



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DOUTORADO EM MEDICINA TROPICAL**

MAGDA MARUZA MELO DE BARROS OLIVEIRA

**TUBERCULOSE EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV EM
PERNAMBUCO**

**Recife
2011**

MAGDA MARUZA MELO DE BARROS OLIVEIRA

**TUBERCULOSE EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV EM
PERNAMBUCO**

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

Área de Concentração: Doenças Infecciosas

ORIENTADORES

Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Profª Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Recife/PE
2011

Oliveira, Magda Maruza Melo de Barros
Tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV
em Pernambuco / Magda Maruza Melo de Barros
Oliveira. – Recife: O Autor, 2011.
109 folhas: il., fig.,; 30 cm.

Orientador: Ricardo Arraes de Alencar Ximenes.
Tese (doutorado) – Universidade Federal de
Pernambuco. CCS. Medicina Tropical, 2011.

Inclui bibliografia, anexos e apêndices.

1. HIV. 2. Tuberculose. 3. Terapia
antirretroviral. 4. Abandono. 5. Sobrevida. I.
Ximenes, Ricardo Arraes de Alencar. II. Título.

616.97 CDD (20.ed.) CS2011-079 UFPE



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

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DA DOUTORANDA

MAGDA MARUZA MELO DE BARROS OLIVEIRA

No dia 25 de fevereiro de 2011, às 09h00, no Auditório do Depto. de Enfermagem do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CCS/UFPE), os Membros Doutores: a Prof^ª. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo (Presidente da Banca - UFPE), o Prof. Dr. Antônio Roberto Leite Campêlo (UFPE), a Prof^ª. Dra. Maria Cynthia Braga (CPqAM), a Prof^ª. Dra. Ana Maria de Brito (CPqAM) e a Prof^ª. Dra. Margareth Maria Pretti Dalcolmo (CRPHF), componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, arguíram a doutoranda MAGDA MARUZA MELO DE BARROS OLIVEIRA sobre a sua Tese intitulada “TUBERCULOSE EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV EM PERNAMBUCO”, a qual foi orientada pelo Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes. Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da doutoranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Prof^ª. Dr^ª. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Aprovada

Prof. Dr. Antônio Roberto Leite Campêlo

APROVADO

Prof^ª. Dra. Maria Cynthia Braga

APROVADA

Prof^ª. Dr^ª. Ana Maria de Brito

APROVADA

Prof^ª. Dra. Margareth Maria Pretti Dalcolmo

APROVADA

Heloísa Ramos Lacerda de Melo
Prof^ª. Dr^ª. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Antônio Roberto Leite Campêlo
Prof. Dr. Antônio Roberto Leite Campêlo

Maria Cynthia Braga
Prof^ª. Dra. Maria Cynthia Braga

Ana Maria de Brito
Prof^ª. Dr^ª. Ana Maria de Brito

Margareth Maria Pretti Dalcolmo
Prof^ª. Dra. Margareth Maria Pretti Dalcolmo

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

José Thadeu Pinheiro

**COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA TROPICAL**

Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

VICE-COORDENADORA

Heloísa Ramos Lacerda de Melo

DOCENTES PERMANENTES

Ana Lúcia Coutinho Domingues
Célia Maria Machado Barbosa de Castro
Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto
Fábio André dos Santos Brayner
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

Maria Amélia Vieira Maciel
Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque
Maria do Amparo Andrade

A minha família, o bem mais precioso que
tenho

AGRADECIMENTOS

Em uma manhã ensolarada
Fui buscar inspiração
Para agradecer a todos
Que me ajudaram na missão
De terminar um doutorado
Uma grande realização

Para cumprir esta tarefa
Procurei ter atenção
Para não esquecer ninguém
Não pensem que é fácil não
Mas se isso acontecer
Não achem que é ingratidão

Agradeço ao meu Bom Deus
O Senhor da Criação
E a toda corte do céu
Por me dar sua proteção
Por ter uma família linda
É infinita a gratidão

Ao Dr. Ricardo Ximenes
Meu caríssimo orientador
Um pesquisador de respeito
Um homem de grande valor
Meus sinceros agradecimentos
Ao meu ilustre professor

A Dra. Fátima Militão
Minha querida co-orientadora
Uma mulher extraordinária
Uma grande pesquisadora
A minha sincera gratidão
Minha nobre professora

Ao meu pai Severino
De quem herdei a aparência
E a minha mãe Tereza
De quem herdei a paciência
Devo tudo a vocês
A começar pela existência

Ao meu marido Maurício
Que sempre me apoiou
A um grande companheiro
Que sempre me incentivou
Com todo amor lhe digo
Você faz parte do que sou

Às minhas filhas amadas
Mirella, Marília e Mariana
A quem eu chamo animada
De Lela, Lila e Nana
São três meninas preciosas
Minhas três pontas de rama

Às minhas duas irmãs
Morgana e Soledade
Que sempre me fortaleceram
Com sua solidariedade
Cedo aprendemos na vida
A vencer dificuldade

Obrigada Miriam Silveira
Diretora do "meu" Hospital
Não teria feito nada
Se não tivesse o seu aval
Com você divido os louros
Você é muito especial

Dr. Fernando Queiroga
Chefe do "meu" Pavilhão
Obrigada por seu apoio
Agradeço-lhe a compreensão
O senhor foi importante
Em cada fase dessa missão

A Rosângela Duarte Coelho
Coordenadora da Pós-Graduação
A Heloísa Ramos de Melo
Na vice-coordenação
Meus sinceros agradecimentos
Por toda dedicação

A Isabella Coimbra
Minha amiga sem condição
Que também divide comigo
A estrada da Pós-Graduação
Quero que você saiba
De toda minha gratidão

A Líbia Vilela Moura
Acho que chegou o dia
De virarmos mais uma página
O momento é de alegria
Vamos defender nossas teses
E teremos saudades um dia

A querida Norma Lucena
Registro minha gratidão
Por ter me incentivado
A fazer Pós- Graduação
E ter sugerido um tema
Que me serviu de inspiração

A querida Adriana Paula
Uma grande companheira
Sempre pronta e disposta
Uma mulher trabalhadeira
Coordenar pesquisa de campo
Nãoensem que é brincadeira

Obrigada George e Ulisses
Por toda contribuição
Dois craques da estatística
Sempre estendendo a mão
Trabalhar com banco de dados
Não é para todo mundo não

Aos amigos do Carlos Chagas
Pavilhão onde trabalho
Que fica no Oswaldo Cruz
No Bairro de Santo Amaro
Serei sempre grata a vocês
Obrigada pelo amparo

A todos do Correia Picanço
Obrigada pela cooperação
Sempre contei com vocês
Sem nenhuma condição
Vamos continuar lutando
É essa a nossa missão

A todos os funcionários
Da nossa Pós-Graduação
A Walter Leite Galdino
Em especial atenção
Não esquecendo Jupira
Alice e todo o batalhão

A todos do GRUPO AIDSPE
Sem nenhuma exceção
Pois estivemos sempre juntos
Cumprindo a nossa missão
De levar adiante as pesquisas
Da nossa Pós-Graduação

A Ronalda, Karita e Perla
Erivelton e Neide também
Renata Rosal e Karina
Todos trabalharam bem
Dando suporte a pesquisa
Nós ainda vamos além

A todos os pacientes
De quem devemos cuidar
Os meus agradecimentos
Espero poder ajudar
Com os resultados da pesquisa
A assistência melhorar

“O otimista é um tolo. O pessimista é um chato. Bom mesmo é ser um realista esperançoso.”

Ariano Suassuna.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Modelo teórico dos fatores de risco para óbito e abandono do tratamento para tuberculose em uma coorte de indivíduos infectados pelo HIV em Pernambuco, 2007-2009.

ARTIGO 1

Figura 1 – Algoritmo da seleção da coorte para o estudo dos fatores de risco para abandono do tratamento para tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV em Pernambuco, 2007-2009.

ARTIGO 2

Figura 1 – Algoritmo da seleção da coorte para o estudo dos fatores associados ao tempo de sobrevida de pacientes que iniciaram tratamento para tuberculose em Pernambuco, 2007-2009.

Figura 2 – Probabilidade geral de sobrevida em uma coorte de indivíduos coinfectados pela tuberculose/HIV e de acordo com sexo, idade, anemia, uso de TARV e forma da tuberculose.

Figura 3 – Probabilidade de sobrevida em uma coorte de indivíduos coinfectados pela tuberculose/HIV de acordo com a contagem de linfócitos CD4 e local onde foi iniciado o tratamento para tuberculose.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1 – Análise univariada dos fatores de risco para abandono do tratamento para tuberculose em Pernambuco, 2007-2009.

Tabela 2 – Modelo geral final dos fatores de risco para abandono do tratamento para tuberculose em Pernambuco, 2007-2009.

ARTIGO 2

Tabela 1 – Resultados da análise univariada dos fatores associados ao tempo de sobrevida de pacientes que iniciaram tratamento para tuberculose em Pernambuco, 2007-2009.

Tabela 2 – Resultados do modelo final dos fatores associados ao tempo de sobrevida de pacientes que iniciaram tratamento para tuberculose em Pernambuco, 2007-2009.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC	Abacavir
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ARV	Antirretroviral
AZT	Zidovudina
CD4	Célula linfocitária com proteína de superfície da membrana celular 4
CDC	Centers for Disease Control and Prevention – Centro para Controle e Prevenção de Doenças
EFV	Efavirenz
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy - Terapia Antirretroviral Altamente Potente
HCP	Hospital Correia Picanço
HIV	Human Immunodeficiency Virus - Vírus da Imunodeficiência Humana
HR	Hazard Ratio – Razão de risco
HUOC	Hospital Universitário Oswaldo Cruz
IC	Intervalo de Confiança
IQL	Interquartil
IFN-	Interferon Gama
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corpórea
IP	Inibidor de Protease
ITRN	Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo
ITRNN	Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeo
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
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Notificação e Agravos de Notificação
TARV	Terapia antirretroviral
TB	Tuberculose
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

3TC	Lamivudina
TDF	Tenofovir
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS – Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

APRESENTAÇÃO	21
CAPÍTULO I	25
1.0 REVISÃO DA LITERATURA	26
1.1 EPIDEMIOLOGIA DA COINFECÇÃO TUBERCULOSE/HIV	26
1.2 MECANISMOS DE INTERAÇÃO ENTRE O HIV E O BACILO DA TUBERCULOSE	30
1.3 DIFICULDADES DO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV	32
1.4 TRATAMENTO DA TUBERCULOSE EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV	35
1.5 FATORES DE RISCO PARA ABANDONO DO TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV	38
1.6 FATORES DE RISCO PARA ÓBITO EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV QUE INICIAM TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE.....	41
2.0 MODELO TEÓRICO	44
3.0 OBJETIVOS.....	46
3.1 OBJETIVO GERAL.....	46
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	46
CAPÍTULO II	48
4.0 MÉTODO	49
4.1 DESENHO DO ESTUDO	49
4.2 OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA.....	50
4.2.1 População da Pesquisa e Local de Estudo	50

4.2.2 Tipo de Amostragem e Definição do Tamanho da Amostra	51
4.2.3 Definição de Termos e Variáveis de Estudo.....	51
4.2.3.1 Definições de termos	51
4.2.3.2 Definição e categorização das variáveis	52
4.2.4 Método de Coleta e Processamento dos Dados	58
4.2.5 Qualidade dos Instrumentos de Medida	60
4.2.6 Padronização das Técnicas	60
4.3 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	61
4.4 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS	62
CAPÍTULO III	65
5.0 RESULTADOS	66
5.1 ARTIGO 1	66
5.2 ARTIGO 2	93
CAPÍTULO IV	114
6.0 CONCLUSÕES.....	115
7.0 RECOMENDAÇÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	116
8.0 REFERÊNCIAS.....	118
APÊNDICES	
APÊNDICE A – Algoritmo de entrada na coorte geral	
APÊNDICE B – Algoritmo de entrada na coorte de tuberculose	
APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	
APÊNDICE D – Questionário padronizado	
APÊNDICE E – Ficha de coleta de dados	
APÊNDICE F – Ficha de Monitoramento da Coorte de Tuberculose	
APÊNDICE G – Versão em Língua Inglesa do Artigo 1	
APÊNDICE H – Versão em Língua Inglesa do Artigo 2	
ANEXO	
ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do CCS/UFPE.	

RESUMO

A coinfeção tuberculose/HIV apresenta uma série de desafios para a saúde pública mundial, particularmente nos países em desenvolvimento. A tuberculose é uma das complicações mais comuns em indivíduos infectados pelo HIV e a principal causa de morte. Esta tese, apresentada no formato de dois artigos, teve como objeto de investigação indivíduos com tuberculose/HIV que iniciaram tratamento para tuberculose em dois Serviços de Referência para HIV/AIDS em Pernambuco (Hospital Correia Picanço e Hospital Universitário Oswaldo Cruz), onde são atendidos cerca de 70% dos pacientes infectados pelo HIV no Estado, no período de Junho de 2007 a Dezembro de 2009. Os principais objetivos dos estudos foram: identificar, em uma coorte de indivíduos infectados pelo HIV, os fatores de risco para o abandono do tratamento para tuberculose, estimar a probabilidade de sobrevida de indivíduos com tuberculose/HIV após o início do tratamento de tuberculose e avaliar os fatores associados ao tempo até o óbito na população estudada. O primeiro artigo (**Fatores de risco para o abandono do tratamento para tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV em Pernambuco, Brasil: um estudo de coorte prospectivo**) relata um estudo de coorte prospectivo que acompanhou os indivíduos que iniciaram tratamento para tuberculose, mensalmente, até a conclusão ou abandono do tratamento. De uma coorte de 2.310 indivíduos infectados pelo HIV, foram selecionados 390 indivíduos que iniciaram tratamento para TB e analisados 273 indivíduos que completaram ou abandonaram o tratamento para tuberculose. A frequência de abandono foi de 21,7%. Um percentual de 69,7% dos pacientes era do sexo masculino. A idade variou de 18 a 67 anos, com média de 36,7 anos. Os seguintes fatores de risco para o abandono do tratamento para tuberculose foram identificados: sexo masculino, tabagismo e contagem de linfócitos CD4 menor do que 200 células/mm³. Idade acima de 29 anos, escolaridade entre 10 e 19 anos de estudo e o uso de terapia antirretroviral (TARV) foram identificados como fatores de proteção. O segundo artigo (**Sobrevida de pacientes infectados pelo HIV que iniciaram tratamento para tuberculose em Pernambuco, Brasil: um estudo de coorte prospectivo**), relata também um estudo de coorte prospectivo realizado com a mesma população. Foram estudados 333 pacientes que iniciaram tratamento para tuberculose. A incidência de óbito foi de 5,25 por 10000 pessoas-ano (CI-95% 4,15-6,63). A probabilidade de sobrevida após 30 meses foi de 70%. Os fatores de risco para óbito na população estudada foram: sexo feminino, idade igual ou maior do que 30 anos, anemia, não iniciar terapia antirretroviral durante o tratamento para tuberculose e forma disseminada da tuberculose. Menor risco de óbito foi associado a contagem de linfócitos CD4 >200 células/mm³ e início do tratamento da tuberculose ambulatorialmente. Os resultados apontam para a necessidade de ações mais específicas,

direcionadas para reduzir o abandono do tratamento para TB em indivíduos do sexo masculino, mais jovens, com baixa escolaridade, tabagistas e com contagem de linfócitos $CD4 < 200$ células/mm³. O uso de TARV foi protetor para o abandono e mostrou-se associado a um tempo mais prolongado até o óbito, reforçando a estratégia do início precoce de TARV em indivíduos com tuberculose.

Palavras-chaves: HIV. Tuberculose. Terapia antirretroviral. Tratamento da tuberculose. Abandono. Sobrevida.

ABSTRACT

The co-infection tuberculosis/HIV presents a series of challenges to public health worldwide, particularly in developing countries. Tuberculosis (TB) is one of the most common complications in individuals infected with HIV and the leading cause of death. This thesis is presented in the form of two articles and had as the object of investigation subjects with TB/HIV being treated for tuberculosis in two Reference Services for HIV/AIDS in Pernambuco (Hospital Correa Picanço and Hospital Oswaldo Cruz), where about 70% of HIV-infected patients in the State of Pernambuco were attended, during the period June 2007 to December 2009. The main objectives of the studies were to identify, in a cohort of HIV-infected individuals, the risk factors for default from tuberculosis treatment, to estimate the probability of survival and to evaluate risk factors for death in the population studied. The first article **(Risk factors for default from tuberculosis treatment in HIV-infected individuals in Pernambuco, Brazil: a prospective cohort study)** reports a prospective cohort study that followed patients who started tuberculosis treatment, monthly, until completion or default of treatment for tuberculosis. From a cohort of 2310 HIV-infected individuals, 390 individuals who had started treatment for TB were selected and 273 individuals who completed or defaulted treatment for tuberculosis were analyzed. The default rate was 21.7% and the following risk factors were identified: male gender, smoking and CD4 T cell count less than 200 cells/mm³. Age over 29 years, schooling from 10 to 19 years of study and use of antiretroviral therapy (HAART) were identified as protective factors for the outcome. The second article **(The survival of HIV-infected patients after starting tuberculosis treatment – a prospective cohort study)** also reports a prospective cohort study conducted with the same population. Were analyzed 333 patients who had commenced treatment for tuberculosis. The mortality rate was 5.25 per 10,000 person-years (IC-95% 4.15-6.63). The probability of survival at 30 months was 70%. Risk factors for death in the study population were: being female, being aged 30 years or over, having anemia, not using highly active retroviral therapy (HAART) during treatment for TB and disseminated TB. Decreased hazard for death were found for: a CD4 lymphocyte count >200 cells/ μ l and treatment for tuberculosis having commenced in an outpatient clinic. The results point to the need for more specific actions, aiming to reduce the default from tuberculosis treatment in males, younger adults with low education, smokers and people with CD4 T cell counts <200 cells/mm³. The use of HAART was associated with a lower risk of default and can prevent death among these patients, corroborating the efficacy of starting HAART early in individuals with tuberculosis.

Key words: HIV. Tuberculosis. Antiretroviral therapy. Tuberculosis treatment. Default. Survival.

