. Further studies are needed within this population, which address different cutoff points and assess the consequences of delayed diagnosis and treatment in the prognosis of TB/HIV. The present study emphasizes, by the nature of factors associated with delay, the difficulty in diagnosing TB within this specific population and points to the need for greater discussion on the role of asthenia and chest pain as factors that may be present in patients with pulmonary TB.

The value of sputum smear-negative for diagnosing these patients needs to be further discussed with the attending physicians, as well as evaluating the best approach to be adopted for drug users.

It is our belief that studies including qualitative methodology, which assess the most important criteria used by health professionals for initiating treatment for TB together with the establishment of quicker methods for diagnosing TB in public health services, such as genetic or semi-quantitative methods, especially in cases with negative sputum smear, may represent a great contribution to reducing this time period, with decreased morbidity and transmissibility.

Acknowledgements

We are grateful for the financial support of Ministerio da Saude do Brasil/Programa DST/AIDS/UNESCO (CSV 182/06 – Projeto “Estudo Clinico-Epidemiologico da Co-Infeccao HIV/Tuberculose em Recife”). The authors were partially supported by CNPq (Scholarship 308311/2009-4 to RAAX and Scholarship 301779/2009-0 to MFPMA and scholarship 310911/2009-5 to HRL).

Source of funding

This study received support from the Ministério da Saúde/Programa DST/AIDS/UNESCO (CSV 182/06 - Projeto "Estudo Clínico-Epidemiológico da Co- Infecção HIV/Tuberculose em Recife").

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests

Author's contribution

IC, MM, MFPMA, LVM, GTND, DBMF, HRL, LCR, RAAX made substantial contributions to the conception and design of the study. MM, LVM, DBMF, HRL supervised the study. RAAX, GTDN provided statistical support. IC, MM, MFPMA, LVM, GTND, DBMF, HRL, LCR, RAAX contributed to the writing of the manuscript. IC, RAAX, MFPMA, LCR critically revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript

References

1. : *WHO: Global Tuberculosis Control: report.*; 2011. <http://apps.who.int/ghodata/> Accessed in January 12/2012.
2. : *Brasil. Ministerio da Saude. Departamento de Vigilância Epidemiologica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose.*; Available at: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2ap_padrao_tb_20_10_11.pdf. Accessed in January 14/2012.
3. : *Pernambuco: Situação da tuberculose em Pernambuco de acordo com o Encerramento dos casos 2001-2011.* Pernambuco: SINAN/SES/DST-AIDS-PE; 2011.
4. Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P: **Diagnosis of smear negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource constrained settings: informing urgent policy changes.** *Lancet* 2007, **369**:2042–2049.
5. Whitehorn J, Ayles H, Godfrey-Fausset P: **Extra-pulmonary and smear negative forms of tuberculosis are associated with treatment delay and hospitalization.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2010, **14**:741–744.
6. Liam CK, Tang BG: **Delay in the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in patients attending a university teaching hospital.** *Int J Tuberc Lung Dis* 1997, **1**:326–332.
7. Madebo T, Lindtjorn B: **Delay in treatment of pulmonary tuberculosis: an analysis of symptom duration among Ethiopian patients.** *MedGenMed* 1999, **18**:E6.
8. Hudson CP, Wood R, Maartens G: **Diagnosing HIV-associated tuberculosis: reducing costs and diagnostic delay.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2000, **4**:240–245.
9. Geldmacher C, Ngwenyama N, Schuetz A, Petrovas C, Reither K, Heeregrave EJ, Casazza JP, Ambrozak DR, Louder M, Ampofo W, Pollakis G, Hill B, Sanga E, Saathoff E, Maboko L, Roederer M, Paxton WA, Hoelscher M, Koup RA: **Preferential infection and depletion of *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD4 T cells after HIV-1 infection.** *J Exp Med* 2010, **207**:2869–2881.
10. Walley J, Kunustor S, Evans M, Thoullass J, Katabira E, Muchuro S, Matovu A: **Validation in Uganda of the new WHO diagnostic algorithm for smear-negative pulmonary tuberculosis in HIV prevalent settings.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011, **57**:93–100.
11. Lawn SD, Griffin GE: **The irreversible cost of delayed diagnosis of tuberculosis in HIV-coinfected persons in sub-Saharan Africa.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2001, **5**:200–201.
12. Kramer F, Modilevsky T, Waliany AR, Leedom JM, Barnes PF: **Delayed diagnosis in patient with human immunodeficiency virus infection.** *Am J Med* 1990, **89**:451–456.
13. Rao VK, Iademarco EP, Fraser VJ, Kollef MH: **Delays in the suspicion and treatment of tuberculosis among hospitalized patients.** *Ann Intern Med* 1999, **130**:404–411.

14. Kiwuwa M, Charles K, Harriet MK: **Patient and health service delay in pulmonary tuberculosis patients attending a referral hospital: a cross-sectional study.** *BMC Public Health* 2005, **5**:122.
15. dos Santos MAPS, Albuquerque MFPM, Ximenes RAA, Lucena-Silva NLCL, Braga C, Campelo ARL, Dantas OMS, Montarroyos UR, Souza WV, Kawasaki AM, Rodrigues LC: **Risk factors for treatment delay in pulmonary tuberculosis in Recife, Brazil.** *BMC Public Health* 2005, **5**:25.
16. Lorent N, Mugwaneza P, Mugabekazi J, Gasana M, van Bastelaere S, Clerinx J, Van den Ende J: **Risk factors for delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis at a referral hospital in Rwanda.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2008, **12**:392–396.
17. Meintjies G, Schoeman H, Morroni C, Wilson D, Maartens G: **Patient and provider delay in tuberculosis suspect from communities with a high prevalence in South Africa: a cross-sectional study.** *BMC Infect Dis* 2008, **8**:72.
18. Mfinanga SG, Mutayoba BK, Kahwa A, Kimaro G, Mtandu R, Ngadaya E, Egwaga S, Kitua AY: **The magnitude and factors associated with delays in management of smear positive tuberculosis in Dar es Salaam, Tanzania.** *BMC Health Services Research* 2008, **8**:158.
19. Ngadaya ES, Mfinanga GS, Wandwalo ER, Morkve O: **Delay in tuberculosis case detection in Pwani region, Tanzania. A cross sectional study.** *BMC Health Services Research* 2009, **9**:196.
20. Storla DG, Yimer S, Bjune GA: **A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis.** *BMC Public Health* 2008, **8**:15.
21. Sreeramareddy CT, Panduru KV, Menten J, Van den Ende J: **Time delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature.** *BMC Infect Dis* 2009, **9**:91.
22. Finnie RKC, Khoza LB, van den Borne B, Mabunda T, Abotchie P, Mullen PD: **Factors associated with patient and health care system delay in diagnosis and treatment for TB in sub-Saharan African countries with high burdens of TB and HIV.** *Trop Med Inter Health* 2011, **16**:394–411.
23. BRASIL. Ministerio da Saude. Secretaria de Vigilancia a Saude. Programa Nacional de DST/AIDS: *critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças* Brasília, Ministerio da Saude: Ministerio da Saude, Secretaria de Vigilancia em Saude, Programa Nacional de DST e Aids; 2004.
24. Rojpibulstit M, Kanjanakiritamrong J, Chongsuvivatwong V: **Patient and health system delays in the diagnosis of tuberculosis in Southern Thailand after health care reform.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2006, **10**:422–8.
25. Yimer S, Bjune G, Alene G: **Diagnostic and treatment delay among pulmonary tuberculosis patients in Ethiopia: a cross sectional study.** *BMC Infect Dis* 2005, **5**:112.