APRESENTAÇÃO

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, criamos um grupo de pesquisa, coordenado por Dr. Ricardo Ximenes e constituído por docentes, pesquisadores e 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.

Naquela época, estava em fase de conclusão do mestrado no Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Pernambuco, sob a orientação de Dr. Ricardo Ximenes e, diante da perspectiva de desenvolvermos um estudo sobre coinfecção tuberculose/HIV financiado pelo Ministério da Saúde animou-nos a ideia de iniciarmos o meu projeto de doutorado.

As primeiras discussões foram realizadas no âmbito do Hospital Correia Picanço, onde gerenciava o ambulatório de HIV/AIDS, tendo contado com o respaldo da Dra. Miriam Silveira, diretora do hospital.

Três projetos de pesquisa enviados pelo grupo foram selecionados: o primeiro, deles abordava a coinfecção tuberculose/HIV, coordenado por Dra. Maria de Fátima Militão de Albuquerque e vice-coordenado por mim; o segundo abordava a associação do HIV com as doenças cardiovasculares, coordenado por Dra. Heloísa Ramos, e o terceiro, se voltava para a associação do HIV com as síndromes metabólicas, coordenado por Dr. Demócrito Miranda. A partir daí, o grupo foi denominado de GRUPO AIDS/PE e passamos a realizar encontros sistemáticos para discussão e aprofundamento dos projetos.

Começamos a elaborar os manuais de campo e os instrumentos de coleta de dados. Em junho de 2007, após liberação dos primeiros recursos pelo Ministério da Saúde, foi iniciada a pesquisa no Hospital Universitário Oswaldo Cruz e, posteriormente, 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 de Dra. Cynthia Braga e com uma das linhas de pesquisa, sob minha responsabilidade, o que veio proporcionar a ampliação dos nossos objetivos, através da obtenção de novos recursos financeiros, voltados, particularmente para a área do diagnóstico laboratorial da tuberculose, tendo à frente, a Dra. Norma Lucena, que também coordenou uma das linhas de pesquisa do projeto.

Os projetos sobre a coinfeção tuberculose/HIV foram elaborados para tentar responder algumas perguntas relacionadas aos diversos aspectos do tratamento da tuberculose latente, do tratamento da tuberculose ativa, das dificuldades do diagnóstico da tuberculose e do impacto da terapia antirretroviral na sobrevida de indivíduos infectados pelo HIV, assuntos que despertavam todo o meu interesse, uma vez que eles se relacionavam diretamente com a minha rotina de atendimento a pacientes coinfectados pela tuberculose/HIV, particularmente no que dizia respeito ao abandono do tratamento para tuberculose e a sobrevida desses indivíduos, objeto de estudo da presente tese.

Fazendo uma retrospectiva, vem a memória o início da década de 90, quando já exercia a função de médica pneumologista no Hospital Universitário Oswaldo Cruz tendo sido convidada por Dr. Frederico Rangel, por intermédio de Dra. Simone Sgotti, para trabalhar no serviço de HIV/AIDS do Hospital Correia Picanço. Aos poucos, me foi possível ter o domínio das terapêuticas das doenças oportunistas, do tratamento da infecção pelo HIV, a ter o olhar interdisciplinar, uma vez que não cabia restringir-me apenas aos problemas respiratórios dos pacientes. A AIDS era uma doença nova, com tratamento limitado, com poucos profissionais disponíveis para enfrentar o grande desafio que o HIV representava naquela ocasião e continua representando até hoje.

A associação do HIV com a tuberculose começou a despertar o nosso interesse. As publicações científicas mostravam que a epidemia causada pelo HIV passou a modificar o quadro epidemiológico da tuberculose, a dificultar o seu controle e a proporcionar aumento em todos os indicadores utilizados para mensurar a magnitude e relevância da tuberculose em nível mundial, particularmente nos países em desenvolvimento. Além do mais, a interação sinérgica negativa entre o *Mycobacterium tuberculosis* e o HIV tornava o indivíduo mais suscetível a adoecer por tuberculose e acelerava a progressão para AIDS.

Passamos a conviver com novos desafios: as dificuldades de diagnosticar a tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV, decorrente da rápida evolução da doença, das apresentações clínicas e radiológicas atípicas e do baixo rendimento dos métodos laboratoriais de diagnóstico, o que poderia acarretar maior risco de que os casos de tuberculose fossem diagnosticados tardiamente, muitas vezes não se conseguindo chegar a uma confirmação diagnóstica, em tratamentos tardios, em maior risco de óbito por tuberculose, ou ainda, em se iniciar tratamentos para tuberculose quando o diagnóstico em questão seria outro. Por sua vez, o tratamento concomitante da infecção pelo HIV e da tuberculose apresentava uma série de desafios para a adesão ao mesmo, entre os quais: a longa duração do tratamento, a frequência de administração das drogas, o complexo potencial de interação medicamentosa, a toxicidade da farmacoterapia concomitante e a ocorrência da síndrome de reconstituição imune. Em decorrência disso, o momento ideal para o início da terapia antirretroviral (TARV) em indivíduos com tuberculose ainda é controverso, apesar da TARV ter contribuído, dramaticamente, para melhorar a expectativa de vida de indivíduos infectados pelo HIV.

A presente tese de doutorado, um dos frutos do GRUPO AIDS/PE, do qual me sinto honrada em participar desde os seus primórdios, foi elaborada no

formato de capítulos, sendo o primeiro deles dedicado a uma revisão da literatura, ao modelo teórico do estudo e a definição dos objetivos; o segundo volta-se para uma descrição detalhada dos procedimentos metodológicos adotados e o terceiro consta da apresentação dos artigos, ao qual se segue um último capítulo contendo as conclusões, considerações finais e recomendações.

CAPÍTULO I

1.0 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 EPIDEMIOLOGIA DA COINFECÇÃO TUBERCULOSE/HIV

A tuberculose (TB) é a principal causa de adoecimento e morte entre indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), particularmente nos países em desenvolvimento, e, de todos os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento da tuberculose, a infecção pelo HIV é o mais fortemente associado a essa doença (MEYER & HAMILTON, 2010).

Mundialmente, estima-se que a taxa de incidência de tuberculose foi de 137 casos por 100.000 habitantes em 2009, o que equivale a 9,4 milhões de casos novos da doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010a). Isso representa um aumento de 11% na taxa de incidência de TB e um aumento de 40% no número de casos de tuberculose, quando comparados com as estimativas disponíveis para 1990 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009a).

O aumento global das taxas de tuberculose foi impulsionado, principalmente, pela pandemia da infecção pelo HIV. Mais da metade (55%) do montante estimado de casos de TB em 2008 estavam na Ásia, seguido pela África (30%), com os restantes 15% compartilhados com as demais regiões do mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009a; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009b).

Em 2008, cerca de 440.000 casos de tuberculose multirresistente (TBMR) emergiram globalmente, correspondendo a 3,6% de todos os casos novos de TB em nível mundial. Cerca de 50% dos casos de TBMR foram detectados na China e na Índia, estimando-se que 150.000 mortes por TBMR tenham ocorrido em 2008 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010b). Surtos de tuberculose multirresistente entre indivíduos com HIV têm sido amplamente documentados em hospitais e outros locais de aglomeração. No entanto, até o momento, as informações sobre a associação do HIV com TB multirresistente, em nível populacional, ainda são limitadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010b).

Em 2009 foi estimado que cerca de 32,8 milhões de pessoas estivessem infectadas pelo HIV em todo mundo (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2010). Neste mesmo período, dois bilhões de pessoas (quase um terço da população mundial) tinham infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*, entre as quais, 8% a 10% adoecem por tuberculose a cada ano (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2010; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009b). Em 2009, dos 9,4 milhões de casos novos de tuberculose no mundo, aproximadamente 1,1 milhão se deram em indivíduos infectados pelo HIV, o que correspondeu a 12% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010a). Estima-se ainda que de cada três mortes por tuberculose, uma está associada ao HIV (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009a). Em 2009, foram estimadas 380.000 mortes por TB entre indivíduos infectados pelo HIV (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2010).

Entre as diferentes regiões do mundo, o continente africano seria responsável por cerca de 80% dos casos de tuberculose entre as pessoas infectadas pelo HIV, seguido pelo Sudeste da Ásia (principalmente Índia), com 11% do total de casos. Por sua vez, a prevalência da infecção pelo HIV entre os pacientes com tuberculose variou de 50% a 80% em muitos países da África Subsaariana, enquanto em outras partes do mundo este percentual variou entre 2% a 15% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009b).

Em 2009, de um total de 5,8 milhões de casos novos de TB notificados pelos programas nacionais de controle da tuberculose em nível mundial, apenas 26% dos pacientes com tuberculose foram testados para o HIV (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010a).

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).

Em setembro de 2000, o Brasil passou a ser signatário da Declaração do Milênio, que foi aprovada pelos países membros da ONU em setembro de 2000, tendo sido assumido o compromisso de combater a tuberculose, o HIV e outras doenças, com metas de reduzir à metade, em relação ao ano de 1990, a incidência e a mortalidade por TB até 2015 e eliminar a TB como problema de saúde pública até o ano 2050 (BRASIL, 2010b).

Em 2003, o Ministério da Saúde do Brasil declarou o controle da tuberculose como sendo uma prioridade nacional. Entre 2002 e 2010 o orçamento do país para o controle da doença aumentou quase quinze vezes. Espera-se chegar a 2011 com menos de 70.000 casos novos de tuberculose e em 2015 com 45 mil casos novos anuais (BRASIL, 2010b).

Nas últimas duas décadas, houve uma queda de 26% na taxa de incidência de tuberculose no Brasil, estimando-se que cerca de 57 milhões de pessoas estejam infectadas pelo bacilo da tuberculose no país (BRASIL, 2010b). Em 2008, foram notificados 68.147 casos novos de tuberculose, correspondendo a um coeficiente de incidência de 35,59/100.000 habitantes (BRASIL, 2009a). A taxa de incidência da TB por regiões variou de, aproximadamente, 30 casos/100.000 habitantes nas regiões sul e centro-oeste para aproximadamente 50 casos/100.000 habitantes nas regiões norte, nordeste e sudeste (BRASIL, 2010c). Cerca de 60% dos casos de tuberculose concentram-se em 181 municípios, considerados prioritários (BRASIL, 2010b).

A taxa de mortalidade por tuberculose no Brasil caiu 32% nas últimas duas décadas (BRASIL, 2010b). No entanto, é importante destacar que, anualmente, ainda morrem 4500 pessoas por tuberculose no país. A maioria dos óbitos ocorre nas regiões metropolitanas e em unidades hospitalares (BRASIL, 2010a).

Até julho de 2009 haviam sido registrados 544.846 casos de AIDS no Brasil, estimando-se que existiam 630 mil pessoas infectadas pelo HIV no país (BRASIL, 2009b). Aproximadamente, 14% dos casos de tuberculose estão relacionados ao HIV (BRASIL, 2009a; Brasil, 2009c). Além disso, a tuberculose é a principal

causa de morte entre indivíduos infectados pelo HIV, sendo de 20% a taxa de óbito na coinfeção (BRASIL, 2010a).

No país, é freqüente a descoberta da soropositividade para HIV durante o diagnóstico de tuberculose. 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).

O percentual de cura e abandono do tratamento para tuberculose no Brasil em 2006 foi, respectivamente, de 73% e 9% para os casos novos e de 57% e 14% para os casos HIV positivos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009).

Pernambuco tem o sexto maior coeficiente de incidência de casos de tuberculose no Brasil e o primeiro na Região Nordeste (44,96 por 100.000 habitantes) e Recife, Capital de Pernambuco, é a capital brasileira com o maior número de casos novos de tuberculose no país (132 casos por 100.000 habitantes) (BRASIL, 2010c).

Pernambuco ainda se destaca como o segundo Estado da Federação com maior mortalidade por tuberculose (3,7 por 100.000 habitantes) e Recife é considerada uma das líderes, entre as capitais brasileiras, em relação a agravo, além de manter elevada taxa de abandono e percentual de cura abaixo do esperado, que, segundo estabelecido pela OMS, seria de 5% e 85% para abandono e cura, respectivamente, conforme estabelecido pela OMS (BRASIL, 2010c).

Em Pernambuco, até dezembro de 2009, foram notificados 13.103 casos de AIDS (PERNAMBUCO, 2009a) sendo a tuberculose a segunda doença oportunista associada à AIDS por ocasião da notificação dessa doença, superada apenas pela candidíase oral (PERNAMBUCO, 2009b).

No Estado de Pernambuco, apenas 20% dos casos notificados de tuberculose foram testados para o HIV (PERNAMBUCO, 2009b).

Em Recife, 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%. No entanto, observou-se que um percentual significativo de pacientes não realizou a sorologia para HIV, apesar desta ter sido indicada.

O percentual de cura, óbito e abandono do tratamento para tuberculose em Pernambuco em 2008 foi de 64%, 3,7% e 11,1%, respectivamente. Quando considerados os indivíduos infectados pelo HIV, estes percentuais alcançam 42,4%, 21,1% e 18,3% (PERNAMBUCO, 2009b).

1.2 MECANISMOS DE INTERAÇÃO ENTRE O HIV E O BACILO DA TUBERCULOSE

O *Mycobacterium tuberculosis* e o HIV, agentes etiológicos da tuberculose e da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, respectivamente, têm algumas características em comum: ambos têm resposta imunológica mediada por células e um longo período de latência, uma vez que, a doença pode se manifestar apenas alguns anos após a infecção.

A interação existente entre o *Mycobacterium tuberculosis* e o HIV resulta em progressão mais rápida tanto da tuberculose como da infecção pelo HIV. O HIV amplifica e acelera o desenvolvimento de formas graves de tuberculose em decorrência da 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).

O bacilo da tuberculose multiplica-se lentamente (14 a 24 horas), dependendo do pH do meio, da oferta de oxigênio e do aporte de nutrientes. Em condições metabólicas adversas, os bacilos podem entrar em estado de latência (infecção latente), demorando vários dias até muitos anos para se multiplicar. Essas características do bacilo tem ajudado, claramente, a sua subsistência na espécie humana (DROBNIIEWSKI, 2003; CAMINERO LUNA, 2003; DUCATI, 2006) e tem um papel importante em indivíduos infectados pelo HIV,

uma vez que, a infecção por esse vírus é considerada o principal fator de risco para a progressão da infecção latente por MTB, além de poder aumentar em mais de 20 vezes o risco de reativação da tuberculose (GOLETTI, 1998; CORBETT, 2003).

Quando comparados indivíduos com e sem infecção pelo HIV, o risco de adoecimento por tuberculose varia de 5 a 10% ao ano naqueles infectados pelo HIV e de 5 a 10% durante toda a vida nos não infectados, demonstrando o efeito altamente danoso da associação entre as duas doenças (WHALEN, 1995).

Após chegar ao trato respiratório, o MTB infecta macrófagos, estimulando os linfócitos CD4 a produzirem interferon gama (IFN- γ), interleucina-2 e TNF- α , que ativam macrófagos e células citotóxicas para inibir o crescimento intracelular do bacilo da tuberculose (AARON, 2004). Esse aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias ocasionados pelo MTB, particularmente o TNF- α , leva a replicação do HIV promovendo a sua diversidade genética, aumentando a viremia do HIV e acelerando a evolução para AIDS (GARRAIT, 1997; BAL, 2004).

Por outro lado, durante a infecção pelo HIV, a produção de IFN- γ diminuiu drasticamente, em paralelo com a redução do número de linfócitos CD4, o que leva, finalmente, a um risco significativamente maior de reativação de um foco de infecção latente pelo MTB, que pode ocorrer rapidamente, a um maior risco de adoecimento por tuberculose e progressão mais rápida da doença e em maior risco de reinfecção pelo bacilo da tuberculose (HAYLIR & BARNES, 1999; GLASSROTH, 2005; SWAMINATHAN, 2004). O efeitos deletérios da Infecção pelo HIV nos linfócitos CD4, prejudicando a função imune, resulta no fracasso em conter as micobactérias e restringir a replicação do bacilo. Isso tem um significado importante no que diz respeito à disseminação de MTB (SWAMINATHAN, 2004).

A interação deletéria sobre o sistema imunológico exercida pelo MTB e pelo HIV pode causar mudanças na suscetibilidade ao MTB com a progressão do tempo de infecção pelo HIV, que não dependem apenas da contagem de células CD4. Outros aspectos que podem ser considerados ao longo do tempo, incluem as alterações na produção de citocinas, que pode desequilibrar o sistema imune, diminuição da função dos macrófagos, dano a produção de anticorpos, depleção de clones de células T antígeno-específico e, possivelmente, uma desvio da resposta imune mediada por células (*T helper 1*) para uma resposta imune humoral (*T helper 2*) (COWLEY, 2001).

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 com HIV são seis vezes mais propensos a morrer de tuberculose do que aqueles sem HIV (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009b).

1.3 DIFICULDADES DO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV

Em indivíduos infectados pelo HIV, o diagnóstico da tuberculose é geralmente mais difícil do que entre os indivíduos HIV negativos, tanto pela rápida evolução da doença, como pela apresentação clínica menos específica, sendo vários casos diagnosticados tardiamente, muitas vezes não se conseguindo chegar a uma confirmação diagnóstica (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2003). Isto pode implicar em tratamentos tardios, aumentando o risco de óbito por tuberculose, ou ainda, em se iniciar tratamentos para tuberculose quando o diagnóstico em questão seria outro.

Portanto, devido à elevada prevalência de tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV, essa doença deve ser sempre lembrada e incluída no

diagnóstico diferencial das mais variadas manifestações clínicas apresentadas pelos indivíduos infectados pelo HIV, sendo relevante o diagnóstico precoce, levando-se em consideração o agravamento da morbimortalidade ligada à progressão da própria infecção pelo HIV (KRITSKY, 2000; SIDIQI, 2003).

Nos indivíduos infectados pelo HIV a apresentação clínica da tuberculose varia de acordo com o estado imunológico do paciente, ocorrendo desde a forma clássica da doença, no estágio precoce de imunodeficiência ($CD4 \geq 200$ células/mm³), até manifestações atípicas da forma pulmonar e maior acometimento extrapulmonar, na imunossupressão avançada ($CD4 < 200$ células/mm³) (BURZYNSKI, 2004). Nesses indivíduos, os sintomas clássicos de TB, tais com tosse, febre, suores noturnos, e perda de peso, pode possibilitar um amplo leque de diagnósticos diferenciais, uma vez que, tuberculose envolvendo qualquer sítio pode produzir sintomas e sinais inespecíficos relacionados ao órgão ou tecidos afetados pela doença (HOPEWELL, 2006).

Nas fases mais avançadas da imunodeficiência causada pelo HIV, tanto as formas extrapulmonares como a forma disseminada de tuberculose ocorrem mais frequentemente, representando um desafio diagnóstico em decorrência da inespecificidade dos sinais e sintomas (WANG, 2007).

O diagnóstico da tuberculose é baseado, principalmente, na pesquisa direta de bacilos álcool-ácido resistentes no escarro (baciloscopia) e na cultura para *Mycobacterium tuberculosis* (CHAN, 2000). Entretanto, em indivíduos infectados pelo HIV o rendimento desses métodos diagnósticos é mais baixo do que em indivíduos HIV negativos, uma vez que, os pacientes com TB associada ao HIV têm menos bacilos no escarro, sendo a maioria dos casos diagnosticados com base em indicadores clínicos e radiológicos (SIDIQI, 2003).

A baciloscopia do escarro é um exame fundamental para o diagnóstico da tuberculose em todo o mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008). No entanto, a sensibilidade desse método de diagnóstico é altamente variável e,

dependendo do contexto do serviço onde o exame está sendo realizado, pode variar de 20-80% (MENDELSON, 2007). Em indivíduos infectados pelo HIV, a sensibilidade desse método para o diagnóstico da tuberculose foi estimado em 35% (CORBETT, 2003).

Por sua vez, a cultura para MTB, apesar de ser considerada o padrão ouro para o diagnóstico da TB e ter sido recomendada como um exame de rotina para o diagnóstico de tuberculose em pessoas infectadas pelo HIV (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007), é frustrantemente lenta (GETAHUN, 2010). A cultura é um método mais sensível e específico para o diagnóstico da tuberculose quando comparada à baciloscopia, uma vez que, para o resultado positivo da cultura são necessários cerca de 10-100 bacilos/ml de amostra, enquanto cerca de 10.000 bacilos/ml são necessários para a positividade da baciloscopia (ANGEBY, 2004).

Nos casos de imunodeficiência avançada a hemocultura e a cultura de material aspirado ou obtido por biopsia de medula óssea ou hepática também devem ser solicitados. Nos casos de pacientes com tuberculose e infecção pelo HIV as hemoculturas realizadas por técnica de lise-centrifugação aumentam a positividade do exame (KRITSKI, 2000).

Em decorrência das limitações dos métodos tradicionais para o diagnóstico da tuberculose, estudos têm sido realizados para buscar métodos mais rápidos e acurados para o diagnóstico da tuberculose com base em técnicas de biologia molecular. Assim, os testes baseados na amplificação de ácidos nucleicos surgiram como uma alternativa promissora para o diagnóstico da tuberculose e têm sido empregados há vários anos nos países industrializados (GRECO, 2006; LING, 2008). No entanto, ainda existe uma grande heterogeneidade nos resultados destes testes, com a sensibilidade variando de 9,4% a 100% e a especificidade de 5,6% a 100% (FLORES, 2005).

Portanto, diante da suspeita clínica de tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV, diversos fatores têm limitado a confirmação do diagnóstico

de tuberculose: a baixa sensibilidade da baciloscopia; o longo tempo requerido para o isolamento do *Mycobacterium tuberculosis* em meio de cultura; as apresentações radiológicas atípicas; a maior proporção de formas extrapulmonares da doença; a inespecificidade de sinais e sintomas e a possibilidade de coexistência de outras doenças oportunistas (ISEMAN, 2000). Essas dificuldades em diagnosticar a tuberculose no indivíduo infectado pelo HIV estão associadas com aumento do risco de óbito e de contaminação de contatos próximos, especialmente naqueles também infectados pelo HIV (CHAN, 2000; KISA, 2002; CORBETT, 2003; SIDDIQI, 2003).

1.4 TRATAMENTO DA TUBERCULOSE EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV

A tuberculose, apesar de doença grave que pode levar à morte, tem no seu tratamento um instrumento capaz de curá-la na quase totalidade dos casos. No entanto, falhas ou intercorrências que venham ocorrer ao longo do tratamento podem implicar em um maior risco de abandono e óbito.

Em princípio, o tratamento para tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV deve ser o mesmo utilizado para aqueles com tuberculose e sem infecção pelo HIV (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009; STERLING, 2010). Por sua vez, a terapia antirretroviral altamente potente (HAART), além de ter revolucionado o tratamento da infecção pelo HIV, também diminuiu o risco de adoecimento e morte por tuberculose (BADRI, 2002; HUNG, 2003; STERNE, 2005). No entanto, entre indivíduos infectados pelo HIV, ainda permanecem algumas questões controversas, como o momento ideal para o início dos antirretrovirais (VELASCO, 2009).

Em indivíduos com tuberculose/HIV, a prioridade é iniciar o tratamento para tuberculose. Atualmente, a OMS recomenda que a TARV seja iniciada para todos os indivíduos com tuberculose, independente do CD4, tão logo possível, dentro das primeiras oito semanas de início do tratamento para tuberculose (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009c). No Brasil, o acesso gratuito

aos ARV é garantido desde 1996, sendo recomendado iniciar TARV em torno de 30 dias do início do tratamento para TB (BRASIL, 2008).

No Brasil, em 2009, baseado nos resultados preliminares do II Inquérito Nacional de Resistência aos medicamentos para tuberculose, que mostrou aumento da resistência primária à isoniazida de 4,4 para 6,0%, o etambutol foi introduzido como o quarto fármaco na fase intensiva do tratamento para tratamento da tuberculose. A apresentação farmacológica deste esquema passou a ser em comprimidos de doses fixas combinadas dos quatro medicamentos: rifampicina, hidrazida, pirazinamida e etambutol. Essa recomendação e apresentação farmacológica já eram preconizadas pela Organização Mundial da Saúde e utilizadas na maioria dos países, para adultos e adolescentes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009).

O tratamento para tuberculose é de uso diário e deverá ser administrado em uma única tomada (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2009), uma vez que, a incidência de recaídas e fracassos do tratamento para tuberculose foi maior entre pacientes infectados pelo HIV tratados para tuberculose com regime intermitente, na fase intensiva, quando comparados àqueles que receberam medicação diária (KHAN, 2010).

Em relação à duração do tratamento, alguns especialistas recomendam prolongar a terapia para tuberculose em indivíduos HIV positivos avaliando caso a caso e, em uma recente revisão sistemática e metanálise (KHAN, 2010) foi descrito menores taxas de recaída em indivíduos com tuberculose/HIV tratados para tuberculose com regime que incluiu rifampicina por oito meses ou mais, em comparação com a recomendação atual de seis meses. No entanto, esses achados precisam ser vistos com cautela, uma vez que, a maioria dos estudos foi observacional (KHAN, 2010).

No que diz respeito ao uso de terapia antirretroviral em indivíduos com tuberculose, tanto a Organização Mundial de Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010c), como o Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2008),

recomendam que o regime ARV de primeira linha deva ser constituído por dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN), e um inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN). Esta combinação de ARV é eficaz, menos cara, têm formulações genéricas, não necessitam de conservação em geladeira, e permite preservar uma nova classe de potentes antirretrovirais (os inibidores de protease), para esquemas de segunda linha. Os ITRN preferenciais são a zidovudina (AZT) ou tenofovir (TDF), combinados com lamivudina (3TC). Para os ITRNN, o Ministério da Saúde do Brasil (2008) recomenda, preferencialmente, o efavirenz (EFV), uma vez que esta droga tem menos interações com os medicamentos para tuberculose.

Em vários estudos de coorte, esquemas ARV com a dose padrão de efavirenz e dois nucleosídeos foram bem toleradas e altamente eficazes em alcançar a supressão viral completa entre os pacientes que recebem tratamento da tuberculose com esquema contendo rifampicina (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2007).

Para os indivíduos que são incapazes de tolerar o EFV ou que tenham contraindicações para um regime baseado nessa droga, outras opções seriam AZT + 3 TC + NVP ou TDF + 3TC + NVP ou um regime de três ITRN (AZT +3 TC + ABC [abacavir] ou AZT + 3TC + TDF). Para aqueles que precisam de tratamento para tuberculose e necessitam de uma combinação terapêutica com um inibidor de protease (IP), recomenda-se que o tratamento de TB seja realizado com rifabutina em substituição a rifampicina. Se a rifabutina não estiver disponível, o uso de rifampicina e um regime antirretroviral com lopinavir ou saquinavir com ritonavir é recomendado. Este regime deve ser cuidadosamente monitorizado (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010c).

Essas recomendações têm como um dos principais objetivos a utilização de ARV que sejam compatíveis com o uso da rifampicina no esquema de tratamento para tuberculose, levando em consideração que a rifampicina é uma potente indutora do citocromo P450 e reduz dramaticamente as

concentrações plasmáticas de vários ARV que também são metabolizados por essa via. Além disso, esquemas de tratamento sem rifampicina implicam em eficácia terapêutica reduzida, retardo na negativação da baciloscopia, maior tempo de tratamento para tuberculose, maior taxa de falha e de óbito e, algumas vezes, no uso de drogas injetáveis (BRASIL, 2008).

1.5 FATORES DE RISCO PARA ABANDONO DO TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV

O abandono do tratamento para tuberculose figura entre as principais causas de baixo rendimento dos programas de controle da doença. Completar o tratamento para tuberculose é um fenômeno complexo, dinâmico, que representa um desafio em vários níveis: para o paciente, que necessita tomar medicação por um período mínimo de seis meses e realizar visitas regulares as unidades de atendimento; e para os serviços de saúde pública, uma vez que os pacientes que abandonam o tratamento para tuberculose podem continuar transmitindo a doença ou adquirir cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis* (DWORKIN, 2005; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

Em indivíduos infectados pelo HIV, o tratamento concomitante da infecção causada por esse vírus e da tuberculose apresenta uma série de desafios para a adesão, entre os quais: a longa duração do tratamento, a frequência de administração e o grande número de comprimidos, o complexo potencial de interação medicamentosa, a toxicidade das duas terapias e a ocorrência da síndrome de reconstituição imune (MEINTJES, 2009; STERLING 2010).

Alguns estudos foram realizados para tentar definir fatores de risco relacionados ao abandono do tratamento para tuberculose em pacientes coinfectados pelo HIV, incluindo revisões sistemáticas e meta-análise (MUNRO, 2007; KRUK, 2008; BRASIL & BRAGA, 2008). Utilizando diferentes abordagens e metodologias, alguns autores identificaram fatores de risco para o desfecho do

tratamento para tuberculose, entre eles o abandono, em populações que incluíam, ou não, indivíduos coinfectados pelo HIV (HARRIES, 1998; ALBUQUERQUE, 2001; SANTHA, 2002; LEE, 2007; ALBUQUERQUE, 2007; MAKOMBE, 2007; MARUZA, 2008; DOMINGOS, 2008; TESSEMA, 2009; CHENGORN, 2009; VALIN, 2009). Outros estudos, utilizando como desfecho principal o abandono do tratamento para tuberculose, em populações constituídas, ou não, por indivíduos coinfectados pelo HIV, também foram publicados (NATAL, 1999; TANGUIS, 2000; RABAHI, 2002; GONZÁLEZ, 2004; SOZA PINEDA, 2005; CÁCERES & OROZKO, 2007; HASKER, 2008; JAKUBOWIAKI, 2009; CAYLÀ, 2009; VIJAY, 2010).

Enquanto algumas variáveis têm sido classicamente descritas como fatores de risco para abandono do tratamento para tuberculose, tais como sexo masculino, ser solteiro ou viúvo ou separado, não ter emprego, não ter casa própria, ter baixo nível de escolaridade, ter história prévia de tratamento para tuberculose, ser usuário de drogas ilícitas e ser alcoolista (SALAMI & OLUBOYO, 2003; CÁCERES & OZOSCO, 2007, HASKER, 2008; VIJAY., 2010), outras variáveis começam a ser descritas com maior frequência em associação ao abandono do tratamento para tuberculose, entre as quais o tabagismo (RIBEIRO, 2000; SALAMI & OLUBOYO, 2003; PINIDIYAPATHIRAGE, 2008; KITIKRAISAK, 2009) e a infecção pelo HIV (SALAMI & OLUBOYO, 2003; CAYLA, 2004; ALBUQUERQUE, 2007).

A associação entre tabagismo e abandono do tratamento para tuberculose é pouco clara e os estudos são divergentes (MUNRO, 2007). Especula-se que, entre os tabagistas, os sintomas respiratórios crônicos ocasionados pelo cigarro dificultariam a melhora da sintomatologia respiratória secundária à tuberculose, o que poderia acarretar em uma descrença na efetividade das drogas para tuberculose e, conseqüentemente, levar ao abandono das mesmas (KITIKRAISAK, 2009). Outra explicação seria a de que o tabagismo estaria associado a estilos de vida e comportamentos de risco que influenciariam na adesão medicamentosa (JESSOR, 1998). Tabagistas são

menos propensos do que os não tabagistas a desenvolver comportamentos saudáveis, tais como uma alimentação saudável (MORABIA & WYNDER, 1990) e atividade física (EMMONS, 1994). Além disso, o tabagismo também pode estar relacionado à depressão e pior adesão terapêutica, conforme descrito por Webb et al (2009), em indivíduos infectados pelo HIV em uso de HAART.

Apesar de alguns estudos descreverem a infecção pelo HIV como fator de risco para abandono do tratamento para tuberculose, poucos autores analisaram os fatores de risco para o abandono do tratamento para tuberculose, como desfecho principal, de forma prospectiva, entre indivíduos HIV positivos. Em um deles, Shuter & Bernstein (2008) identificaram a baixa contagem de linfócitos CD4 como um fator de risco para abandono de um esquema antirretroviral contendo lopinavir/ritonavir, enquanto Kittikraisak et al (2009) verificaram que a utilização de TARV durante o tratamento para tuberculose foi fator de proteção para o abandono.

No que diz respeito à contagem de linfócitos CD4, sabe-se que, apesar do grau de imunodeficiência, traduzido por uma baixa contagem dessas células, ser um dos principais fatores de risco para óbito em indivíduos com tuberculose e infecção pelo HIV (WHALEN, 1996; MARUZA, 2008), a associação entre baixas contagens de linfócitos CD4 e abandono do tratamento para tuberculose não está bem estabelecida. Uma possível explicação para essa associação seria a de que os indivíduos com baixa contagem de linfócitos CD4 apresentem esse resultado por terem pouca adesão ao tratamento de uma maneira geral e, conseqüentemente, ao tratamento para tuberculose. Outra explicação poderia ser a de que a não adesão ao tratamento para tuberculose fosse conseqüência da polifarmácia gerada pelo uso da TARV e de outras drogas para prevenção e tratamento de outras doenças oportunistas. No entanto, essa associação ainda é pouco clara.

Em relação à utilização da terapia antirretroviral altamente potente (HAART), sabe-se que a TARV causou um claro impacto, tanto na redução

drástica da progressão para AIDS (STERNE, 2005), como na redução da mortalidade de indivíduos com tuberculose/HIV (TSENG, 2009). No entanto, ainda não está claro se o uso da TARV tem algum impacto sobre o abandono do tratamento para tuberculose (LAWN, 2006; MOORE, 2007).

Se por um lado, o complexo potencial de interação medicamentosa entre as drogas antirretrovirais e os medicamentos utilizados para tratar a tuberculose poderiam causar um impacto negativo sobre a adesão ao tratamento para as duas doenças, sendo um dos motivos para que se questione o melhor momento para iniciar TARV em indivíduos com tuberculose (MCLLERON, 2007), por outro lado, o atraso no início da TARV, especialmente naqueles indivíduos com grave comprometimento imunológico, poderia ser perigoso por conta do maior risco de progressão para AIDS e desenvolvimento de novas doenças oportunistas (KWARA, 2005; BREEN, 2006a).

1.6 FATORES DE RISCO PARA ÓBITO EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV QUE INICIAM TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE

A associação entre a infecção pelo HIV e a elevada probabilidade de morte entre indivíduos com tuberculose está bem documentada (LAGUARDIA & MERCHAN-HAMANN, 2003; AERTS & JOBIM, 2004).

Vários fatores têm sido descritos como associados a um maior risco de óbito em indivíduos infectados pelo HIV, entre os quais, o sexo feminino (GUSTAFSON, 2007), o aumento da idade (MUGUSI, 2009; CATALÀ, 2011), anemia (CIGLENECKI, 2007; MUGUSI, 2009), desnutrição (JOHANNESSEN, 2008), formas extrapulmonares e disseminadas de tuberculose (DHEDA, 2004; BLANC, 2007; CIGLENECKI, 2007), o grau de imunodeficiência (ACKHA, 1995; WHALEN, 2002; DHEDA, 2004) e a não utilização de TARV (MANOSUTHI, 2006; AKKSILP, 2007; SANGUANWONGSE, 2008).

De todos os fatores de risco para óbito entre os indivíduos infectados pelo HIV, os estudos têm sugerido que o grau de imunodeficiência, traduzido por

uma baixa contagem de linfócitos CD4, é o principal determinante de mortalidade nessa população (ACKHA, 1995; WHALEN, 2002; DHEDA, 2004) e o aumento de CD4 tem sido, classicamente, associado a melhor evolução e sobrevida (WHALEN, 2002). A associação entre baixa contagem de linfócitos CD4 e maior risco de óbito provavelmente reflete a gravidade da infecção pelo HIV, a maior probabilidade de desenvolvimento de outras doenças oportunistas e as apresentações atípicas da tuberculose, que são mais freqüentes em fases avançadas de imunodeficiência e podem dificultar o diagnóstico de tuberculose e retardar o tratamento dessa doença (DEAN, 2002; WHALEN, 2002).