26. Chiang CY, Chang CT, Chang RE, Li CT, Huang RM: **Patient and health system delays in the diagnosis and treatment of tuberculosis in Southern Taiwan.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2005, **9**:1006–1012.
27. Maciel ELN, Golub JE, Peres RL, Hadad DJ, Faver JL, Molino LP, Bae JW, Moreira CM, Vinhas SA, Palaci M, Dietze R, Detoni VdV: **Delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis at a primary health clinic in Vitoria, Brazil.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2010, **14**:1403–1410.
28. Ahmad RA, Mahendradhata Y, Utarini A, de Vias SJ: **Diagnostic delay amongst tuberculosis patients in Jogjakarta Province, Indonesia is related to quality of services in DOTS facilities.** *Trop Med Inter Health* 2011, **16**:412–423.
29. Lienhardt C, Rowley J, Manneh K, Lahai G, Needham D, Milligan P, McAdam KP: **Factors affecting time delay to treatment in a tuberculosis control programme in a sub-Saharan African country: the experience of The Gambia.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2001, **5**:233–239.
30. Moreno S, Jarrin I, Iribarren JA, Perez-Elias MJ, Viciano P, Parra-Ruiz J, Gomez Sirvent JL, Lopez-Aldeguer J, Gutierrez F, Blanco JR, Vidal F, Leal M, Rodriguez Arenas MA, Del Amo J, CoRIS MD: **Incidence and risk factors for tuberculosis in HIV-positive subjects by HAART status.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2008, **12**:1393–400.
31. Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS: **Tuberculosis and drug use: review and update.** *Clin Infect Dis* 2009, **48**:72–82.
32. Diez M, Bleda J, Alcaide J, Caloto T, Castells C, Cardenal JI, Dominguez A, Gayoso P, Gutierrez G, Huerta C, Lopez MJ, Moreno T, Munoz F, Navarro C, Pico M, Pozo F, Quiros JR, Robles F, Sanchez JM, Vanaclocha H, Veja T: **Determinants of patient delay among tuberculosis cases in Spain.** *Eur J Public Health* 2004, **14**:151–155.
33. Steen TW, Mazonde GN: **Pulmonary tuberculosis in Kweneng District, Botswana: delays in diagnosis in 212 smear-positive patients.** *Int J Tuberc Lung Dis* 1998, **2**:627–34.
34. Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, Monkongdee P, Tasaneeyapan T, Kanara N, Kimerling ME, Chheng P, Thai ME, Sar B, Phanuphak P, Teeratakulpisam N, Phanuphak N, Dunh NH, Quy HT, Thai LH, Varma JK: **An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV.** *N Eng J Med* 2010, **362**:706–716.
35. Farah MG, Rygh JH, Steen TW, Selmer R, Heldal E, Bjune G: **Patient and health care system delays in the start of tuberculosis treatment in Norway.** *BMC Infect Dis* 2006, **6**:33.
36. Shah S, Demissie M, Lambert L, Ahmed J, Leulseged S, Kebede T, Melaku Z, Mengistu Y, Lemma E, Wells CD, Wuhib T, Nelson LJ: **Intensified tuberculosis case finding among HIV-infected persons from a voluntary counseling and testing center in Addis Ababa, Ethiopia.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, **50**:537–545.
37. Bennett CL, Schwartz DN, Parada JP, Sipler AM, Chmiel JS, DeHovitz JA, Goetz MB, Weinstein Robert A: **Delays in tuberculosis isolation and suspicion among persons**

hospitalized with HIV -related pneumonia. *Chest* 2000, **117**:110–116.

38. Rajeswari R, Chandrasekaran V, Suhadev M, Sivasubramaniam S, Sudha G, Renu G: **Factors associated with patients and health system delays in the diagnosis of tuberculosis in South India.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2002, **6**:789–795.

39. Cambaris A, Yassin MA, Ramsay A, Squire SB, Arbide I, Cuevas LE: **Rural poverty and delayed presentation to tuberculosis services in Ethiopia.** *Trop Med Inter Health* 2005, **10**:330–335.

40. Machado ACFT, Steffen RE, Oxlade O, Menzies D, Kritski A, Trajman A: **Fatores associados ao atraso no diagnóstico da tuberculose pulmonar no estado de Rio de Janeiro.** *J Bras Pneumol* 2011, **37**:512–520.

41. Antiretroviral Therapy Cohort Collaborations: **Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high -income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies.** *Lancet* 2008, **372**:293–299.

APÊNDICE F – ARTIGO 2, VERSÃO EM LÍNGUA INGLESA

Validating a Scoring System for The Diagnosis of Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis in Adults Living with HIV

Isabella Coimbra,^{1*} Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque,² Magda Maruza,¹ Maria Cynthia Braga,² Líbia Vilela Moura,¹ Ulisses Montarroyos,¹ Demócrito de Barros Miranda-Filho,³ Heloísa Ramos Lacerda,¹ Laura Cunha Rodrigues,⁴ Ricardo Arraes de Alencar Ximenes¹

¹Programa de Pós-Graduação em medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

²Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, FIOCRUZ, Recife, Pernambuco, Brasil

³Departamento de Medicina Clínica, Universidade de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

⁴London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

*Corresponding author: Isabella Coimbra. E-mail: isabella.coimbra@uol.com.br

Address for correspondence: Rua Antonio Rabelo 245, Madelena, Recife, PE, Brasil. CEP 50610-110

Abstract

Background: the challenge of diagnosing smear-negative pulmonary TB in HIV-infected individuals justifies the use of instruments other than the smear test for diagnosing the disease. Considering the clinical-radiological similarities of TB amongst HIV-infected individuals and children, the proposal of this study was to assess the accuracy of a scoring system used to diagnose smear-negative pulmonary TB in children and adolescents, in HIV-infected individuals suspected of having smear-negative pulmonary TB.

Methods: a Phase III validation study aiming to assess the diagnostic accuracy of a scoring system for diagnosing smear-negative pulmonary TB in HIV-infected individuals. The study assessed the sensibility, specificity, the positive and negative likelihood ratios, and the positive and negative predictive values of the scoring system.

Results: From a cohort of 2.382 HIV-infected individuals, 1.276 were investigated and 128 were diagnosed with pulmonary TB. Variables associated to the diagnosis of TB were: coughing, weight loss, fever, malnutrition, chest X-ray, positive tuberculin test. Three versions of the scoring system were tested. The best diagnostic performance occurred with the scoring system with new scores, with sensitivity = 81.2% (74.5 – 88%), specificity = 78% (75.6 – 80.4%), LR + 3.7, LR- 0.24, PPV = 29.2% (24.5 – 33.9) and NPV = 97.4% (96.4 – 98.4%).