Por sua vez, a terapia antirretroviral contribuiu, dramaticamente, para melhorar a expectativa de vida de indivíduos infectados pelo HIV, particularmente, pela redução das mortes por doenças oportunistas (MOCROFT, 2002; ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION, 2008). Enquanto alguns autores relataram significativa redução na mortalidade de indivíduos com tuberculose/HIV quando comparadas a era pré e pós HAART (AKKSILP, 2007; SANGUANWONGSE, 2008), outros descreveram uma redução no risco de morte quando esses indivíduos iniciavam terapia antirretroviral durante o tratamento para tuberculose (NARITA, 1998; DHEDA, 2004; BREEN, 2006b; BLANC, 2007).

No entanto, o momento ideal para o início dos antirretrovirais em indivíduos com tuberculose e infecção pelo HIV ainda é controverso (DHEDA, 2004; VELASCO, 2009) particularmente, em decorrência da interação entre os ARV e os medicamentos para tuberculose e do aumento na freqüência e intensidade da reação paradoxal (MANOSUTI, 2006). Em contrapartida, o atraso no início da TARV pode implicar em elevado risco de progressão da doença (BREEN, 2006b).

Manossuti et al (2006) encontraram um risco de morte 20 vezes maior entre indivíduos que não receberam TARV durante o tratamento para

tuberculose e Akksilp et al (2007) verificaram que o início de TARV durante o tratamento para tuberculose, se traduziria em uma vida salva a cada três pacientes tratados.

Dean et al (2002) sugerem que o uso de TARV deve ser iniciado precocemente em pacientes com tuberculose e linfócitos CD4 menor do que 100 células/mm³, uma vez que, o atraso na TARV poderia levar a maior redução da carga viral e redução da mortalidade. No entanto, esta opinião não é compartilhada por Harrison et al (2002), que sugerem que os estudos ainda são insuficientes para que se recomende terapia antirretroviral nos primeiros dois meses de tratamento para tuberculose, principalmente por conta das altas taxas de reações adversas e necessidade de interrupção do tratamento (34%).

No entanto, apesar do potencial benefício da terapia antirretroviral em pacientes com tuberculose, e das recomendações atuais de se iniciar TARV precocemente para indivíduos com tuberculose/HIV, essa decisão ainda tem sido realizada com base na apresentação clínica de cada caso. Conseqüentemente, o início da TARV algumas vezes é protelado por decisão médica, o que pode minimizar os benefícios desse tratamento (BLANC, 2007).

2.0 MODELO TEÓRICO

Modelo teórico

O tratamento concomitante da infecção pelo HIV e da tuberculose apresenta uma série de desafios, entre os quais, a longa duração do tratamento, a frequência de administração das drogas, o complexo potencial de interação medicamentosa e a toxicidade das duas terapias (MEINTJES, 2009; STERLING, 2010).

Uma vez iniciado o tratamento para tuberculose, vários fatores podem influenciar no risco de óbito e de abandono do tratamento em indivíduos infectados pelo HIV.

No presente estudo, optou-se por estudar os fatores sugeridos na literatura como estando potencialmente associados a esses dois desfechos do tratamento para tuberculose.

Para tal, os fatores de risco para óbito e abandono do tratamento para tuberculose foram agrupados por blocos, de acordo com características que se interrelacionam entre si. Estudaram-se os fatores biológicos, socioeconômicos, aqueles relacionados aos hábitos de vida, os fatores clínicos, os fatores relacionados ao HIV e aqueles relacionados à tuberculose, conforme mostrado na figura 1.

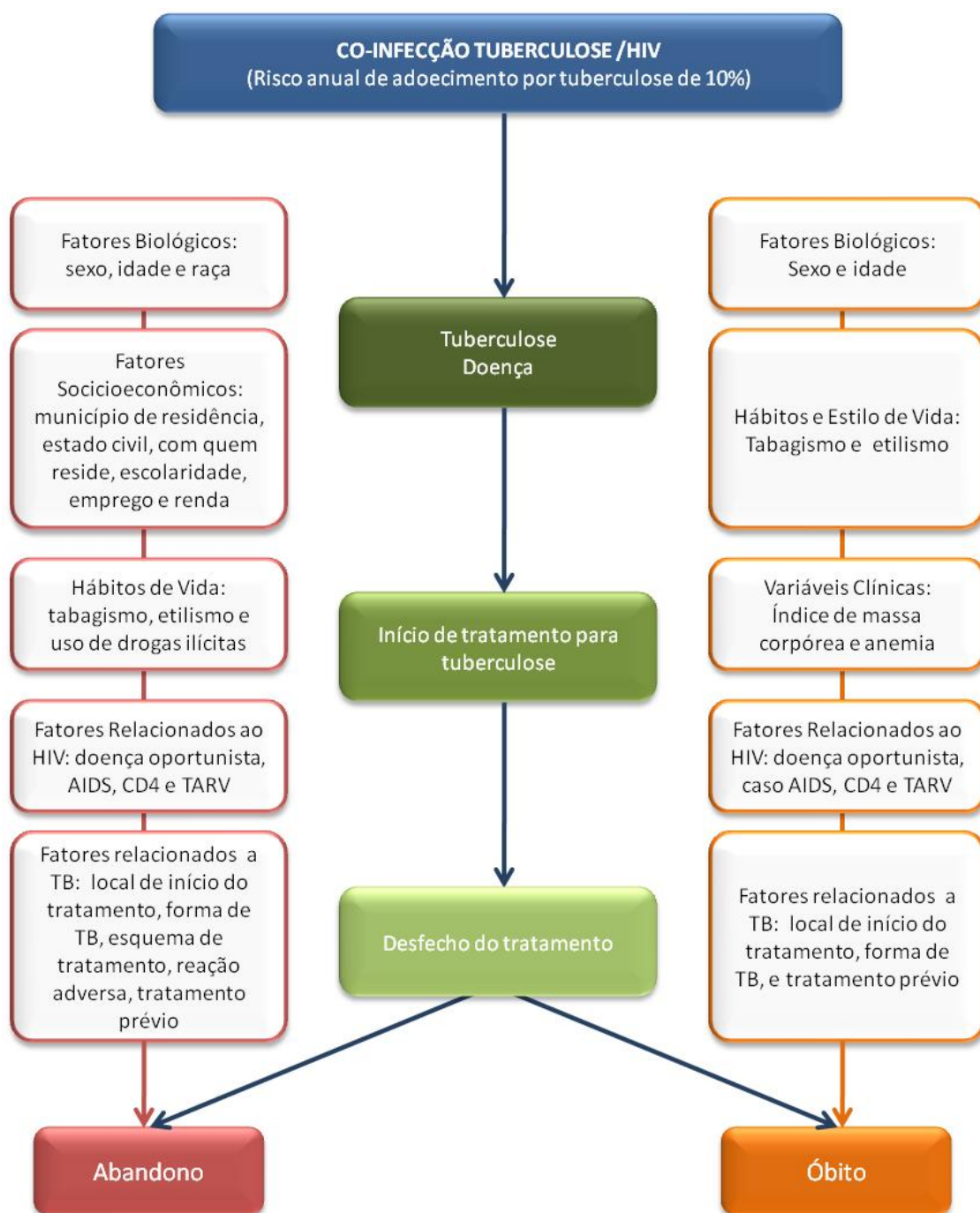


Figura 1 - Modelo Teórico dos fatores de risco para óbito e abandono do tratamento para tuberculose em uma coorte de indivíduos infectados pelo HIV em Pernambuco, 2007-2009.

3.0 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Estimar a freqüência de abandono do tratamento para tuberculose, a taxa de incidência de óbito e a probabilidade de sobrevida após o início do tratamento para tuberculose e identificar os fatores de risco para o abandono do tratamento para tuberculose e os fatores associados ao tempo até o óbito em uma coorte de indivíduos infectados pelo HIV.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1 – Estimar a freqüência de abandono do tratamento para tuberculose e a taxa de incidência de óbito após o início do tratamento para tuberculose em uma coorte de indivíduos infectados pelo HIV.
- 2 – Estimar a probabilidade de sobrevida após o início do tratamento para tuberculose em uma coorte de indivíduos infectados pelo HIV.
- 3 – Identificar os fatores de risco para abandono do tratamento para tuberculose em indivíduos coinfectedados pelo HIV, relacionados aos fatores biológicos (sexo, idade e raça), aos fatores sócioeconômicos (município de residência, estado civil, com quem reside, escolaridade, emprego e renda), aos hábitos de vida (tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas), aos fatores relacionados ao HIV (presença de doenças oportunistas, caso AIDS, contagem de linfócitos CD4 e terapia antirretroviral) e aos fatores relacionados à tuberculose (local de início do tratamento para tuberculose, forma clínica de tuberculose, tratamento prévio para tuberculose, esquema terapêutico para tratar a tuberculose, reações adversas ao tratamento para tuberculose).
- 4 - Identificar os fatores associados ao tempo até o óbito após o início do tratamento para tuberculose em indivíduos coinfectedados pelo HIV, relacionados

aos fatores biológicos (sexo e idade), aos hábitos de vida (tabagismo e etilismo), aos fatores clínicos, (Índice de Massa Corpórea e anemia), aos fatores relacionados ao HIV (presença de doenças oportunistas, caso AIDS, contagem de linfócitos CD4 e terapia antirretroviral) e aos fatores relacionados à tuberculose (local de início do tratamento para tuberculose, forma clínica de tuberculose e tratamento prévio para tuberculose).

4.0 MÉTODO

O presente estudo faz parte de um projeto interinstitucional, conduzido por um grupo de pesquisa (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 estudar vários aspectos da infecção pelo HIV, abordando coinfeções e complicações da terapia antirretroviral, possibilitando uma avaliação mais global dos mesmos, potencializando os benefícios em nível individual e otimizando os recursos para pesquisa.

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 junho de 2007 no Hospital Correia Picanço e no Hospital Universitário Oswaldo Cruz, dois Serviços de referência para HIV em Pernambuco, responsáveis por cerca de 70% do atendimento de indivíduos HIV positivos no Estado.

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Para o estudo sobre os fatores de risco para o abandono do tratamento para tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV e para o estudo de sobrevida de pacientes infectados pelo HIV que iniciaram tratamento para tuberculose, um estudo de coorte prospectivo foi conduzido, em indivíduos infectados pelo HIV, maiores de 18 anos, que iniciaram tratamento para tuberculose em dois Hospitais de Referência para HIV/AIDS no Estado de Pernambuco, no período de Junho de 2007 a Dezembro de 2009. Os dois

serviços de referência: Hospital Correia Picanço (HCP) e Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) são responsáveis pelo atendimento de cerca de 70% dos pacientes infectados pelo HIV no Estado.

4.2 OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA

4.2.1 População da Pesquisa e Local de Estudo

A população do estudo foi composta por uma coorte de indivíduos infectados pelo HIV, maiores de 18 anos, que iniciaram tratamento para tuberculose no período de junho de 2007 a dezembro de 2009, em dois serviços de referência para pacientes infectados pelo HIV em Pernambuco, o Hospital Correia Picanço e o Hospital Universitário Oswaldo Cruz, responsáveis por cerca de 70% do atendimento a pacientes HIV positivos no Estado.

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. Atualmente, o serviço tem em registro ativo cerca de 5.500 pacientes dos quais, aproximadamente, 85% utilizam terapia antirretroviral. Cerca de setecentos pacientes são matriculados anualmente, na proporção de dois homens para cada mulher. O Serviço realiza atendimentos em caráter ambulatorial com equipe multiprofissional, em regime de hospital dia e de 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. Cerca de 2.000 pacientes estão cadastrados para uso de terapia antirretroviral, o que representa 85% dos pacientes acompanhados no Serviço. O hospital dispõe de leitos para internamento em diversas especialidades e leitos de hospital dia, além de prestar assistência ambulatorial com equipe multiprofissional.

Foram incluídos no estudo indivíduos infectados pelo HIV, maiores de 18 anos, que iniciaram tratamento para tuberculose no período de junho de 2007

a dezembro de 2009, em dois serviços de referência para pacientes infectados pelo HIV em Pernambuco, o Hospital Correia Picano e o Hospital Universitário Oswaldo Cruz. Os indivíduos foram incluídos no estudo por ocasião da notificação compulsória da tuberculose, que é um pré-requisito para iniciar o tratamento da doença no Brasil.

Foram excluídos do estudo aqueles pacientes que tiveram mudança do diagnóstico de tuberculose durante o acompanhamento.

4.2.2 Tipo de Amostragem e Definição do Tamanho da Amostra

Para os dois estudos realizados, considerando tratar-se de uma coorte com grupos de comparação internos, em que uma mesma amostra foi utilizada para vários objetivos diferentes, o cálculo do tamanho da amostra foi baseado nos resultados de estudo realizado por Maruza et al (2008), tomando-se como parâmetros a variável contagem de linfócitos CD4. Para essa variável, a frequência de desfecho desfavorável entre indivíduos com contagem de linfócitos CD4 <50 células/mm³ foi de 45% e, para aqueles com linfócitos CD4 $200 >$ células/mm³, foi de 22%, o que daria um tamanho de amostra mínimo de 70 pacientes em cada grupo.

No entanto, levando-se em consideração os vários fatores que foram ajustados entre si, optou-se por selecionar todos os indivíduos coinfectados que iniciarem o tratamento para tuberculose nos 24 meses subsequentes ao início da pesquisa.

4.2.3 Definição de Termos e Variáveis de Estudo

4.2.3.1 Definições de termos

A definição de termos, para os dois estudos, foi limitada àquelas variáveis para as quais os autores diferem quanto a sua conceituação operacional, utilizando-se como referência as recomendações do Programa Nacional de Controle da Tuberculose/Ministério da Saúde (BRASIL, 2002).

Caso de tuberculose: Considerou-se caso de tuberculose o indivíduo que iniciou tratamento para tuberculose por suspeita clínica ou mediante confirmação laboratorial do diagnóstico de tuberculose.

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

4.2.3.2 Definição e categorização das variáveis

Variáveis dependentes ou variável resposta

Para o estudo sobre os **Fatores de risco para o abandono do tratamento para tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV**, o desfecho de interesse do estudo foi o abandono do tratamento para tuberculose, definido como o não comparecimento do paciente à unidade de saúde, por mais de 30 dias consecutivos, após a data aprazada para o seu retorno. O sucesso do tratamento compreendeu a cura e completar o tratamento para tuberculose.

Para o estudo de **Sobrevida de pacientes infectados pelo HIV que iniciaram tratamento para tuberculose** o desfecho de interesse foi o tempo decorrido entre o início do tratamento para tuberculose e o óbito ou encerramento do estudo, calculado subtraindo a data do óbito ou do final do estudo e a data do início do tratamento para TB. Óbito foi considerado quando o paciente que iniciou tratamento para tuberculose morreu durante o período de acompanhamento do estudo, independente da causa.

Variáveis independentes

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

a) Variáveis biológicas

Sexo: Categorizada como:

1. Sexo masculino;
2. Sexo feminino.

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. De 18 a 29 anos;
2. De 30 a 49 anos;
3. De 50 e mais anos.

Raça: Cor auto-referida. Categorizada como:

1. Branca;
2. Não branca.

b) Variáveis socioeconômicas:

Município de residência: Cidade onde o paciente reside quando do início do tratamento para tuberculose. Categorizado como:

1. Recife;
2. Região Metropolitana;
3. Interior do Estado

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

1. Até 9 anos de estudo;
2. 10 a 19 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.

Renda: Número de salários mínimos recebidos pelo paciente no momento da sua inclusão no estudo. Categorizada como:

1. Menor do que 1 salário mínimo (incluindo os sem renda);
2. Maior ou igual a 1 salário mínimo.

Suporte social: O termo suporte social tem aqui um significado bastante limitado, sendo considerados com suporte social aqueles indivíduos que estavam inseridos dentro de um núcleo familiar e sem suporte social os indivíduos solteiros ou que viviam sozinhos, os viúvos e os separados. Para sua caracterização, levou-se em consideração o estado civil e com quem o paciente residia no momento da sua inclusão no estudo, conforme descrito abaixo:

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 companheiro;
3. Sozinho.

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 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).

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: Foram considerados usuários de drogas ilícitas aqueles indivíduos que referirem uso rotineiro das mesmas. Será categorizado como:

1. Sim;
2. Não.

d) Variáveis clínicas:

Nível de hemoglobina: Foram considerados os valores da hemoglobina obtidos por ocasião da entrada do paciente no estudo. Utilizaram-se os valores de referência de 12 g/dL para o sexo feminino e 14 g/dL para o sexo masculino, conforme o critério EUROSIDA (MOCROFT, 1999). Categorizado como:

1. Normal (hemoglobina dentro dos valores de referência);
2. Anêmico (hemoglobina abaixo dos valores de referência).

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

1. Desnutridos ($IMC < 18.5 \text{ Kg/m}^2$);
2. Eutróficos ($IMC \geq 18.5 - 24.9 \text{ Kg/m}^2$);
3. Sobrepeso ($IMC \geq 25 - 29.9 \text{ Kg/m}^2$);
4. Obeso ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$).

e) Variáveis relacionadas ao HIV:

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, 2003). Categorizado como:

1. Sim;

2. Não.

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 (2003), em um período de até 3 meses do início do tratamento para tuberculose. Categorizada como:

1. Sim;

2. Não.

Contagem de linfócitos CD4: Contagem de CD4 por ocasião da entrada do paciente na coorte ou até seis meses antes do início do tratamento para tuberculose. Categorizada em:

1. Maior ou igual a 200 células/mm³;

2. Menor do que 200 células/mm³.

Utilização de terapia antirretroviral: Uso de drogas anti-retrovirais antes ou durante o tratamento para tuberculose. Categorizada como:

1. Sim;

2. Não.

Momento de utilização da terapia antirretroviral: Momento em que drogas antirretrovirais foram iniciadas, em relação ao início do tratamento para tuberculose. Categorizado como:

1. Utilização de terapia antirretroviral antes do início do tratamento para tuberculose;

2. Início de terapia antirretroviral nos primeiros dois meses do tratamento para tuberculose;

3. Início de terapia antirretroviral após os dois primeiros meses do tratamento para tuberculose;

4. Não utilizou em nenhum momento terapia antirretroviral.

f) Variáveis relacionadas à tuberculose:

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

1. Sim;
2. Não.

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.