Conclusion: the proposed scoring system (with new scores) presented a good capacity for discriminating patients who did not have pulmonary TB, in the studied population. Further studies are necessary in order to validate it, thus permitting the assessment of its use in diagnosing smear-negative pulmonary TB in HIV-infected individuals.

Introduction

Tuberculosis (TB) is the most frequent cause of death in HIV-infected individuals (1), with particularly high mortality in smear-negative cases (2). Early diagnosis of smear-negative pulmonary TB in this group, if specific treatment is initiated quickly, has a favorable impact on mortality (3,4). However, this diagnosis remains a major challenge for public health (5).

Sputum smear microscopy (SSM) is still the main method used for diagnosing pulmonary TB, especially in countries with limited financial resources (6,7) although it fails to detect up to 50% of TB cases in HIV-infected individuals (5). Although this method presents good specificity, sensitivity is not high, especially in diagnosing paucibacillary or extra-pulmonary forms (8). These presentations are frequent (9) and have been on the increase in people with HIV (10). A negative smear may lead to a delay or even a lack of diagnosis (2,3) and sputum culture, the gold standard for diagnosing pulmonary TB, requires laboratory infrastructure, which is not always widely available in TB high-burden countries. Added to which, depending on the method used, results may take weeks to become available (8).

Pulmonary TB may appear with a post-primary or typical radiological pattern in the early stages of HIV infection or with an atypical or primary radiological pattern in more advanced stages of HIV infection (11,12). There is a similarity in the presentation of TB among children and adults with HIV infection, due to the fact that immunocompromised individuals present a disease profile of TB similar to that encountered in children (13). In children, sensitivity to sputum culture or gastric lavage is low, 30-40%, due to both technical difficulties and the pathogenesis of the disease in this age group. Generally, paucibacillary tuberculosis is more common in this age group (14,15), resulting in greater diagnostic difficulties.

Scoring systems constitute an alternative tool for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in situations where there is a negative smear test (16). The proposal of such systems is to quantify the probability of a particular event based on previously identified criteria (17).

Brazil has adopted a scoring system for the diagnosis of childhood/adolescent, smear-negative TB (18). It uses clinical and radiological features and tuberculin skin test reactivity, to which scores were assigned arbitrarily. This scoring system was validated for children aged

under 15 years, undergoing either outpatient (14,19,20) or inpatient (14,21) investigation. Because of the similarities in the clinical and radiological presentations of TB in children and many TB/HIV patients, the proposal of the present study was to assess, among TB suspects, the accuracy of this scoring system for the diagnosis smear-negative pulmonary TB in adults living with HIV, and also to assess the association between clinical, radiological and immunological factors described in the literature and the diagnosis of tuberculosis within this patient group.

Methods

Study Design

The present study was composed of four stages. The first corresponded to a Phase III validation study (22) of a scoring system for diagnosing pulmonary TB in adults living with HIV, with negative or unperformed smear tests (Adapted Scoring System).

In the second stage of the study, a case-control analysis was undertaken, in which cases were considered as those individuals with pulmonary TB, and non-cases (controls) were pulmonary TB suspects, but undiagnosed with TB. The association between pulmonary TB and different groups of variables potentially associated with disease was assessed. This step aimed to identify variables, which could be added to the scoring system.

In the third stage, the accuracy parameters for the model identified in the previous stage (Modified Scoring System) were calculated. The fourth stage proposed another scoring system (Scoring System with New Scores), based on the coefficients β of the final multivariate model (following the example of other authors (17,23,24) from the second stage, and the accuracy parameters were calculated.

Study Population

The study population was composed of individuals aged over 18 years, who were enrolled on a cohort of HIV-infected patients from July 2007 to December 2010 and who were pulmonary TB suspects. These individuals attended two referral centers for the treatment of HIV in the state of

Pernambuco, which together serve around 70% of all HIV cases in the state. Patients were monitored for a minimum period of six months.

Definition of Terms and Study Variables

Individuals were considered pulmonary TB suspects if they complained of a cough (with or without sputum production) for any length of time, and/or weight loss with a negative or unperformed smear test. The choice of these criteria was based on Cain *et al.* (2010) and Koole *et al.* (2011) and on WHO publication (2012) that suggest that cough alone for two weeks or more is an insensitive criterion for the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected individuals. Symptoms association is often necessary for this diagnosis in this group but the most appropriate combination is not known (WHO, 2012).

Individuals were considered pulmonary TB cases if (1) they presented a positive sputum smear for *M. tuberculosis* or (2) had been notified as having pulmonary TB to the Brazilian National System for Surveillance and Control of Diseases (SINAN) or to the Mortality Information System (SIM) during the 6-month period after the interview or even, (3) those individuals without bacteriological confirmation, with clinical-radiological improvement after treatment for TB was initiated by the attending physician, in a follow-up period of no less than 6 months.

The scoring system tested was that recommended by the Brazilian Ministry of Health for diagnosing childhood/adolescent TB (18), adapted for HIV-infected adults with suspected smear-negative pulmonary TB. The adapted criteria are presented in Figure 1.

Factors potentially associated with pulmonary TB and analyzed in the second, third and fourth stages will only be commented upon should they call for any further clarification. The radiological patterns were categorized as typical (cavitations or infiltrates in the upper lobes of the lungs), atypical (pleural effusion, hilar or mediastinal lymph nodes, diffuse or restricted infiltrates in the lower lobes) and scars (fibrosis in the summits and upper lobes of the lungs and calcified nodules).

Alcohol consumption was categorized into three groups: abstainer / light drinker (has never drunk or drinks two days per week, but not exceeding 10 drinks per month), moderate drinker / heavy (drinks at least 3-4 days per week, exceeding 5 drinks per day or undergoing treatment for alcoholism)

Smokers were categorized as: nonsmokers (those who have never smoked during their lifetime),

former smokers (those who stopped smoking at least six months prior to study entry) and smokers (those who were smokers at the time of enrollment or had stopped smoking less than six months prior to study entry).

The criteria used to define AIDS were those adopted by the Brazilian Ministry of Health (25).

The drug use variable was analyzed assessing each of the drugs independently (marijuana, cocaine, crack and glue).

Antiretroviral therapy (ART) was defined as the combination of three different antiretroviral drugs, regardless of the number of classes of drugs used. The tuberculin test (TT) was considered positive or reactive with a measurement of induration $\geq$ 5mm, according to the parameters defined for HIV-infected individuals (18).

The CD4 variable was categorized as $\geq$ 200 cells/mm³ and $<$ 200 cells/mm³, as a CD4 count $<$ 200 cells/mm³ reflects a greater immunological impairment and is associated with increased mortality in people living HIV (6,26).

Data Collection

Patients monitored by the two services were invited to participate in the cohort. They were interviewed by previously-trained health professionals, using standardized questionnaires, after signing the informed consent. Additional information was collected from medical records. Each patient was requested to undertake a chest X-ray, a blood count, a CD4 count and viral load determination, the tuberculin test, sputum microscopy and culture for mycobacteria, for those who had sputum production in accordance with Ministry of Health norms (18). Ministry of Health (Brazil) application and reading techniques were adopted for the tuberculin test. Radiologists from the above-mentioned hospitals produced the radiology reports, according to previously defined standards, with masking in relation to the clinical suspicion of pulmonary tuberculosis. Individuals suspected of having pulmonary TB were included in the study.