Forma clínica da tuberculose: Órgão ou tecido acometido pela tuberculose. Categorizada como:

1. Pulmonar;
2. Extrapulmonar;
3. Pulmonar e extrapulmonar;
3. Disseminada.

Tipo de esquema para tratar a tuberculose: Esquema terapêutico utilizado para tratar a tuberculose, definido de acordo com o Ministério da Saúde do Brasil (2002). Categorizado como:

1. Esquema I (constituído por isoniazida, rifampicina e pirazinamida);
2. Esquema IR (constituído por isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol);
3. Esquema III (constituído por estreptomicina, pirazinamida, etambutol e etionamida);
4. Outros esquemas (esquemas alternativos para toxicidade hepática, intolerância e multirresistência).

Reações adversas ao tratamento para tuberculose: Ocorrência de reações adversas que possam estar relacionadas ao tratamento para tuberculose. Categorizada como:

1. Sim;
2. Não.

4.2.4 Método de Coleta e Processamento dos Dados

Os indivíduos foram incluídos no estudo por ocasião da notificação compulsória da tuberculose, que é um pré-requisito para iniciar o tratamento da doença no Brasil. A notificação da tuberculose foi realizada pelo médico assistente, na rotina do atendimento dos serviços, quando, após a confirmação do diagnóstico de tuberculose ou mediante suspeição clínica da doença, esse profissional decidia por iniciar o tratamento para tuberculose. Quando o paciente era encaminhado às farmácias dos serviços com a ficha de notificação compulsória de tuberculose, para receber a sua medicação, a equipe de campo da pesquisa era comunicada. Quando os pacientes iniciavam tratamento para tuberculose em nível 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 durante os finais de semana. Nestas circunstâncias, a equipe era comunicada na segunda-feira.

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 aferia a pressão arterial e obtinha as medidas antropométricas do paciente. Informações complementares sobre os fatores de risco estudados foram também coletadas a partir de prontuário médico em um instrumento específico para o estudo (Apêndice B).

Os indivíduos foram acompanhados, entrevistados e pesados mensalmente, a partir de uma ficha de monitoramento da pesquisa (Apêndice

D), até a conclusão ou abandono do tratamento para tuberculose no caso do estudo sobre os **Fatores de risco para o abandono do tratamento para tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV**. Para o estudo de **Sobrevida de pacientes infectados pelo HIV que iniciaram tratamento para tuberculose**, os pacientes foram acompanhados até o óbito ou até o final do período de acompanhamento do estudo.

Para evitar erros de classificação, foram realizadas buscas no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) para os pacientes que abandonaram o tratamento. Informação sobre a ocorrência de óbito foi obtida das seguintes fontes: pesquisa nos prontuários médicos em data posterior a data limite da pesquisa, busca nos núcleos de epidemiologia e pesquisa no Sistema de Mortalidade (SIM) de Pernambuco.

Durante o período de acompanhamento da coorte, os exames para contagem de linfócitos CD4 e para a quantificação da carga viral do HIV, 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 seguiram o fluxo normal dos 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).

4.2.5 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.

4.2.6 Padronização das Técnicas

Amostras de escarro dos indivíduos HIV positivos sintomáticos respiratórios 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.

Carga Viral para HIV: A carga viral para HIV foi quantificada pelo AMPLICOR HIV *monitor test*, cuja metodologia se baseia na técnica de PCR. O resultado foi dado em número de cópias do genoma viral/ml de plasma, com seu logaritmo correspondente. A sensibilidade do teste é de 200 cópias/ml.

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.

4.3 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 (version 7.5). Os dados foram analisados utilizando o STATA versão 8.2. e o R versão 2.10.

A média, mediana e medidas de frequência foram utilizadas para descrever as características de cada grupo em ambos os estudos. Para identificação de fatores de risco para o abandono, os indivíduos que foram a óbito ou continuavam em tratamento para a tuberculose ao final do período do estudo foram excluídos da análise.

Para a identificação dos fatores de risco para abandono do tratamento da tuberculose, inicialmente verificou-se, em análise univariada, a associação de cada uma das variáveis independentes com o desfecho, sendo a magnitude dessa associação estimada através do "odds ratio". Para avaliar a significância estatística foi utilizado o intervalo de confiança de 95% (do "odds ratio") e o valor de p (teste do qui quadrado). A associação foi considerada estatisticamente significativa quando $p < 0,05$.

As variáveis que na análise univariada apresentaram uma associação com o desfecho com um valor de p menor do que 0,20 foram introduzidas em um modelo multivariado intra-bloco, utilizando-se regressão logística múltipla. A significância estatística da introdução de cada variável, uma a uma, no modelo, foi testada de acordo com o valor de "p" obtido na razão de máxima verossimilhança. Na regressão logística múltipla, o antilogaritmo do coeficiente para cada variável corresponde ao "odds ratio" que estima a magnitude da associação entre o fator e o abandono, controlando para o efeito de todas as outras variáveis no modelo. As variáveis que foram selecionadas em cada bloco foram introduzidas em um modelo final, procedendo-se a seleção das variáveis conforme procedimento acima descrito.

Para a análise de sobrevida o estimador de Kaplan-Meier foi utilizado para calcular a probabilidade de sobrevida e a mediana de tempo de sobrevida, e o teste de logrank para comparar as curvas de sobrevida. O modelo de regressão semi-paramétrico de Cox foi utilizado para identificar os fatores associados ao tempo de sobrevida. Para avaliar esta associação utilizou-se a razão de riscos ("hazard ratio" [HR]) de óbito a cada mês após o início do tratamento para tuberculose ajustando pelos fatores de confusão. A proporcionalidade do HR foi verificada através de teste analítico e graficamente com a análise de resíduos de Schoenfeld.

Aquelas variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa com o tempo até o óbito, mas que não satisfizeram o pressuposto de proporcionalidade, não foram introduzidas no modelo multivariado, porém as demais variáveis foram ajustadas pelas mesmas, utilizando-se a técnica de estratificação. O valor de p abaixo de 0.05 foi considerado estatisticamente significativo.

4.4 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS

Uma das limitações do presente estudo é que nem todos os indivíduos que iniciaram tratamento para tuberculose participaram da pesquisa. No entanto, a inclusão ou não dos indivíduos potencialmente elegíveis não obedeceu nenhum critério específico, nem ocorreu devido à recusa, mas, sobretudo, pela dificuldade de captação dos pacientes. Acredita-se que isso não tenha interferido nas associações encontradas, pela comparabilidade dos indivíduos incluídos e não incluídos no estudo, sugerida pela semelhança quanto a algumas variáveis testadas (sexo, faixa etária e percentual de óbito e de abandono).

Pelas características dos desfechos que estavam sendo estudados, praticamente não existiu perda no acompanhamento, uma vez que o abandono do tratamento para tuberculose era uma variável resposta do

estudo e, na análise de sobrevida os indivíduos contribuíram com o tempo que permaneceram no estudo. A ocorrência ou não de óbito foi pesquisada nos prontuários médicos em data posterior a data limite da pesquisa, nos núcleos de epidemiologia e no Sistema de Mortalidade (SIM) de Pernambuco. Pacientes que foram transferidos para outros serviços foram considerados perda (no estudo de abandono), mas isso aconteceu com apenas seis indivíduos.

Outro problema que pode ter ocorrido diz respeito ao erro de classificação, uma vez que, pacientes com tuberculose podem não ter sido adequadamente diagnosticados e pacientes sem tuberculose podem ter sido erroneamente diagnosticados como tendo a doença. Esse erro pode ter sido minimizado pela experiência dos profissionais que prestam assistência especializada a esses indivíduos nos dois Serviços de Referência.

Erro de classificação em relação ao abandono pode ter ocorrido, no entanto, para os pacientes que abandonaram o tratamento foram realizadas buscas no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) para evitar que o óbito, se desconhecido pelo serviço, fosse erroneamente interpretado como abandono.

Erro de classificação em relação às exposições estudadas pode ter ocorrido. No entanto, esse erro foi minimizado pela elaboração de questionário e ficha de coleta de dados específicos para a pesquisa, pelo treinamento da equipe de campo e pela utilização de técnicas padronizadas nos exames de rotina utilizados. Além disso, o erro de classificação, se existiu, foi não diferencial, cujo efeito é subestimar as associações.

Por falta de informação para todos os pacientes para algumas variáveis, nem todos os pacientes foram incluídos em todas as análises. Acredita-se que aqueles pacientes para os quais as informações não foram completas, não diferem dos demais e que a inclusão dos mesmos, provavelmente aumentaria o poder do estudo, mas não alteraria as associações encontradas.

O fato de que todos os pacientes foram acompanhados em serviços localizados na mesma cidade é outra questão a ser considerada, uma vez que isto pode ter limitado a possibilidade de extrapolação dos resultados do estudo para outros locais. No entanto, os resultados poderão ser inferidos para os pacientes acompanhados nos dois serviços que representam 70% da demanda do Estado de Pernambuco, não havendo problema quanto à validade interna do estudo. Quanto à validade externa, esta dependerá de quanto os pacientes e o atendimento nesses serviços diferirem dos demais.

5.0 RESULTADOS

5.1 ARTIGO 1

Fatores de risco para o abandono do tratamento para tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV em Pernambuco, Brasil: um estudo de coorte prospectivo.

Magda Maruza,¹ Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque,² Isabella Coimbra,¹ Líbia Vilela Moura,¹ Ulisses Ramos Montarroyos,¹ Demócrito de Barros Miranda Filho,³ Heloísa Ramos Lacerda,¹ Laura Cunha Rodrigues,⁴ Ricardo Arraes de Alencar Ximenes,¹.

Resumo

Introdução: O tratamento concomitante da infecção pelo HIV e da tuberculose (TB) apresenta uma série de desafios para a adesão. Este estudo foi realizado com o objetivo de identificar fatores de risco para o abandono do tratamento para TB em indivíduos infectados pelo HIV.

Métodos: Um estudo de coorte prospectivo foi conduzido em indivíduos infectados pelo HIV, que iniciaram tratamento para TB em Pernambuco, Brasil, os quais foram acompanhados mensalmente até a conclusão ou abandono do tratamento para TB. Utilizou-se regressão logística para cálculo dos odds ratios brutos e ajustados e foram estimados os respectivos intervalos de confiança e valor de p.

Resultados: De uma coorte de 2.310 indivíduos infectados pelo HIV, foram selecionados 390 indivíduos que iniciaram tratamento para TB e analisados 273 indivíduos que completaram ou abandonaram o tratamento para tuberculose. A frequência de abandono foi de 21,7% e identificados os seguintes fatores de risco: sexo masculino, tabagismo e contagem de linfócitos CD4 menor do que 200 células/mm³. Idade acima de 29 anos, escolaridade entre 10 e 19 anos de estudo e o uso de terapia antirretroviral (TARV) foram identificados como fatores de proteção.

Conclusão: Os resultados apontam para a necessidade de ações mais específicas, direcionadas para reduzir o abandono do tratamento para TB em indivíduos do sexo masculino, mais jovens, com baixa escolaridade, tabagistas e com contagem de linfócitos CD4 < 200 células/mm³. O uso de TARV foi protetor para o abandono, reforçando a estratégia do início precoce de TARV em indivíduos com tuberculose.

PALAVRAS CHAVE: HIV. Tuberculose. Tratamento da tuberculose. Abandono. Terapia antirretroviral.

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.

Este projeto foi financiado pelo Ministério da Saúde do Brasil (CSV 182/06).

Magda Maruza. E-mail: magdamaruza@yahoo.com.br

Endereço para correspondência: Estrada Real do Poço, 373, Poço da Panela, Recife, PE, Brasil.
CEP 52061-200.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é a principal causa de adoecimento e morte entre indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), particularmente nos países em desenvolvimento [1]. Mundialmente, estima-se que, dos 33,2 milhões de indivíduos infectados pelo HIV, 2,2 milhões estão infectados pelo bacilo da tuberculose [2]. Em 2008, dos 9,4 milhões de casos incidentes de tuberculose no mundo, aproximadamente 1,4 milhões foram em indivíduos infectados pelo HIV [3, 4].

O Brasil, que desde 1996 vem garantindo acesso ao tratamento antirretroviral (TARV) a todas as pessoas que vivem com HIV, tem cerca de 50 milhões de indivíduos infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis* e, aproximadamente, 14% dos casos de tuberculose estão relacionados ao HIV [5, 6]. Até julho de 2009 haviam sido registrados 544.846 casos de AIDS, estimando-se que existam 630 mil pessoas infectadas pelo HIV no país [7]. Em 2008, o coeficiente de incidência de tuberculose variou de 44,5 por 100.000 habitantes na região Norte do país a 38,1 por 100.000 habitantes na região Nordeste, onde está localizado o Estado de Pernambuco, o qual tem o maior coeficiente de incidência de tuberculose dessa região (47,6 por 100.000 habitantes) [8]. Nesse mesmo período, Recife, capital do Estado de Pernambuco, foi a capital brasileira com o maior número de casos novos de tuberculose no país (132 casos por 100.000 habitantes) [8]. Em 2006, o percentual de cura e abandono para os casos novos de tuberculose no Brasil foi de 73% e 9%, respectivamente. Por sua vez, este percentual foi de 57% e 14% para os casos HIV positivos [9].

Em princípio, o tratamento para tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV deve ser o mesmo utilizado para aqueles com tuberculose e sem infecção pelo HIV [9-11]. Por sua vez, a terapia antirretroviral altamente potente (HAART), além de ter revolucionado o tratamento da infecção pelo HIV, também diminuiu o risco de adoecimento e morte por tuberculose [12-14]. No entanto, o

tratamento concomitante da infecção pelo HIV e da tuberculose apresenta uma série de desafios para a adesão, entre os quais: a longa duração do tratamento, a frequência de administração das drogas, o complexo potencial de interação medicamentosa, a toxicidade das duas terapias e a ocorrência da síndrome de reconstituição imune [10, 15]. Portanto, completar o tratamento para tuberculose é um fenômeno complexo, dinâmico, que representa um desafio em vários níveis: para o paciente, que necessita tomar medicação por um período mínimo de seis meses e realizar visitas regulares as unidades de atendimento; e para os serviços de saúde pública, uma vez que os pacientes que abandonam o tratamento para tuberculose podem continuar transmitindo a doença ou adquirir cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis* [16, 17].

Vários estudos têm sido realizados com o objetivo de identificar os principais fatores de risco para o abandono do tratamento para tuberculose, incluindo revisões sistemáticas e meta-análise [18-20]. Em diferentes abordagens e metodologias, alguns estudos identificaram fatores de risco para o desfecho do tratamento para tuberculose, entre eles o abandono, em populações que incluíam, ou não, indivíduos co-infectados pelo HIV [21-31]. Outros estudos, utilizando como desfecho principal o abandono do tratamento para tuberculose, em populações constituídas, ou não, por indivíduos co-infectados pelo HIV, também foram publicados [32-41]. No entanto, poucos estudos analisaram os fatores de risco para o abandono do tratamento para tuberculose, como desfecho principal, de forma prospectiva, em uma população de indivíduos co-infectados pelo HIV.

Este estudo tem como objetivo estimar a frequência de abandono do tratamento para tuberculose em uma coorte de indivíduos infectados pelo HIV e identificar os fatores de risco para sua ocorrência.

MÉTODOS

Desenho, local e população do estudo

Um estudo de coorte prospectivo foi conduzido, em indivíduos infectados pelo HIV, maiores de 18 anos, que iniciaram tratamento para tuberculose em dois Hospitais de Referência para HIV/AIDS no Estado de Pernambuco, região Nordeste do Brasil, no período de Junho de 2007 a Dezembro de 2009. Os dois serviços de referência, sede do estudo, (Hospital Correia Picanço e Hospital Universitário Oswaldo Cruz) são responsáveis pelo atendimento de cerca de 70% de todos os pacientes com HIV/AIDS no Estado. Foram excluídos do estudo aqueles pacientes que tiveram mudança do diagnóstico de tuberculose durante o acompanhamento.

O desfecho de interesse do estudo foi o abandono do tratamento para tuberculose, definido como o não comparecimento do paciente à unidade de saúde, por mais de 30 dias consecutivos, após a data aprazada para o seu retorno e a cura do tratamento. Os demais desfechos do tratamento foram definidos conforme recomendação do Ministério da Saúde do Brasil [5]. Sucesso do tratamento compreendeu a cura e completar o tratamento para tuberculose.

Recrutamento e acompanhamento da coorte

Os indivíduos foram incluídos no estudo por ocasião da notificação compulsória da tuberculose, que é um pré-requisito para iniciar o tratamento da doença Brasil, e acompanhados mensalmente até a conclusão ou abandono do tratamento. Todos os indivíduos foram entrevistados a partir de um questionário elaborado para a pesquisa, por um profissional de saúde previamente capacitado, após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Informações complementares sobre os fatores de risco estudados foram também coletadas a partir de prontuário médico em um instrumento específico para o estudo. Para os pacientes que abandonaram o tratamento foram

realizadas buscas no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) para evitar erro de classificação.

Definições de termos e variáveis de estudo

Considerou-se com tuberculose ativa o indivíduo que iniciou tratamento para tuberculose por suspeita clínica ou mediante confirmação laboratorial do diagnóstico de tuberculose. Foi considerado infectado pelo HIV o indivíduo com teste para HIV positivo pelas técnicas de ELISA, imunofluorescência, Western-blot ou teste rápido.

Para efeito de análise, as variáveis independentes foram agrupadas em cinco blocos: variáveis biológicas (sexo, faixa etária e raça); variáveis socioeconômicas (município de residência, estado civil, apoio social/com quem reside, escolaridade, trabalho e renda); variáveis relacionadas aos hábitos e estilo de vida (tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas); variáveis relacionadas ao HIV (doença oportunista três meses antes do início do tratamento para tuberculose, caso AIDS, contagem de linfócitos T CD4, uso de terapia antirretroviral); variáveis relacionadas à tuberculose (início do tratamento em ambulatório ou hospital), forma de apresentação da doença, tipo de esquema para tratamento e tratamento prévio).

Em relação ao etilismo os indivíduos foram classificados em abstinência (nunca bebeu ou bebeu menos de oito doses ao ano), bebedor leve (bebeu no máximo dois dias na semana, sem exceder 10 doses/mês), bebedor moderado (bebeu no mínimo 3 a 4 dias na semana excedendo 5 doses diárias), e bebedor pesado (quem 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).

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 [42].

Em relação ao tratamento para tuberculose foram considerados os seguintes esquemas terapêuticos: Esquema I (constituído por rifampicina, isoniazida e pirazinamida por dois meses, seguidos por rifampicina e isoniazida nos últimos quatro meses, em tratamento auto-administrado), esquema IR (quando o etambutol foi introduzido nos dois meses iniciais do esquema I), outros esquemas (quando da incompatibilidade do esquema para tuberculose com a terapia antirretroviral, a rifampicina foi substituída pela estreptomicina e etambutol [11]. HAART foi definido como a combinação de três diferentes antirretrovirais, independente do número de classes das drogas usadas. Esquemas antirretrovirais compostos por 2 inibidores da transcriptase reversa e efavirenz constituíram a opção de primeira escolha de TARV para pacientes em uso de rifampicina [11].

Análise estatística

Inicialmente foi calculada a incidência cumulativa de abandono, cura e óbito. Foram excluídos da análise, para identificação de fatores de risco para o abandono, os indivíduos que foram a óbito ou continuavam em tratamento para a tuberculose ao final do período do estudo. Em seguida verificou-se a associação de cada variável com o abandono e a cura do tratamento para tuberculose em análise univariada. A magnitude dessa associação foi expressa através do "odds ratio". Para avaliar a significância estatística foi utilizado o intervalo de confiança dos "odds ratio" e o valor de p obtido (teste do "qui quadrado"), sendo considerado significativo se $p < 0,05$. A partir da identificação das variáveis que na análise univariada apresentaram uma associação com o desfecho, ou seja, um "p" valor menor do que 0,20, foi realizada uma análise

multivariada utilizando-se a regressão logística múltipla em cada bloco de variáveis. As variáveis foram introduzidas no modelo, uma a uma, de acordo com o valor de "p" obtido na razão de máxima verossimilhança, sendo testada a significância estatística da introdução de cada variável no modelo. Na regressão logística múltipla, o antilogaritmo do coeficiente para cada variável corresponde ao "odds ratio" que estima a magnitude da associação entre o fator e o abandono, controlando para o efeito de todas as outras variáveis no modelo. As variáveis que foram selecionadas em cada bloco foram introduzidas no modelo final, procedendo-se a seleção das variáveis conforme procedimento acima descrito. Para entrada, armazenamento e análise dos dados foi utilizado o STATA versão 8.2. A entrada de dados e validação de dupla entrada foram realizados 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). Para análise de dados foi utilizado o STATA versão 8.2

Esse estudo faz parte do projeto CSV 182/06 - Estudo Clínico-Epidemiológico da Co-Infecção HIV/Tuberculose em Recife, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco. Registro no SISNEP FR-067159 / CAAE-0004.1.172.106-05 / REGISTRO CEP/CCS/UFPE 254/05).

RESULTADOS

De uma coorte de 2.310 pacientes infectados pelo HIV, foram identificados 566 pacientes que iniciaram tratamento para a tuberculose. Desses, 170 indivíduos não foram captados pela pesquisa e seis foram excluídos por mudança do diagnóstico da tuberculose. Dos 390 pacientes estudados, 188 pacientes (48,21%) obtiveram sucesso do tratamento para tuberculose, 85 (21,79%) abandonaram o tratamento, 66 (16,92%) foram a óbito e 51 (13,8%) continuavam em tratamento até o final do estudo. Foram incluídos na análise apenas os pacientes que obtiveram sucesso ou abandonaram o tratamento

para tuberculose, o que correspondeu a 273 indivíduos, conforme mostrado na figura 1.

Em relação às variáveis biológicas estudadas, 201 indivíduos eram do sexo masculino (69.7%). A idade variou de 18 a 67 anos, com média de 36.7 anos. A chance de abandono foi maior no sexo masculino. Os indivíduos com idade acima de 29 anos apresentaram menor chance de abandono do tratamento para tuberculose (Tabela 1).

Quando consideradas as variáveis socioeconômicas, os indivíduos solteiros, separados e viúvos apresentaram maior chance de abandonar o tratamento para tuberculose quando comparados aos casados. Os indivíduos com escolaridade entre 10 e 19 anos de estudo apresentaram menor chance de abandono do tratamento para tuberculose quando comparados aqueles com menor escolaridade (Tabela 1).

No bloco das variáveis relacionadas aos hábitos e estilo de vida, os indivíduos considerados etilistas moderados e pesados, apresentaram maior chance de abandono quando comparados àqueles que não ingeriam bebida alcoólica ou o faziam de forma leve. Maior chance de abandono também foi observada em fumantes (quase três vezes maior), em relação aos ex-fumantes e aqueles que nunca fumaram (Tabela 1).

No que diz respeito às variáveis relacionadas ao HIV, a chance de abandono entre os indivíduos com contagem de linfócitos CD4 menor do que 200 células/mm³ foi maior quando comparada a quem tinha 200 ou mais células/mm³ (OR=2,25; IC 95% 1,31-3,86; p=0,003). Aproximadamente 90% dos indivíduos que participaram do estudo fizeram uso de terapia antirretroviral. Indivíduos que utilizaram terapia antirretroviral tiveram menor chance de abandonar o tratamento para tuberculose quando comparados aqueles que não utilizaram TARV (Tabela 1).

Foram introduzidas no modelo multivariado todas as variáveis que tinham associação independente com o abandono em cada um dos blocos. Permaneceram no modelo as seguintes variáveis: sexo; idade; escolaridade; tabagismo; contagem de linfócitos CD4 e uso de terapia antirretroviral (Tabela 2).

Quando comparadas as características dos indivíduos incluídos na coorte com aqueles que iniciaram tratamento para tuberculose, mas não foram incluídos no estudo, verificou-se que as duas populações foram semelhantes com relação à idade (média de 36,7 anos com desvio padrão de 9,6 para os indivíduos incluídos na coorte, versus média de 37,5 com desvio padrão de 11,3 para os não incluídos, $p=0,2205$), ao sexo ($p=0,39$) e ao desfecho ($p=0,991$).

DISCUSSÃO

No presente estudo, foi encontrada uma frequência de abandono do tratamento para tuberculose de 21,7%. Os fatores de risco identificados para abandono do tratamento para tuberculose nesta coorte foram: sexo masculino, tabagismo e contagem de linfócitos CD4 menor do que 200 células/mm³. Idade acima de 29 anos, escolaridade entre 10 e 19 anos de estudo e o uso de terapia antirretroviral foram identificados como fator de proteção para abandono do tratamento para tuberculose.

O percentual de abandono do tratamento para a tuberculose verificado no presente estudo (21.7%), está acima dos 14% descritos em indivíduos infectados pelo HIV no Brasil [9] e dos 5% estabelecidos pela OMS [3]. No estado de Pernambuco, Albuquerque et al [25] e Maruza et al [27] encontraram percentuais de abandono de 14,8% e 11,5%, respectivamente. No entanto, apenas o segundo estudo incluiu, exclusivamente, indivíduos infectados pelo HIV. Outros autores brasileiros, que avaliaram essa população específica, encontraram percentuais de abandono entre 6,7% e 22% [39,43,44]. Uma

grande variabilidade nos percentuais de abandono também foi descrita fora do Brasil, variando de 0,55% na Holanda [45] a 81,5% a na Etiópia [46], conforme descrito em meta-análise realizada por Brasil e Braga [20], no entanto, apenas no primeiro estudo foram incluídos indivíduos infectados pelo HIV. Outros estudos, realizados em países que, como o Brasil, são responsáveis por 80% da carga mundial de tuberculose, também descreveram percentuais de abandono do tratamento para tuberculose semelhantes ao encontrado no presente estudo, entre os quais a Índia (22,6%) [47], Nigéria (23%) [48] e Etiópia (20%) [49]. Possivelmente, o alto percentual de abandono do tratamento para tuberculose, encontrado no presente estudo, reflete a fragilidade dos serviços de saúde envolvidos na pesquisa, no que diz respeito à adesão dos pacientes ao tratamento para tuberculose.

No presente estudo verificou-se que o sexo masculino foi fator de risco para o abandono do tratamento para tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV. Achados semelhantes foram descritos por diversos autores, em populações que incluíram indivíduos com e sem HIV [22,29,33,50-54]. Várias explicações têm sido sugeridas para justificar a associação entre sexo masculino e abandono do tratamento para tuberculose. Alguns autores sugerem que a maior frequência de abandono do tratamento para tuberculose entre os homens poderia estar relacionada a uma maior frequência de tabagismo e etilismo nessa população, os quais também seriam considerados como fatores de risco para abandono do tratamento para tuberculose [39,55,56]. No entanto, essa justificativa não se aplica ao presente estudo, uma vez que o sexo masculino esteve independentemente associado ao abandono do tratamento para tuberculose. Natal et al [38] sugerem que o abandono do tratamento para tuberculose não estaria associado ao sexo e sim a variáveis sociais e de percepção da doença. No entanto, acredita-se que, uma possível explicação para os resultados encontrados no presente estudo poderia estar relacionada à descrição de que as mulheres são mais motivadas a realizar o tratamento para tuberculose [57,58]

e teriam maior necessidade e desejo de cura, superando as reações adversas aos medicamentos no seu período mais crítico [59].

O tabagismo foi identificado, no presente estudo, como um fator de risco independente para o abandono do tratamento para tuberculose. Achados semelhantes foram descritos por outros autores em estudos que envolveram indivíduos com e sem infecção pelo HIV [54,56,60,61]. A associação entre tabagismo e abandono do tratamento para tuberculose é pouco clara e os estudos são divergentes [18]. Uma possível razão para a os resultados encontrados no presente estudo pode ser aquela considerada por Kittikraisak et al [60], os quais especularam que, entre os tabagistas, os sintomas respiratórios crônicos ocasionados pelo cigarro dificultariam a melhora da sintomatologia respiratória secundária à tuberculose, o que poderia acarretar em uma descrença na efetividade das drogas para tuberculose e, conseqüentemente, levar ao abandono das mesmas. Outra explicação seria a de que o tabagismo estaria associado a estilos de vida e comportamentos de risco que influenciariam na adesão medicamentosa [62]. Tabagistas são menos propensos do que os não-tabagistas a desenvolver comportamentos saudáveis, tais como uma alimentação saudável [63] e atividade física [64]. Além disso, o tabagismo também pode estar relacionado à depressão e pior adesão terapêutica, conforme descrito por Webb et al [65], em indivíduos infectados pelo HIV em uso de HAART.

Apesar do grau de imunodeficiência, traduzido por uma baixa contagem de linfócitos CD4, ser um dos principais fatores de risco para óbito em indivíduos com tuberculose e infecção pelo HIV [27,66], não foi encontrado, na literatura consultada, estudos que associem baixas contagens de linfócitos CD4 e abandono do tratamento para tuberculose. No presente estudo, uma contagem de linfócitos CD4 menor do que 200 células/mm³ esteve associada a uma maior frequência de abandono do tratamento para tuberculose. Uma

possível explicação seria a de que os indivíduos com baixa contagem de linfócitos CD4 apresentassem esse resultado por terem pouca adesão ao tratamento de uma maneira geral e, conseqüentemente, ao tratamento para tuberculose. Essa opinião é compartilhada com Shuter & Bernstein [67] que identificaram a baixa contagem de linfócitos CD4 como um fator de risco independente para não adesão a um esquema antirretroviral contendo lopinavir/ritonavir. Outra explicação poderia ser a de que a não adesão ao tratamento para tuberculose fosse conseqüência da polifarmácia gerada pelo uso da TARV e de outras drogas para prevenção e tratamento de outras doenças oportunistas. No entanto, em uma análise de subgrupo (dados não apresentados) verificou-se que a associação entre baixa contagem de linfócitos CD4 e abandono do tratamento para tuberculose existiu mesmo naqueles indivíduos que não fizeram uso de TARV. Além disso, não se verificou associação entre abandono e tratamento de outras doenças oportunistas.

Verificou-se que a chance de abandono do tratamento para tuberculose foi menor nos indivíduos com idade maior de 29 anos, em consonância com outros estudos que encontraram maior risco de abandono do tratamento para tuberculose em faixas etárias mais jovens [25,29]. No entanto, nos estudos referidos acima, além das populações estudadas não terem sido constituídas exclusivamente por indivíduos infectados pelo HIV, as faixas etárias também foram categorizadas em diferentes pontos de corte. Acredita-se, assim como foi descrito por Mendes et al [68], que os indivíduos mais jovens não tenham a mesma percepção da doença e nem o mesmo estímulo em cumprir adequadamente o tratamento para tuberculose quando comparados aqueles com mais idade, especialmente quando ocorre uma melhora clínica da tuberculose com o tratamento.

No presente estudo, foi identificado que a maior escolaridade (mais de 9 anos de estudo) foi associada a menor chance de abandono do tratamento para

tuberculose. Outros estudos envolvendo indivíduos com tuberculose com e sem infecção pelo HIV também evidenciaram que aqueles com baixa escolaridade abandonam mais freqüentemente o tratamento para tuberculose [25,55]. Acredita-se que, a baixa escolaridade dificulta a percepção da gravidade da doença e gera dificuldades no entendimento das orientações médicas, comprometendo o uso correto das medicações prescritas, conforme evidenciado em estudo de Natal et al [38].

A utilização da terapia antirretroviral altamente potente (HAART) causou um claro impacto, tanto na redução drástica da progressão para AIDS [13], como na redução da mortalidade de indivíduos com tuberculose/HIV [69]. No entanto, ainda não está claro se o uso da TARV tem algum impacto sobre o abandono do tratamento para tuberculose [70,71]. Se por um lado, o complexo potencial de interação medicamentosa entre as drogas antirretrovirais e os medicamentos utilizados para tratar a tuberculose poderiam causar um impacto negativo sobre a adesão ao tratamento para as duas doenças, sendo um dos motivos para que se questione o melhor momento para iniciar TARV em indivíduos com tuberculose [72], por outro lado, o atraso no início da TARV, especialmente naqueles indivíduos com grave comprometimento imunológico, poderia ser perigoso por conta do maior risco de progressão para AIDS e desenvolvimento de novas doenças oportunistas [73,74]. No presente estudo foi verificado que a utilização de TARV durante o tratamento para tuberculose foi protetor para o abandono. Achado semelhante foi descrito por Kittikraisak et al [47], em indivíduos infectados pelo HIV na Tailândia. Esses achados são relevantes, uma vez que apontam para a possibilidade de que o uso concomitante de TARV e das drogas para tratar a tuberculose não implicaria em maior risco de abandono do tratamento para tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV.

Nem todos os indivíduos que iniciaram tratamento para tuberculose participaram da pesquisa, o que representa uma limitação do presente estudo. Por outro lado, a inclusão ou não dos indivíduos potencialmente elegíveis não obedeceu nenhum critério específico, nem ocorreu devido a recusa em participar do estudo, mas, sobretudo, pela dificuldade de captação do paciente. No entanto, acredita-se que isso não tenha interferido nas associações encontradas, uma vez que, comparando-se os indivíduos que entraram ou não no estudo, não foi observada diferença em relação ao sexo, faixa etária e percentuais de sucesso e abandono do tratamento para tuberculose.

CONCLUSÕES

Um alto percentual de abandono do tratamento para tuberculose foi verificado no presente estudo, apesar da terapia, tanto para a infecção pelo HIV, como para tuberculose ter sido realizado no mesmo serviço onde o paciente era acompanhado, sendo esperado, portanto que isso tivesse contribuído positivamente para reduzir a frequência de abandono na população estudada.

Os resultados apontam que ainda há necessidade de ações direcionadas para reduzir o abandono do tratamento para tuberculose em grupos específicos, notadamente aqueles do sexo masculino, mais jovens e com baixa escolaridade.

A associação de alguns fatores, tais como tabagismo e contagem de linfócitos CD4 menor do que 200 células/mm³ e abandono do tratamento para tuberculose precisa ser melhor elucidada para permitir a definição de medidas que possam minimizar essa associação.

Um achado importante do presente estudo foi ter sido evidenciado que o uso de TARV foi protetor para o abandono do tratamento para tuberculose. Isso reforça a estratégia do início precoce de TARV em indivíduos com tuberculose.

REFERÊNCIAS

1. Mayer KH, Hamilton CD: **Synergistic Pandemics: Confronting the Global HIV and Tuberculosis Epidemics**. *CID* 2010, **50**(S3):S67–S70.
2. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS): **Report on the global AIDS epidemic 2008** Geneva, UNAIDS; 2008.
3. WHO: **Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO Report 2009** Geneva, WHO; 2009.
4. WHO: **Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. December 2009** Geneva, WHO; 2009.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica**. 7. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2009.816 p.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim eletrônico Epidemiológico. Informe Eletrônico da Tuberculose**. Brasília, Ministério da Saúde; Ano9, nº 2, Julho 2009.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico AIDS – Ano VI nº 1 – julho a dezembro de 2008/janeiro a junho de 2009**. Brasília, Ministério da Saúde; 2009.
8. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS/MS/SUS.**Tuberculose-Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação-SINAN**. Disponível em: <http://dtr2008.saude.gov.br/sinaweb/tabnet/dh?sinan/tuberculose/bases/tubercbr.def>. Acesso em 25 de março de 2010.
9. Comissão de Tuberculose da SBPT, Grupo de Trabalho das Diretrizes para Tuberculose da SBPT: **III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**. *J Bras Pneumol* 2009, **35**(10):1018-1048.
10. Sterling TR, Pham PA, Chaisson RE: **HIV Infection–Related Tuberculosis: Clinical Manifestations and Treatment**. *CID* 2010, **50**(S3):S223–S230.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV: 2008**/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. 7a Ed. – Brasília, Ministério da Saúde; 2008.