Statistical Analysis

To analyze the accuracy of the Adapted Score System (ASS) for the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected adults, a receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed and sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative (NPV) predictive values, positive (LR +) and negative (LR-) likelihood ratios, with their respective confidence intervals, were calculated .

For the second stage of the research, independent variables were grouped into blocks: biological variables (gender, age), clinical variables (fever, weight loss, coughing, sweating, asthenia, sputum production, hemoptysis, chest pain, peripheral lymphadenopathy, malnutrition (body mass index (BMI) <18 kg/m²), variables related to habits and lifestyle (smoking, drinking and illicit drug use) variables related to HIV (AIDS case, CD4 count, viral load, antiretroviral therapy (ART)); epidemiological variables (contact with TB, past TB), variables related to diagnostic methods for TB (radiologic pattern, which was defined as normal, typical or atypical and scar; tuberculin skin test presented as reactive or non-reactive); history of cancer and use of systemic corticosteroids.

The magnitude of the association of each variable of the study with the diagnosis of TB was measured by the odds ratio (OR) and their statistical significance was tested by the confidence interval (95%-CI) and *p*-value (chi-square test or maximum likelihood ratio). The significance level was set at *p* <0.05.

The multivariate logistic regression model was carried out in two steps. In the first, all variables that comprised the adapted scoring system (ASS) were introduced in the model, and those which showed a *p*-value <0.05 in the association with the outcome remained in the model. In the second step, HIV-related variables that showed a *p*-<0.25 in the univariate analysis were introduced into the model, and those with *p* <0.05 remained in the model.

In the third stage a score was given to the HIV-related variables that remained in the multivariate model, and the accuracy parameters of the Modified Scoring System (MSS) were calculated.

In the fourth stage, so as to create a scoring system with a new set of scores, the variables that remained in the final multivariate regression model were employed. By using the coefficient β derived from each independent variable of the model, a score was attributed to each variable,

which was the coefficient β of each variable multiplied by 10, in order to optimize the rounding off. The accuracy parameters of the Scoring System with New Scores (SSNS) were calculated.

Results

From a cohort of 2.382 HIV-infected individuals, 1.883 were considered pulmonary TB suspects in accordance with the criteria defined in the present study. Of these, 107 fulfilled the exclusion criteria (Figure 2). Of the remaining 1.276 individuals, 128 (10%) were diagnosed with the pulmonary form of tuberculosis (5 presented an association with the extra-pulmonary form, and 3 with the disseminated form of the disease), during the period of the study.

Of the total number of studied individuals, 747 (58.6%) were male and 201 (15.8%) were aged 30 years or less, 1.039 (81.5%) were aged between 30 and 59 years and 35 (2.7%) were 60 years or over. Coughing was reported by 975 (76.5%) and weight loss by 664 (53.1%). Among those who had undergone a chest X-ray ($n = 1043$, 82.6%), 186 presented a typical/atypical radiological pattern and 129 a scar pattern, and among those who did the TT ($n = 548$, 43%), 464 were non-reactive and 84 reactive. The majority of patients were taking ART ($n = 951$, 74.8%) and 282 (26.6%) had CD4 counts < 200 cells/mm³.

The assessment of the Adapted Score System for HIV-infected adults through the ROC curve indicated an area under the curve of 0.6960 (0.670 – 0.721) (Figure 3). An optimized diagnosis cutoff point ≥ 20 points was obtained (Table 1), with the following results: sensitivity = 60.9% (95%-CI 52.5% to 69.4%), specificity = 64.7% (95%-CI 61.9% to 67.5%), PPV = 16.1% (95%-CI 12.9% to 19.4%) and NPV = 93.7% (95%-CI 92% to 95.4%), positive LR = 1.73 (95%-CI 1,5 – 2,0) and negative LR = 0.60 (95%-CI 0,5 – 0,8).

The variables that presented a statistically significant association with the diagnosis of pulmonary TB in the univariate analysis were: - biological variables: male, - variables of habits and lifestyle: abstainer, - clinical variables: coughing, weight loss, presence of sputum with or without blood, weight loss, fever, sweating, asthenia, BMI < 18.5 kg/m², lymphadenopathy; - variables related to diagnostic methods for TB: typical, atypical or scar pattern chest X-ray, reactive tuberculin test; - HIV-related variables: the absence of ART, CD4 count < 200 cells/mm³. No association was obtained between cancer and use of systemic corticosteroids and the

condition of the TB cases. The variables that remained in the final multivariate model are shown in Table 2.

For the Modified Scoring System (MSS), the area under the curve was 0.743 (0.781 – 0.767) (Figure 3). The best cutoff point was ≥ 30 points (Table 1), with the following parameters: sensitivity= 66.4% (95%-CI 57.5 – 74.5), specificity = 75.7% (95%-CI 73.1- 78.1), PPV = 23.4% (95%-CI 9,1 – 28,0) and NPV = 95.3% (95%-CI 93.7 – 96.6), LR+ = 2.73 (95%-CI 2.4 – 3.1), LR- = 0.44 (95%-CI 0.3 – 0.6).

The assigned values in points, to each variable of the proposed scoring system, together with the respective coefficients β are detailed in Table 2. The area under the curve was for the Scoring System with the New Score (SSNS) was 0.8751 (0.8438 to 0.9063) (Figure 3). There was a better diagnostic performance for a cutoff value of 40 (Table 1), with a sensitivity of 81.2% (74.5 - 88%), specificity=78% (75.6 to 80.4%), PPV=29.2% (24.5 to 33.9) and NPV=97.4% (96.4 to 98.4%), LR + of 3.7 (95%-CI 3,4 – 4,0), LR- of 0.24 (95%-CI 0,2 – 0,4).

Discussion

The scoring system of the Brazilian Ministry of Health for the diagnosis of pulmonary TB in children and adolescents was adapted by the authors of the present study for HIV-infected adults (ASS), suspected of having smear-negative pulmonary TB, and when tested, presented, with a cutoff point of 20 points, a sensitivity of 60.9%, a specificity of 64.7%, LR+ of 1.7 and LR- of 0.6. The performance of the ASS in the study population was below that of the Ministry of Health scoring system in the population for which it was originally proposed. Studies that used this system for diagnosing TB in children and adolescents reported a sensitivity of 89 to 92% and a specificity of 70 to 86% with 30 points (19.14), in agreement with the results initially described in the assessment of the accuracy of the test (27).

In the univariate analysis, all the variables that make part of the ASS showed a statistically significant association with the diagnosis of TB. However, the contact with TB variable did not remain in the final multivariate model. This is probably due to the presence of other variables that were associated to contact with TB, but that have a closer association with the diagnosis. In the present study there was an association between the positive result of the

tuberculin test and the diagnosis of TB, although an association was also found between the unperformed tuberculin test and the diagnosis of TB. We have no explanation for this fact. It could be that the clinical features of these patients more suggestive of TB or that they had greater severity of the disease and the attending physician had initiated treatment much earlier. Although recommended by the Ministry of Health the tuberculin test is not routinely used in these settings.