12. Badri M, Wilson D, Wood R: **Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study.** *Lancet* 2002, **359**(9323):2059–2064.
13. Sterne JA, Hernán MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, Rickenbach M, Robins J, Egger M: **Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study.** *Lancet* 2005, **366**(9483):378–384.
14. Hung CC, Chen MY, Hsiao CF, Hsieh SM, Sheng WH, Chang SC: **Improved outcomes of HIV-1-infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy.** *AIDS* 2003, **17**(18):2615–2622.
15. Meintjes G, Rabie H, Wilkinson RJ, Cotton MF: **Tuberculosis –associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Unmasking of Tuberculosis by Antiretroviral Therapy.** *Clin Chest Med* 2009, **30**(4):797–810
16. WHO: **Treatment of tuberculosis: guideline for national programmes 2009** Geneva, WHO; 2009.
17. Dworkin MS, Adams MR, Cohn DL, Davidson AJ, Buskin S, Horwitch C, Morse A, Sackoff J, Thompson M, Wotring L, McCombs SB, Jones JL: **Factores That Complicate the Treatment of Tuberculosis in HIV-Infected Patients.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005, **39**:464–470.
18. Munro AS, Lewin SA, Smith HJ, Engel ME, Fretheim A, Volmink: **Patient Adherence to Tuberculosis Treatment: A Systematic Review of Qualitative Research.** *PLoS Med* 2007, **4**:e238.
19. Kruk ME, Schwalbe NR, Aguiar CA: **Timing of default from tuberculosis treatment: a systematic review.** *Trop Med Int Health* 2008, **13**:703–712.
20. Brasil PEA, Braga JU: **Meta-analysis of factors related to health services that predict treatment default by tuberculosis patients.** *Cad Saúde Pública* 2008, **24**(S4):S485–S502.
21. Harries AD, Nyangulu DS, Kang'ombe C, Ndulama D, Glynn JR, Banda H, Wirima JJ, Salaniponi FM, Liomba G, Maher D, Nunn P: **Treatment outcome of an unselected cohort of tuberculosis patients in relation to human immunodeficiency virus serostatus in Zomba hospital, Malawi.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998, **92**:343–347.
22. Santha T, Garg R, Frieden TR, Chandrasekaran V, Subramani R, Gopi PG, Selvakumar N, Ganapathy S, Charles N, Rajamma J, Narayanan PR: **Risk factores associated with default, failure and death among tuberculosis patients treated in a DOTS programme in Tiruvallur District, South India, 2000.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2002, **6**(9):780–788.

23. Albuquerque MFM , Leitão CCS, Campelo ARL, Souza WV, Salustiano A: **Fatores prognósticos para o desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar em Recife, Pernambuco, Brasil.** *Rev Panam Salud Publica*, 2001, **9**(6):368-375.
24. Lee J-J, Wu R-L, Lee Y-X, Wu Y-C, Chiang C-Y: **Treatment Outcome of Pulmonary Tuberculosis in Eastern Taiwan—Experience at a Medical Center.** *J Formos Med Assoc* 2007, **106**(1):25–30.
25. Albuquerque MFM, Ximenes RAA, Lucena-Silva N, Souza WV, Dantas AT, Dantas OMS, Rodrigues LC: **Factors associated with treatment failure, dropout, and death in a cohort of tuberculosis patients in Recife, Pernambuco State, Brazil.** *Cad Saúde Pública*, 2007, **23**(7):1573-1582.
26. Makombe SD, Harries AD, Yu JK-L, Hochgesang M, Mhango E, Weigel R, Pasulani O, Fitzgerald M, Schouten EJ, Libamba E: **Outcomes of tuberculosis treatment patients who start antiretroviral therapy under routine programme conditions in Malawi.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2007, **11**(4):412-416.
27. Maruza M, Ximenes RAA, Lacerda HR: **Desfecho do tratamento e confirmação do diagnóstico de tuberculose em pacientes com HIV/AIDS no Recife, Pernambuco, Brasil.** *J Bras Pneumol* 2008, **34**(6):394-403.
28. Domingos MP, Caiaffa WT, Colosimo EA: **Mortality, TB/HIV co-infection, and treatment dropout: predictors of tuberculosis prognosis in Recife, Pernambuco State, Brazil.** *Cad Saúde Pública* 2008, **24**(4):887-896.
29. Tessema B, Muche A, Bekele A, Reissig D, Emmrich F, Sack U: **Treatment outcome of tuberculosis patients at Gondar University Teaching Hospital, Northwest Ethiopia. A five-year retrospective study.** *BMC Public Health* 2009, **9**:371.
30. Chengsorn N, Bloss E, Anekvorapong R, Anuwatnonthakate A, Wattanaamornkiat W, Komsakorn S, Moolphate S, Limsomboon P, Kaewsard S, Nateniyom S, Kanphukiew A, Varma JK: **Tuberculosis services and treatment outcomes in private and public health care facilities in Thailand, 2004–2006.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2009, **13**(7):888-894.
31. Valin N, Hejblum G, Borget I, Mallet HP, Antoun F, Che D, Chouaid C: **Management and treatment outcomes of tuberculous patients, eastern Paris, France, 2004.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2009, **13**(7):881-887.
32. Cáceres FM, Orozco LC: **Incidencia y factores asociados al abandono del tratamiento antituberculoso.** *Biomédica* 2007, **27**:498-504.

33. Soza Pineda NI, Pereira SM, Barreto ML: **Abandono del tratamiento de la tuberculosis en Nicaragua: resultados de un estudio comparativo.** *Rev Panam Salud Publica* 2005, **17**(4):271-278.
34. Vijay S, Kumar P, Chauhan LS, Vollepore BH, Kizhakkethil UP, Rao SG: **Risk Factors Associated with default among New Smear Positive TB Patients Treated Under DOTS in India.** *PLoS Med* 2010, **5**(4):e10043.
35. Jakubowiak W, Bogorodskaya E, Borisov S, Danilova I, Kourbatova E: **Treatment interruptions and duration associated with default among new patients with tuberculosis in six regions of Russia.** *IJID* 2009, **13**:362-368.
36. González CLS, Rocha MPU, Ramírez WAZ, Cadavid JFR, Montes F: **Factores de riesgo para el abandono del tratamiento contra la tuberculosis em la ciudad de Medellín. Enero 2000-Junio 2001.** *CES MEDICINA* 2004, **18**(1):25-33.
37. Caylà JÁ, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, García JM, Blanquer R, Casals M and the Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain (Study ECUTTE): **Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain.** *Respiratory Research* 2009, **10**:121.
38. Natal S, Valente J, Gerhardt G, Penna ML: **Modelo de predição para o abandono do tratamento da tuberculose pulmonar.** *Bol Pneumol Sanit* 1999, **7**(1):65-78.
39. Rabahi MF, Rodrigues AB, Mello FQ, Almeida Netto JC, Kritski AL: **Concompliance with tuberculosis treatment by patients at a tuberculosis and AIDS reference hospital in midwestern Brazil.** *Braz J Infect Dis* 2002, **6**:63-73.
40. Tanguis HG, Cayla JA, Garcia de Olalla PG, Jansa JM, Brugai MT: **Factors predicting non-completion of tuberculosis treatment among HIV-infected patients in Barcelona (1987-1996).** *Int J Tuberc Lung Dis* 2000, **4**(1):55-60.
41. Hasker E, Khodjikhhanov M, Usarova S, Asamidinov U, Yuldashova U, Van der Werf MJ, Uzakova G, Veen J: **Default from tuberculosis treatment in Tashkent, Uzbekistan; Who are these defaulters and why do they default?** *BMC Infectious Diseases* 2008, **8**:97.
42. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids: **Crêrios 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.

43. Oliveira HB, Marin-León L, Gardinali J: **Análise do programa de controle da tuberculose em relação ao tratamento, em Campinas-SP.** *J Bras Pneumol* 2005, **32**(2):133-138.
44. Cortezi MD, Silva MV: **Abandono do tratamento da tuberculose em pacientes co-infectados com HIV, em Itajaí, Santa Catarina, 1999 – 2004.** *Bol Pneumol Sanit* 2006, **14** (3): 145-152.
45. Borgdorff MW, Veen J, Kalisvaart NA, Broekmans JF, Nagelkerke NJ: **Defaulting from tuberculosis treatment in The Netherlands: rates, risk factors and trend in the period 1993-1997.** *Eur Respir J* 2000, **16**:209-13.
46. Demissie M, Kebede D: **Defaulting from tuberculosis treatment at the Addis Abeba Tuberculosis Centre and factors associated with it.** *Ethiop Med J* 1994, **32**:97-106.
47. Rajasekaran S, Jeyaseelan L, Chandrasekar C, Madhavan K, Mahilmaran A, Francis T: **Effectiveness of Management of HIV-TB Patients Under Programme Conditions in India.** *JK SCIENCE* 2008, **10**(2):70-73.
48. Daniel OJ, Oladapo OT, Alausa OK: **Default from tuberculosis treatment programme in Sagamu, Nigeria.** *Nigerian Journal of Medicine* 2006, **15**: 63–67.
49. Shargie EB, Lindtjorn B: **Determinants of Treatment Adherence Among Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis Patients in Southern Ethiopia.** *PLoS Med* 2007, **4**(2):e37.
50. Fatiregun AA, Ojo AS, Bamgboye AE: **Treatment outcomes among pulmonary tuberculosis patients at treatment centers in Ibadan, Nigeria.** *Annals of African Medicine* 2009, **8**(2):100-104.
51. Oliveira HB, Moreira FDC: **Abandono de tratamento e recidiva da tuberculose: aspectos de episódios prévios, Campinas SP, Brasil, 1993–1994.** *Rev Saude Publica* 2000, **34**(5):437–43.
52. Lima MB, Mello DA, Moraes APP, Silva WC: **Estudo de casos sobre abandono do tratamento da tuberculose: avaliação do atendimento, percepção e conhecimentos sobre a doença na perspectiva dos clientes, Fortaleza, Ceará, Brasil, 1996.** *Cad Saude Publica* 2001, **17**(4):877–85.
53. Burman WJ, Cohn DL, Rietmeijer CA, Judson FN, Sbarbaro JA, Reves RR: **Short-term incarceration for the management of noncompliance with tuberculosis treatment.** *Chest* 1997; **112**(1):57–62.
54. Ribeiro SA, Amado VM, Camelier AA, Fernandes MMA, Schenkman S: **Estudo de casocontrole de indicadores de abandono em doentes com tuberculose.** *J Bras Pneumol* 2000, **26**(6):291–6.
55. Naing NN, D'Este C, Isa AR, Salleh R, Bakar N, Mahmud MR.: **Factors contributing to poor compliance with anti-TB treatment among tuberculosis patients.** *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001; **32**:369-82.

56. Salami AK, Oluboyo PO. **Management outcome of pulmonary tuberculosis: a nine year review in Ilorin.** *West Afr J Med* 2003; **22**:114-9.
57. de Vos PF: **Tuberculosis, adherence behaviour the inner city [Master's thesis].** Edmonton (Alberta), University of Alberta 2002; 221 p.
58. Matebesi Z: **Living with TB: The career of the tuberculosis patient in the free state, SA [PhD dissertation].** Bloemfontein (South Africa), University of the Free State 2004; 216 p.
59. Gonçalves H, Costa JSD, Menezes AMB, Knauth D, Leal OF: **Adesão à terapêutica da tuberculose em Pelotas, Rio Grande do Sul: na perspectiva do paciente.** *Cad Saúde Pública* 1999; **15**(4):777-787.
60. Kittikraisak W, Burapat C, Kaewsard S, Watthanaamornkiet W, Sirinak C, Sattayawuthipong W, Jittimanee S, Pobkeeree V, Varma JK: **Factores associated with tuberculosis treatment default among HIV-infected tuberculosis patients in Thailand.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009; **103**:59-66.
61. Pinidiyapathirage J, Senaratne W, Wickremasinghe R: **Prevalence and predictors of default with tuberculosis treatment in Sri Lanka.** *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2008; **39**(6):1076-82.
62. Jessor R: **New perspectives on adolescent risk behavior.** In R. Jessor (Ed.) *New perspectives on adolescent risk behavior*; Cambridge, England: Cambridge University Press 1998; pp.1-10.
63. Morabia A, Wynder EL: **Dietary habits of smokers, people who never smoked, and ex-smokers.** *American Journal of Clinical Nutrition* 1990; **52**: 933-937.
64. Emmons KM, Marcus BH, Linnan L, Rossi JS, Abrams DB: **Mechanisms in multiple risk factor interventions: Smoking, physical activity, and dietary fat intake analysis from the HIV Epidemiology Research Study.** *JAMA* 1994; **285**:1466-1474.
65. Webb MS, Venable PA, Carey MP, Blair DC: **Medication adherence in HIV-infected smokers: the mediating role of depressive symptoms.** *AIDS Education and Prevention* 2009; **21**(SA):94-105.
66. Whalen C, Okwera A, Johnson J, Vjecha M, Hom D, Wallis R, Huebner R, Mugerwa R, Elinor J: **Predictors of survival in human immunodeficiency virus-infected patients with pulmonary tuberculosis. The Makerere University-Case Western Reserve University Research Collaboration.** *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **153**:1977-1981.
67. Shuter J, Bernstein SL: **Cigarette smoking is an independent predictor of nonadherence in HIV-infected individuals receiving highly active antiretroviral therapy.** *Nicotine Tob Res* 2008; **10**:731-736.
68. Mendes AM, Fensterseifer LM: **Tuberculose: porque os pacientes abandonam o tratamento?** *Bol Pneumol Sanit* 2004; **12**(1):25-36.
69. Tseng SH, Jiang DD, Hoi HS, Yang SL, Hwang KP: **Impact of HAART Therapy on Co-Infection of Tuberculosis and HIV Cases for 9 Years in Taiwan.** *Am J Trop Med Hyg* 2009; **80**:675-677.

70. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R: **Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub-Saharan Africa: impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control.** *AIDS* 2006; **20**(12):1605–1612.
71. Moore D, Liechty C, Ekwaru P, Were W, Mwima G, Solberg P, Rutherford G, Mermin J: **Prevalence, incidence and mortality associated with tuberculosis in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in rural Uganda.** *AIDS* 2007; **21**(6):713–719.
72. McIlleron H, Watkins ML, Folb PI, Ress RS, Wilkinson RJ: **Rifampin Levels, Interferon-Gamma Release and Outcome in Complicated Pulmonary Tuberculosis.** *Tuberculosis* 2007; **87**: 557-64.
73. Kwaru A, Flanigan TP, Carter EJ: **Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis: current status.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; **9**(3):248–257.
74. Breen RAM, Swaden L, Ballinger J, Lipman MCI: **Tuberculosis and HIV Co-Infection: A Practical Therapeutic Approach.** *Drugs* 2006; **66**(18):2299-2308.

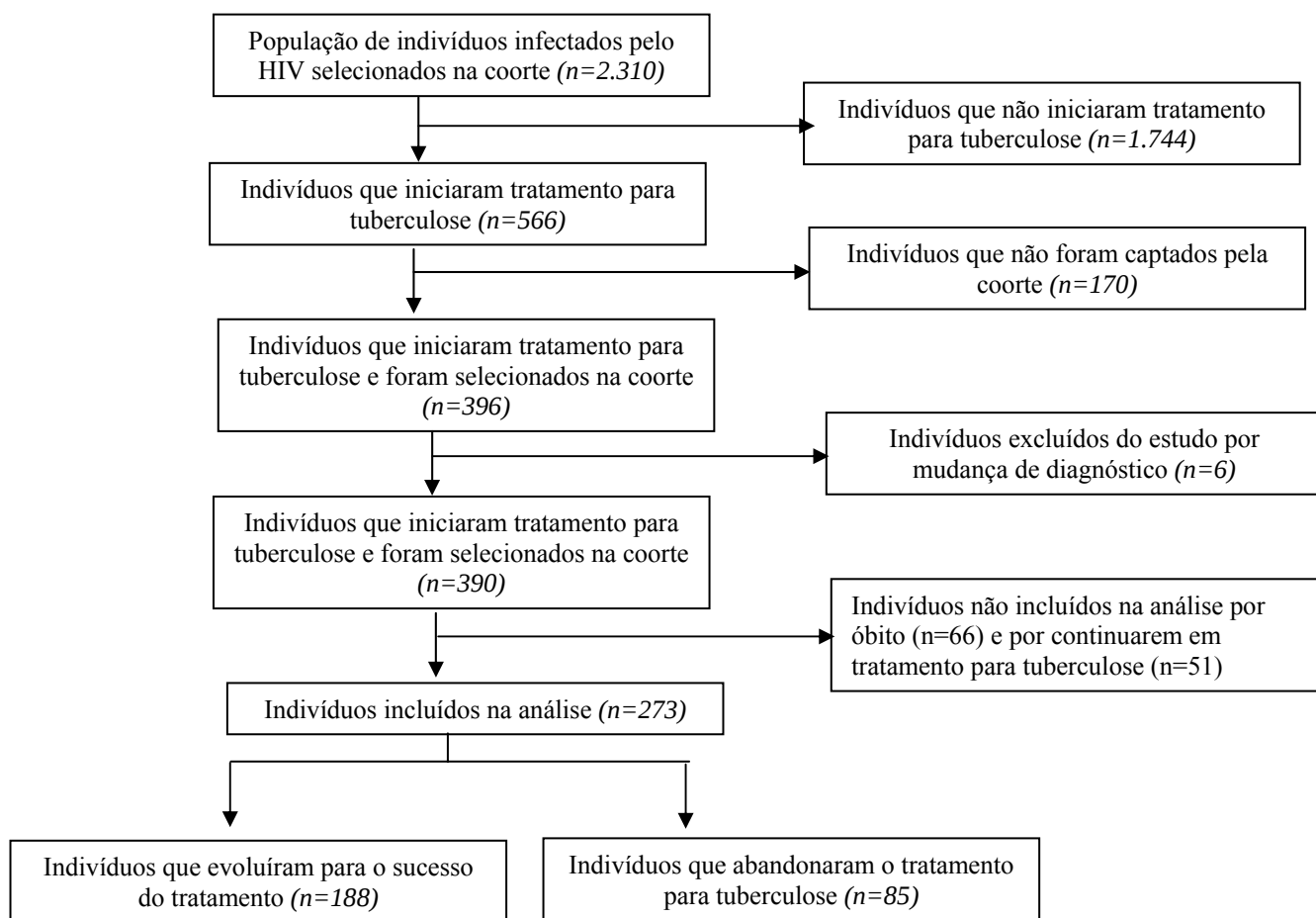


Figura 1: Algoritmo da seleção da coorte para estudo dos fatores de risco para abandono do tratamento para tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV em Pernambuco, 2007-2009.