The variables associated to the diagnosis of TB that remained in the final multivariate model had already been considered in the Ministry scoring system, except for the CD4 count < 200 cells/mm³. The proposition of CD4 count for the scoring system was because it is an important marker of immunosuppression in HIV-infected individuals (28) and the choice of the cutoff point (<200) was due to its association with the more severe immune impairment (6).

An increase of accuracy in the study population was observed with the inclusion of a CD4 count in the system (MSS), and an additional increase with the new proposed score (SSNS). Even with this increase, the probability of the disease in a positive individual was still low, around 29%. With regard to the absence of disease, there was a high probability of an absence of the disease (97.4%) in an individual with a negative result.

Other studies also used this scoring system as a diagnostic instrument for pulmonary TB in smear-negative TB suspects (7,16,23,24,29). Of these, some were retrospective (7,23,29), thus constituting a limitation of these studies. Unlike the present study, no other study assessed a population of exclusively HIV-infected individuals. The measurements of accuracy varied considerably amongst the studies: sensitivity 70 to 94%, specificity 42 to 94%, PPV 43 to 73%, NPV 93 to 98,7% in localities with different prevalences of TB. The LR was calculated in a limited number of studies, with reports of 3.85 for LR(+) and 0.36 for LR(-) in one study (24) and of 7.1 for LR+ and 0.2 for LR- in another (23). However, in the latter study, the difference in the frequency of tuberculin testing between cases and controls, a variable strongly associated to diagnosing TB, may have caused a selection bias and therefore, interfered with the accuracy found.

The proposed scoring system, with new scores (SSNS), presents an accuracy similar to those observed in other studies that have used the same measurements, with the exception of Kanaya (2001).

The literature describes other types of instruments for diagnosing smear-negative TB in HIV-infected individuals. The proposed diagnostic algorithm, updated by WHO (30), was recently assessed by several studies with different measures of accuracy: Koole (2011) (S=58.8%, S=79.4%, PPV=22.2%, NPV=95.1%), Wilson (2011) (S= 80%, S=44%, PPV=34%, NPV=86% LR+ 1.43 and LR- 0.46), and Walley (2011) (S= 96%, S= 98%, PPV = 93% and NPV=99%). This latter study with a better accuracy, notes however that only 13% of the studied population completed all the elements of the algorithm, which is one important limitation of the test. In other studies, algorithms or a combination of clinical features, supplemented with chest X-rays and a CD4 count were proposed (5,32,33), the results of which varied from the absence of an association with the diagnosis of TB (33) to the observation of a great variation in the measurements of sensitivity (64.5 – 93%) specificity (35 - 64%), PPV (9.9 – 24%), but not in the NPV (95 – 97%)(5,32). Only one study included the LR calculations, with an interval of 1.44-1.76 for the LR+ and of 0.18-0.27 for the LR- (32). Getahun (2011), in a meta-analysis investigating TB in HIV-infected individuals, with no discrimination of the smear, proposed an investigation system with the presence of any 1 of 4 specific clinical criteria for investigating TB with Se=78.9%, Sp=49.6%, NPV=95.3% for the combination. With the exception of Walley (2011), the above-cited studies presented a diagnostic accuracy similar to that observed in the present study, in relation to the presented measurements of accuracy.

The studies mentioned above indicate a great variation in the accuracy measurements indicating that the diagnosis of smear-negative pulmonary TB in HIV-infected individuals remains an enormous diagnostic challenge, especially when diagnostic resources are very limited.

The present study has a number of limitations. One of them is how to define a case of TB, without bacteriological confirmation in most cases, using clinical and radiological improvement criteria after initiating treatment for TB. In validation studies, the gold standard selection is based on the best diagnostic method available, to confirm the diagnosis of the disease under study (34). Furthermore, this criteria was also used in other studies that applied the SS (19,20) as well as in studies with other scoring systems (29). The difficulty of obtaining material for bacteriological confirmation, the delay in culture results becoming available and the impossibility of adopting more expensive, complex diagnostic methods justify the use of a good therapeutic response as criteria for defining TB. One further limitation is related to the fact that

the results encountered in the present study are only valid for the population studied, thus rendering it necessary for the SSNS to be applied in other populations composed of HIV-infected individuals, in order to be validated.

Nevertheless, this study has some methodological strengths. This was a prospective study, thus minimizing information bias. Study participants were both outpatients and inpatients, therefore avoiding the selection of individuals with a given potential of severity. All patients were followed up for a minimum period of six months after beginning the study, in order to reduce the misclassification of cases and non-cases of TB. All subjects were HIV-positive, a fact not observed in other studies involving scoring systems.

Conclusion

The accuracy of the Ministry of Health scoring system (ASS) when used for diagnosing smear-negative TB in HIV-infected individuals limits its use in clinical practice. In the studied population, the new scoring system presented a similar accuracy to other instruments tested, and a good capacity to discriminate patients without pulmonary TB. New studies should apply this new scoring system in order to validate it, thus assessing its use in diagnosing pulmonary smear-negative TB in people with HIV.

Acknowledgements

We are grateful for the financial support of Ministério da Saúde do Brasil/Programa DST/AIDS/UNESCO (Projeto CSV 182/06) and of Ministério da Ciência e Tecnologia-CNPq/MS-SCTIE-DECIT (Processo nº 10567/2006-0). The authors were partially supported by CNPq (Scholarship 308311/2009-4 to R.A.A.X and Scholarship 301779/2009-0 para M.F.P.M.A and Scholarship 310911/2009-5 para H.R.L).

References

1. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med* 2011, 8(1): e1000391.
2. Walley J, Kunustor S, Evans M, Thoullass J, Katabira E, Muchuro S, Matovu A. Validation in Uganda of the new WHO diagnostic algorithm for smear-negative pulmonary tuberculosis in HIV prevalent settings. *J Acquir Immune Defic Syndr*.2011;57:93-100.
3. Wilson D, Nachega J, Morroni C et al. Diagnosing smear-negative tuberculosis using case definitions and treatment response in HIV-infected adults. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:31-38
4. Siddiqi K, Walley J, Khan MA et al. Clinical guidelines to diagnose smear-negative pulmonary tuberculosis in Pakistan, a country with low HIV prevalence. *Trop Med Intl Health*. 2006;2:323-331.
5. Shah S, Demissie M, Lambert L, et al. Intensified tuberculosis case finding among HIV-infected persons from a voluntary counseling and testing center in Adis Ababa, Ethiopia. *J Acquir Immune Defic Syndr*.2009;50:537-545.
6. Harries AD, Banda HT, Boeree MJ et al. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2:999-1004.
7. Alavi-Naini R, Cuevas LE, Squire B et al. Clinical and laboratory diagnosis of the patients with sputum smear-negative pulmonary tuberculosis.*Arch Iran Med*. 2012;15:22-26.
8. World Health Organization. Global Tuberculosis Control: WHO Report. Geneva, Switzerland; 2011. <http://apps.who.int/ghodata/>. Accessed January 12,2012
9. Monkongdee P, McCarthy KD, Cain KP et al. Yield of acid-fast smear and mycobacterial culture for tuberculosis diagnosis in people with human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:903-908.
10. Koole O, Thai S, Khun KE et al. HIV-positive adults. *PLoS ONE*;6:e18502. doi:10.1371/journal.pone.001852

11. Raviglione MC, Narain JP, Kochi A. HIV-associated tuberculosis in developing countries: clinical features, diagnosis, and treatment. *Bull World Health Organ.* 1992;70:515-526.
12. Sharma SK, Mohan A, Kadiravan T. HIV-TB co-infection: Epidemiology, diagnosis & management. *Indian J Med Res.* 2005;121:550-567.
13. Marais BJ, Gupta A, Starke JR et al. Tuberculosis in woman and children. *Lancet.* 2010;375:2057-2059.
14. Maciel ELN, Dietze R, Silva RECF et al. Avaliação do sistema de pontos para o diagnóstico da tuberculose na infância preconizado pelo Ministério da Saúde, Brasil. *Cad Saúde Publica.* 2008;24:402-408.
15. Viani RM, Lopez G, Chacón-Cruz E, et al. Poor outcome is associated with delayed tuberculosis diagnosis in HIV-infected children in Baja Califórnia, México. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12:411-416.
16. Siddiqi K, Lambert ML, Walley, J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:288-296.
17. Solari L, Acuna-Villaorduna C, Soto A et al. A clinical prediction rule for pulmonary tuberculosis in emergency departments. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12:619-624.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica, Brasília, 2002.
19. Sant'anna CS, Santos MARC, Franco, R. Diagnosis of pulmonary tuberculosis by score system in children and adolescents: a Trial in a reference center in Bahia, Brazil. *BJID.* 2004;8:305-310.
20. Pedrozo C, Sant'Anna C, March MF, Lucena S. Clinical scoring system for paediatric tuberculosis in HIV-infected and non-infected children in Rio de Janeiro. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009; 13:413-415.
21. Sant'Anna CS, Orfalais CTS, March MFP et al. Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:463-465

22. Sackett DL, Haynes RB. Evidence base of clinical diagnosis: The architecture of diagnostic research. *BMJ*.2002;324:539-541.
23. Kanaya AM, Glidden DV, Chambers HF. Identifying pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear results. *CHEST*.2001;120:349-355.
24. Soto A, Solari L, Agapito H et al. Development of a clinical scoring system for the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *The Brazilian Journal of Infectious Disease*. 2008;12:128-132
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids: critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Brasília, Ministério da Saúde; 2003.
26. Maruza M, Coimbra I, Albuquerque MFPM et al. Risk factors for default from tuberculosis treatment in HIV-infected individuals in the State of Pernambuco, Brazil: a prospective-cohort study.*BMC Infectious Diseases*. 2011;11:351 doi:10.1186/1471-2334-11-351
27. Sant'anna CS, Orfalais CTS, March MDFBP. A retrospective evaluation of a score system adopted by the Ministry of Health, Brazil in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in childhood: a case control study. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*. 2003;45:103-105.
28. Aaron L, Saadoun D, Calatroni I et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:388-398.
29. Tessema TA, Bjune G, Assefa G et al. An evaluation of the diagnostic value of clinical and radiological manifestations in patients attending the Addis Ababa tuberculosis centre. *Scand J Infect Dis*. 2001;33:355-361.
30. World Health Organization. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Geneva.Switzerland: World Health Organization; 2007.
31. Wilson D, Mbhele L, Badri M et al. Evaluation of the World Health Organization algorithm for the diagnosis of HIV-associated sputum smear-negative tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15:919-924.

32. Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Eng J Med*. 2010;362:706-716.
33. Davis JL, Worodria W, Kitembo H et al. Clinical and radiographic factors do not accurately diagnose smear-negative tuberculosis in HIV-infected inpatients in Uganda: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2010;5:e9859. Doi:10.1271/journal.pone.0009859.
34. Knottnerus JA, van Weel C, Muris JWM. Evidence base clinical diagnosis: evaluation of diagnostic procedures. *BMJ*. 2002;477-480.

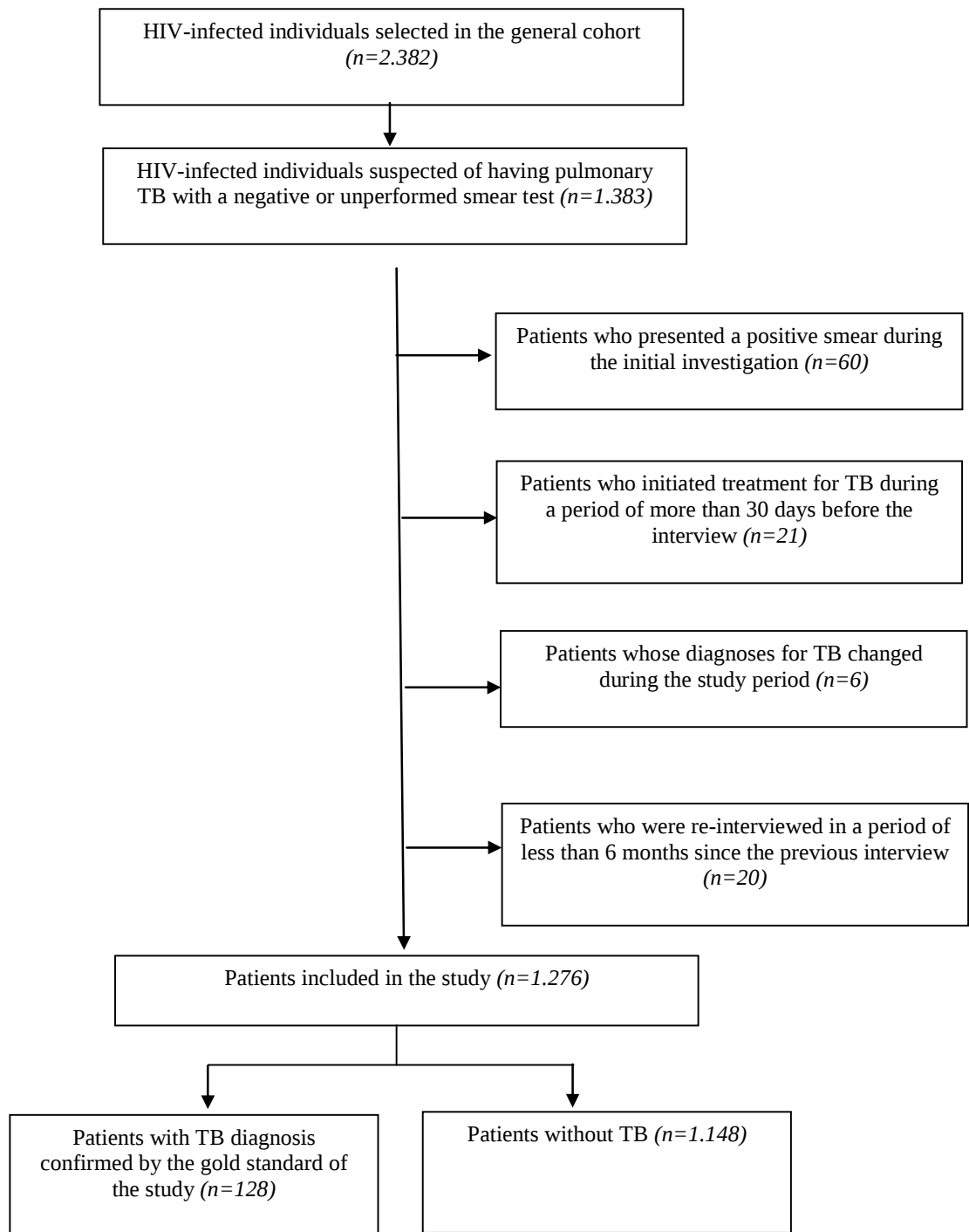


Figure 2 – Algorithm of the selection of the study population to assess the accuracy of the scoring system in diagnosing smear-negative pulmonary TB in adults living with HIV in the state of Pernambuco, 2007-2010.

DIAGNOSIS OF SMEAR-NEGATIVE PULMONARY TB IN CHILDREN AND ADOLESCENTS ADAPTED*				
Clinical-radiological state		Contact with person undergoing treatment for TB	Result of Tuberculin Test	Nutritional State BMI (body mass index)
Cough, sputum production, asthenia, weight loss, night sweats (15 points)	Chest X-ray with radiological pattern: hilar or mediastinal adenopathy, miliary infiltrate patterns, condensation or infiltrates, localized or diffuse, with or without excavation	Near, during the last two years (add 10 points)	Reactor < 5 mm = 0 points Non-reactor >5 mm = 5 points	BMI < 18,5Kg/m2 (Malnourished) (5 points)
Assintomático (0 points)				
	Normal chest X-ray (subtract 5 points)			BMI ≥ 18,5 kg/m2 (not malnourished) (0 points)

Figure 1. *scoring system for diagnosing smear-negative pulmonary TB HIV-infected adults, adapted from the scoring system to diagnose smear-negative pulmonary TB in children and adolescent. Source: *Ministério da Saúde. Tuberculose. Guia de Vigilância Epidemiológica, 2002*

Table 1. Values of sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratios for ASS, MSS and SSNS according to the cutoff points (with the optimized cut-off point marked), for adults living with HIV and suspected of having smear-negative pulmonary TB, in Pernambuco, 2007 – 2010.

Number of points	Sensitivity	Specificity	Likelihood Ratio	
			Positive	Negative
Adapted Scoring System (ASS)				
≥ - 5	100%	0%	1.000	-
≥ 0	96.09%	10.5%	1.074	0.370
≥ 5	92.97%	15.34%	1.098	0.458
≥ 10	92.97%	19.35%	1.153	0.363
≥ 15	79.69%	48.56%	1.549	0.418
≥ 20	60.94%	64.69%	1.726	0.604
≥ 25	53.13%	77.24%	2.335	0.607
≥ 30	48.44%	82.82%	2.820	0.622
≥ 35	24.22%	92.94%	3.429	0.815
≥ 40	11.72%	95.82%	2.800	0.921
≥ 45	3.13%	99.13%	3.584	0.977
≥ 50	0%	100%	-	1.000
Modified Scoring System (MSS)				
≥ -5	100%	0%	1.000	-
≥ 0	96.09%	9.85%	1.066	0.396
≥ 5	93.75%	14.30%	1.094	0.437
≥ 10	93.75%	17.96%	1.143	0.348
≥ 15	86.72%	42.81%	1.516	0.310
≥ 20	76.56%	55.54%	1.722	0.422
≥ 25	72.66%	66.61%	2.176	0.410
≥ 30	66.41%	75.68%	2.730	0.444
≥ 35	42.19%	87.62%	3.408	0.660
≥ 40	31.25%	91.98%	3.896	0.747
≥ 45	19.53%	96.34%	5.334	0.835
≥ 50	10.16%	98.95%	9.708	0.908
≥ 55	4.69%	99.30%	6.721	0.960
≥ 60	3.13%	99.83%	17.922	0.970
≥ 60	0%	100%	-	1.000
Scoring System with New Scores (SSNS)				
≥ 0	100%	0%	1.000	-
≥ 5	100%	0%	1.000	0.000
≥ 10	100%	0.09%	1.001	0.000
≥ 15	99.22%	17.35%	1.200	0.045
≥ 20	99.22%	17.70%	1.205	0.044
≥ 25	97.66%	32.35%	1.443	0.072
≥ 30	94.53%	55.01%	2.101	0.099
≥ 35	87.50%	71.40%	3.060	0.175
≥ 40	81.25%	78.03%	3.698	0.240
≥ 45	67.97%	85.44%	4.668	0.375
≥ 50	60.16%	90.50%	6.330	0.440
≥ 55	50.78%	95.03%	10.219	0.518
≥ 60	37.50%	97.73%	16.543	0.639
≥ 65	23.44%	98.95%	22.402	0.774
≥ 70	14.06%	99.48%	26.883	0.864
≥ 75	5.47%	99.91%	62.729	0.946
≥ 80	3.91%	100%	44.806	0.962
> 80	0%	100%	-	1.000

ASS =scoring system adapted for adults living with HIV suspected of having smear-negative pulmonary TB MSS = scoring system modified for adults living with HIV suspected of having smear-negative pulmonary TB SSNS = scoring system with new scores for adults living with HIV suspected of having smear-negative pulmonary TB

Table 2. Multivariate analysis of the factors associated to the diagnosis of pulmonary TB, and the scoring for each variable, in adults living with HIV suspected of having smear-negative pulmonary TB, in Pernambuco, 2007 – 2010.

Variables	OR (95%-CI)	p-value	β	New score*
Clinical Symptoms				
Cough**				
No	1.0	-		0 points
Yes	3.96 (1.95 – 8.05)	0.000	1.38	14 points
Weight loss				
No	1.0	-		0 points
Yes	2.44 (1.43 – 4.15)	0.001	0.89	9 points
Fever				
No	1.0	-		0 points
Yes	1.99 (1.22 – 3.23)	0.005	0.69	7 points
Malnutrition				
No	1.0	-		0 points
Yes	2.62 (1.51 – 4.54)	0.001	0.96	10 points
Related to diagnostic methods for TB				
Radiological pattern				
Normal	1.0	-	-	0 points
Typical/Atypical	9.14 (5.33 – 15.7)	0.000	2.21	22 points
Scar	2.81 (1.32 – 5.96)	0.007	1.03	10 points
No X-ray	0.93 (0.43 – 2.01)	0.851	-	
Tuberculin test				
Non-reactor	1.0	-	-	0 points
Reactor	4.03 (1.63 – 9.98)	0.003	1.39	14 points
Not undertaken	2.64 (1.49 – 4.70)	0.001	0.97	10 points
Related to HIV				
CD4 T cell count				

≥ 200	1.0	-	-	
< 200	3.19 (1.82 – 5.57)	0.000 [†]	1.16	12 points

*To optimize the rounding off of the score, the regression scores were multiplied by 10

**For adults living with HIV suspected of having smear-negative pulmonary TB, whose criteria on entering the study was weight loss.

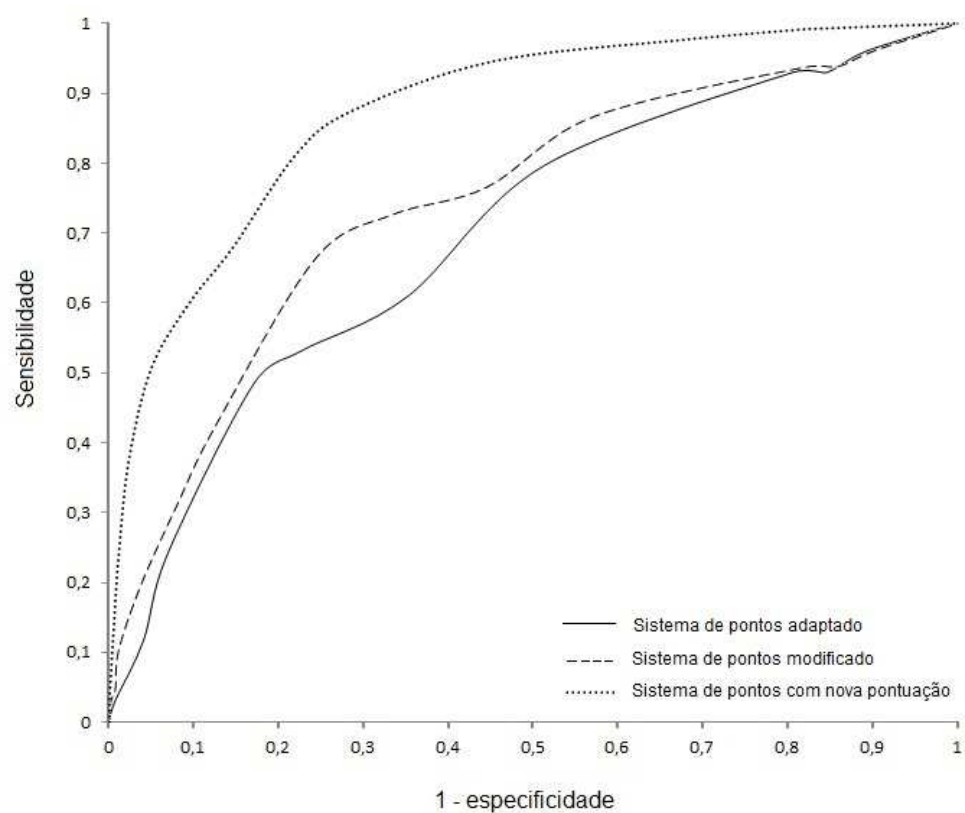


Figure 3. Comparison of ROC curves for the Adapted Scoring System, Modified Scoring System and Scoring System with New Scores for the diagnosis of smear-negative pulmonary TB in adults living with HIV.

Table 2. Multivariate analysis of the factors associated to the diagnosis of pulmonary TB, and the scoring for each variable, in adults living with HIV suspected of having smear-negative pulmonary TB, in Pernambuco, 2007 – 2010.

Variables	OR (95%-CI)	<i>p</i> -value	β	New score*
Clinical Symptoms				
Cough**				
No	1.0	-		0 points
Yes	3.96 (1.95 – 8.05)	0.000	1.38	14 points
Weight loss				
No	1.0	-		0 points
Yes	2.44 (1.43 – 4.15)	0.001	0.89	9 points
Fever				
No	1.0	-		0 points
Yes	1.99 (1.22 – 3.23)	0.005	0.69	7 points
Malnutrition				
No	1.0	-		0 points
Yes	2.62 (1.51 – 4.54)	0.001	0.96	10 points
Related to diagnostic methods for TB				
Radiological pattern				
Normal	1.0	-	-	0 points
Typical/Atypical	9.14 (5.33 – 15.7)	0.000	2.21	22 points
Scar	2.81 (1.32 – 5.96)	0.007	1.03	10 points
No X-ray	0.93 (0.43 – 2.01)	0.851	-	
Tuberculin test				
Non-reactor	1.0	-	-	0 points
Reactor	4.03 (1.63 – 9.98)	0.003	1.39	14 points
Not undertaken	2.64 (1.49 – 4.70)	0.001	0.97	10 points
Related to HIV				

CD4 T cell count

≥ 200	1.0	-	-	
< 200	3.19 (1.82 – 5.57)	0.000 [†]	1.16	12 points

[†]To optimize the rounding off of the score, the regression scores were multiplied by 10

^{**}For adults living with HIV suspected of having smear-negative pulmonary TB, whose criteria on entering the study was weight loss.

ANEXOS

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 234/2005-CEP/CCS

Recife, 14 de setembro de 2005.

Registro do SISNEP FR – 067159

CAAE – 0004.1.172.106-05

Registro CEP/CCS/UFPE N.º 254/05

Título: "Estudo clínico epidemiológico da co-infecção HIV/Tuberculose em Recife."

Senhora Pesquisadora:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco CEP/CCS/UFPE registrou e analisou, de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 14 de setembro de 2005.

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar um relatório ao final pesquisa.

Atenciosamente,

Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto

Coordenador do CEP/CCS/UFPE

José Angelo Rizzo
Vice-Coordenador do CEP/CCS/UFPE

A

Prof.ª Maria de Fátima P. Militão de Albuquerque
Dep. de Medicina Clínica – CCS /UFPE.

Av. Prof. Moraes Rego, s/n Cid. Universitária, 50670-901. Recife - PE, Tel/fax: 81 3271 8588; cepccs@npd.ufpe.br

ANEXO B – SISTEMA DE PONTOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA O DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM BACILOSCOPIA NEGATIVA

DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES NEGATIVOS À BACILOSCOPIA

Quadro clínico-radiológico		contato com adulto tuberculoso	Teste tuberculínico e vacinação BCG-ID*	Estado Nutricional
Febre ou sintomas como tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento e sudorese > 2 semanas (adicionar 15 pontos)	Adenomegalia ou padrão miliar. Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado > 2 semanas. Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado > 2 semanas evoluindo com piora ou sem melhora com antibióticos comuns (adicionar 15 pontos)	Próximo, nos últimos dois anos (adicionar 10 pontos)	Vacinação há mais de 2 anos: < 5mm – 0 ponto 5mm a 9mm – 5 pontos 10mm a 14mm – 10 pontos 15mm ou mais – 15 pontos	Desnutrição grave ou peso abaixo de percentil 10 (SISVAN**) (adicionar 5 pontos)
Assintomático ou com sintomas < 2 semanas (0 ponto)	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo < 2 semanas (adicionar 5 pontos)		Vacinados há menos de 2 anos: < 10mm – 0 ponto 10mm a 14mm – 5 pontos 15mm ou mais – 15 pontos	Peso igual ou acima do percentil 10 (SISVAN) (0 ponto)
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antimicrobianos (subtrair 10 pontos)	Radiografia normal (subtrair 5 pontos)		Não vacinados: < 5mm – 0 ponto 5mm a 9mm – 5 pontos 10mm ou mais – 15 pontos	
*Não se aplica a revacinados de BCG-ID; **SISVAN - Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (MS/1997). Interpretação : maior ou igual a 40 pontos: diagnóstico provável 30 a 35 pontos: diagnóstico possível Igual ou inferior a 25 pontos: diagnóstico pouco provável				

Fonte: Ministério da Saúde. Tuberculose. Guia de Vigilância Epidemiológica, 2002