Tabela 1: Análise univariada dos fatores de risco para abandono do tratamento para tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV em Pernambuco, 2007-2009.

VARIÁVEIS	Abandono		Sucesso do tratamento		OR	IC 95%	valor de p
	N	%	n	%			
BIOLÓGICAS							
Sexo							
Feminino	15	17.65	57	30.32	1.00	-	-
Masculino	70	82.35	131	69.68	2.03	1.07-3.84	0.030
Idade							
De 18 a 29 anos	33	38.82	35	18.62	-	-	-
De 30 a 49 anos	48	56.47	131	69.68	0.38	0.21-0.69	0.001
50 anos e mais	4	4.71	22	11.70	0.19	0.06-0.61	0.006
Raça							
Branca	15	17.65	42	22.34	1.0	-	-
Não branca	70	82.35	146	77.66	1.34	0.69-2.58	0.378
SOCIOECONÔMICAS							
Município de Residência							
Recife	39	45.88	78	41.49	1.0	-	-
Região Metropolitana	35	41.18	78	41.49	0.89	0.51-1.56	0.702
Interior	11	12.9	32	17.02	0.68	0.31-1.50	0.350
Estado civil							
Casado	12	14.12	54	28.72	1.0	-	-
Solteiro/Separado/Viúvo	73	85.88	134	71.28	2.45	1.23-4.87	0.011
Com quem reside							
Família/Companheiro	17	20.00	33	17.55	1.0	-	-
Sozinho	68	80.00	155	82.45	1.74	0.61-2.25	0.629
Escolaridade							
Até 9 anos de estudo	69	81.18	128	69.09	1.0	-	-
10 a 19 anos de estudo	16	21.05	60	31.91	0.49	0.26-0.92	0.027
Trabalho ou Emprego							
Sim	17	20.00	34	18.09	-	-	-
Não	68	80.00	154	81.91	0.88	0.46-1.68	0.707
Renda							
< 1 salário mínimo	65	22.62	117	37.43	1.0	-	-
≥ 1 salário mínimo	19	77.38	70	62.57	0.48	0.27-0.88	0.017
HABITOS DE VIDA							
Etilismo							
Abstemio-Bebedor Leve	69	81.18	177	94.15	-	-	-
Moderado-Pesado	16	18.82	11	5.85	3.73	1.64-8.44	0.002
Tabagismo							
Nunca fumou	22	25.88	81	43.09	-	-	-
Ex-fumante	14	16.47	45	23.94	1.14	0.53-2.45	0.727
Fumante	49	57.65	62	32.98	2.90	1.59-5.31	0.001
Uso de drogas							
Não	63	74.12	129	68.62	1.0	-	-
Sim	22	25.88	59	31.38	0.76	0.42-1.35	0.358

Tabela 1: Continuação.

VARIÁVEIS	Abandono		Sucesso do tratamento		OR	IC 95%	valor de p
	N	%	n	%			
VARIÁVEIS HIV							
Doença Oportunista							
Não	13	15.29	32	17.02	1.0	-	-
Sim	72	84.71	156	82.98	1.13	0.56-2.29	0.722
AIDS							
Não	3	3.53	6	3.19	1.0	-	-
Sim	82	96.47	182	96.81	0.90	0.21-3.69	0.885
Contagem de CD4							
200 e mais	33	42.31	114	62.30	-	-	-
Menor que 200	45	57.69	69	37.70	2.25	1.31-3.86	0.003
Uso de TARV							
Não	33	38.82	23	12.23	1.0	-	-
Sim	52	61.18	165	87.77	0.21	0.11-0.40	0.000
VARIABLES TB							
Local do início tratamento							
TB							
Ambulatório	33	38.82	88	46.81	1.0	-	-
Hospital	52	61.18	100	53.19	1.38	0.82-2.33	0.220
Forma de TB							
Pulmonar	57	32.39	119	67.61	1.0	-	-
Extrapulmonar	19	22.35	47	25.00	0.84	0.45-1.56	0.591
Disseminada	9	10.59	22	11.70	0.85	0.63-1.97	0.369
Esquema para TB1							
Esquema 1	62	75.94	134	71.28	1.0	-	-
Esquema 1R	19	22.35	41	21.85	1.00	0.53-1.86	0.996
Outros esquemas	4	4.71	13	6.91	0.66	0.20-2.12	0.491
Reação adversa							
Não	76	89.41	171	90.96	1.0	-	-
Sim	9	10.59	17	9.04	1.19	0.50-2.79	0.687
Tratamento prévio							
Não	39	45.88	84	44.68	1.0	-	-
Sim	46	30.67	104	69.33	0.95	0.56-1.59	0.853

OR= Odds Ratio TB= Tuberculose TARV= Terapia antirretroviral TB=Tuberculose

Tabela 2: Modelo geral final dos fatores de risco para abandono do tratamento para tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV em Pernambuco, 2007-2009.

Variáveis	OR	IC 95%	p-valor
Sexo			
Feminino	1.00		
Masculino	2.21	1.03-4.74	0.041
Idade			
De 18 a 29 anos	1.00		
De 30 a 49 anos	0.47	0.24-0.94	0.034
50 anos e mais	0.21	0.43-1.07	0.061
Escolaridade			
Até 9 anos de estudo	1.00		
10 a 19 anos de estudo	0.32	0.15-0.69	0.004
Tabagismo			
Nunca fumou	1.00		
Ex-fumante	0.89	0.36-2.19	0.811
Fumante	2.65	1.33-5.26	0.005
Contagem de CD4			
200 e mais	1.00		
Menor que 200	2.65	1.40-5.01	0.003
Uso de TARV			
Não	1.00	-	-
Sim	0.24	0.11-0.51	0.000

OR= Odds Ratio TARV= Terapia antirretroviral

5.2 ARTIGO 2

Sobrevida de pacientes infectados pelo HIV que iniciaram tratamento para tuberculose em Pernambuco-Brasil: um estudo de coorte prospectivo.

Magda Maruza,¹ Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque,² Maria Cynthia Braga,² Isabella Coimbra,¹ Líbia Vilela Moura,¹ George Tadeu Nunes Diniz,² Maria Tereza Serrano Barbosa,⁴ Rita Byington,⁵ Demócrito de Barros Miranda Filho,⁴ Heloísa Ramos Lacerda,¹ Laura Cunha Rodrigues,⁶ Ricardo Arraes de Alencar Ximenes,¹.

RESUMO

OBJETIVOS: Avaliar os fatores associados ao tempo após o início do tratamento para tuberculose (TB) até o óbito em uma coorte de indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV+) e estimar a probabilidade de sobrevida após cada mês de início do tratamento.

MÉTODOS: Estudo de coorte prospectivo que incluiu pacientes infectados pelo HIV que iniciaram tratamento para TB em Pernambuco, Brasil, entre Junho de 2007 e Dezembro de 2009. Na análise de sobrevida foram utilizados o estimador de Kaplan-Meier, o teste de Logrank e o modelo de Cox. A Razão de Hazard foi utilizada como medida de associação.

RESULTADOS: De uma coorte de 2.310 indivíduos HIV+, foram analisados 333 pacientes que iniciaram tratamento para TB. A incidência de óbito foi de 5.25 por 10000 pessoas-ano. A probabilidade de sobrevida após 30 meses foi de 70%. Na população estudada, foram fatores associados com maior ocorrência de óbito o sexo feminino, idade maior ou igual a 30 anos, anemia, não utilização de terapia antirretroviral (TARV) durante o tratamento para TB e TB disseminada. A menor ocorrência de óbito mostrou-se associada a uma contagem de CD4 >200 células/mm³ e ao início de tratamento para tuberculose ambulatorialmente.

CONCLUSÕES: O uso de TARV mostrou-se associado a um tempo mais prolongado até o óbito, reforçando a estratégia do início precoce de TARV em indivíduos com tuberculose.

Palavras-chave: HIV. Tuberculose. Tratamento da tuberculose. Sobrevida. Terapia antirretroviral.

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

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

³Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

⁴Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, Brasil

⁵Departamento de Medicina Clínica, Universidade de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

⁶London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK.

Este projeto foi financiado pelo Ministério da Saúde do Brasil (CSV 182/06) e pelo CNPq (Processo nº 10567/2006-0)

Endereço para correspondência:

Magda Maruza.

Endereço: Estrada Real do Poço, 373, Poço da Panela, Recife, PE, Brasil. CEP 52061-200

E-mail: magdamaruza@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A associação da tuberculose (TB) com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) constitui um grande desafio para o controle da TB, particularmente, nos países em desenvolvimento.¹ Mundialmente, estima-se que, dos 33,2 milhões de indivíduos infectados pelo HIV, 2,2 milhões estão co-infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), sendo a TB responsável por 23% das mortes pela síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).² No Brasil, cerca de 50 milhões de indivíduos estão infectados pelo MTB e aproximadamente 14% dos casos de tuberculose estão relacionados ao HIV.^{3,4} No país, até julho de 2009, haviam sido registrados 544.846 casos de AIDS, estimando-se que existam 630 mil pessoas infectadas pelo HIV (HIV+).⁵

A terapia antirretroviral combinada altamente potente (HAART) contribuiu, dramaticamente, para melhorar a expectativa de vida de indivíduos HIV+, particularmente, pela redução das mortes por doenças oportunistas.^{6,7} Enquanto alguns autores relataram significativa redução na mortalidade de indivíduos com tuberculose/HIV quando comparadas as eras pré e pós HAART,^{8,9} outros descreveram uma redução no risco de morte quando esses indivíduos iniciavam terapia antirretroviral (TARV) durante o tratamento para TB.¹⁰⁻¹³ No entanto, o momento ideal para o início dos antirretrovirais (ARV) em indivíduos com tuberculose/HIV ainda é controverso,^{10,14} particularmente, em decorrência dos efeitos adversos do uso simultâneo dos dois tratamentos.¹⁵

Portanto, apesar da TARV salvar vidas de indivíduos com infecção avançada pelo HIV, a magnitude do seu benefício em pacientes que recebem tratamento para tuberculose permanece incerta, e os dados de países em desenvolvimento são escassos.¹³ O objetivo desse estudo foi estimar a probabilidade de sobrevivência de indivíduos com tuberculose/HIV após o início do tratamento de tuberculose e avaliar os fatores associados ao tempo até o

óbito. Os resultados poderão contribuir para subsidiar intervenções que visem reduzir a mortalidade nos grupos identificados como de maior vulnerabilidade.

MÉTODOS

Desenho e população de estudo

Um estudo de coorte prospectivo foi conduzido, entre Junho de 2007 e Dezembro de 2009, com pacientes HIV+, maiores de 18 anos, que iniciaram tratamento para TB em dois Hospitais de Referência para HIV/AIDS (Hospital Correia Picanço e Hospital Universitário Oswaldo Cruz) onde são acompanhados cerca de 70% dos pacientes com HIV/AIDS no Estado de Pernambuco, Brasil.

Os indivíduos foram incluídos no estudo por ocasião da notificação compulsória da TB, pré-requisito para iniciar o tratamento da doença no Brasil, e acompanhados mensalmente até o óbito ou o final do período de acompanhamento da pesquisa. Foram entrevistados por um profissional previamente capacitado, utilizando questionário elaborado para a pesquisa, após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Informações complementares foram coletadas do prontuário médico, em instrumento específico do estudo. Considerou-se tuberculose ativa o início do tratamento para TB por suspeita clínica ou confirmação laboratorial do diagnóstico. Foram excluídos os pacientes que tiveram mudança do diagnóstico de tuberculose durante o acompanhamento. Informação sobre a ocorrência de óbito foi obtida das seguintes fontes: pesquisa nos prontuários médicos em data posterior a data limite da pesquisa, busca nos núcleos de epidemiologia e pesquisa no Sistema de Mortalidade (SIM) de Pernambuco.

Variável resposta

A variável resposta do estudo foi o tempo decorrido entre o início do tratamento para tuberculose e o óbito ou encerramento do estudo, calculado subtraindo a data do óbito ou do final do estudo e a data do início do tratamento para TB.

Variáveis preditoras

As variáveis foram analisadas por blocos: variáveis biológicas (sexo e faixa etária); variáveis relacionadas aos hábitos e estilo de vida (tabagismo e etilismo); variáveis clínicas (Índice de Massa Corporal [IMC] e anemia); variáveis relacionadas ao HIV (caso AIDS, doença oportunista nos últimos três meses, CD4, uso de TARV); variáveis relacionadas à tuberculose (local de início do tratamento para tuberculose, forma de tuberculose, tratamento prévio para tuberculose). Em relação ao etilismo os indivíduos foram classificados em abstinência (nunca bebeu ou bebeu menos de oito doses/ano), bebedor leve (bebeu no máximo dois dias na semana, sem exceder 10 doses/mês), bebedor moderado (bebeu no mínimo 3 a 4 dias na semana excedendo 5 doses/dia), e bebedor pesado (indivíduo em tratamento para alcoolismo). Quanto ao tabagismo os pacientes foram categorizados como: não fumantes (nunca fumaram durante a vida); ex-fumantes (pararam de fumar no mínimo seis meses antes da inclusão no estudo) e fumantes (fumantes no momento da inclusão no estudo ou pararam de fumar há menos de seis meses). Quanto a anemia, foram utilizados valores de referência de hemoglobina de 12 g/dL para o sexo feminino e 14 g/dL para o sexo masculino.¹⁶ Os indivíduos foram classificados em normal e anêmico (se hemoglobina abaixo dos valores de referência). Em relação ao IMC os indivíduos foram considerados desnutridos ($IMC < 18.5 \text{ Kg/m}^2$), eutróficos ($IMC \geq 18.5 - 24.9 \text{ Kg/m}^2$), sobrepeso/obeso ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$). Para definição de caso AIDS foram utilizados os critérios do Ministério da Saúde do Brasil.¹⁷ TARV foi definida como a combinação de três diferentes antirretrovirais, independente do número de classes das drogas usadas. Dois inibidores da transcriptase reversa e efavirenz constituíram a opção de primeira escolha de TARV.¹⁸ TB extrapulmonar foi definida quando a doença não envolvia o pulmão, TB pulmonar e extrapulmonar quando envolvia pulmão e outro sítio contíguo a esse órgão e TB disseminada quando envolvia dois sítios não contíguos. A causa

de óbito foi definida como o último evento responsável pela morte do paciente, independente da causa subjacente.

Análise estatística

A mediana e medidas de frequência foram utilizadas para descrever as características de cada grupo. O estimador de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a probabilidade de sobrevida e a mediana de tempo de sobrevida e o teste de log-rank para comparar as curvas de sobrevida. O modelo de regressão semi-paramétrico de Cox foi utilizado para identificar os fatores associados ao tempo de sobrevida. Para estimar esta associação utilizou-se a razão de riscos ("hazard ratio" [HR]) de óbito a cada mês após o início do tratamento para tuberculose ajustando pelos fatores de confusão. A proporcionalidade do HR foi verificada através de teste analítico e graficamente com a análise de resíduos de Schoenfeld. Aquelas variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa com o tempo até o óbito, mas que não satisfizeram o pressuposto de proporcionalidade, não foram introduzidas no modelo multivariado, porém as demais variáveis foram ajustadas pelas mesmas, utilizando-se a técnica de estratificação. A digitação 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. e o R versão 2.10. O valor de p abaixo de 0.05 foi considerado estatisticamente significativo.

Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco: Registro no SISNEP FR-067159/CAAE-0004.1.172.106-05/REGISTRO CEP/CCS/UFPE 254/05).

RESULTADOS

Descrição da coorte

De uma coorte de 2.310 pacientes HIV+, 566 pacientes iniciaram tratamento para TB entre Junho de 2007 e dezembro de 2009. Desses, 170 indivíduos não foram captados pela pesquisa, seis foram excluídos por mudança do diagnóstico de TB e 57 realizaram mais de um tratamento para TB durante o seguimento da coorte. Dos 333 pacientes estudados, 70 (21,02%) evoluíram para o óbito e 263 (78,98%) foram acompanhados até o final do estudo (censuras) (Figura 1).

A mediana de idade foi de 37 anos (interquartil variou [IQR] 18-68), o sexo masculino correspondeu a 71,47%. O tempo mediano de sobrevida foi de 405 dias (IQR 2-944), sendo de 92 dias (IQR 34-289) para aqueles cujo óbito ocorreu durante o estudo e de 470 dias (IQR 267-635) para os que sobreviveram além do tempo do estudo. A mediana de CD4 foi de 171 células/mm³ (IQR 76-311). A probabilidade de sobrevida após 30 meses foi de 70%. A incidência de óbito foi de 5.25 por 10000 pessoas-ano (IC-95% 4.15-6.63).

Sobrevida e fatores associados ao tempo até o óbito

A figura 2 e 3 mostram a curva de Kaplan-Meier geral e para as variáveis categóricas que permaneceram no modelo final de Cox.

A tabela 1 apresenta os resultados da análise univariada do modelo de Cox. Idade, anemia, CD4, uso de TARV, forma clínica de TB e início ambulatorial do tratamento para tuberculose apresentaram associação estatisticamente significativa com o tempo até o óbito.

Aquelas variáveis que apresentaram associação com o tempo até o óbito com o valor de $p < 0,20$ foram introduzidas no modelo multivariado, permanecendo

no modelo final as variáveis sexo, idade, anemia, uso de TARV e localização da tuberculose (tabela 2). Gráficos de resíduos de Shoenfeld indicaram que o modelo de Cox está adequado aos dados analisados (dados não apresentados). As variáveis CD4 e local de início do tratamento para tuberculose, embora tenham apresentado associação estatisticamente significativa com o tempo até o desfecho, não satisfizeram o pressuposto da proporcionalidade dos hazards, razão pela qual não foram introduzidas no modelo final. Foi necessária a utilização do modelo de Cox estratificado para que se pudesse incorporá-las à análise, para ajustar as demais variáveis do modelo pelas mesmas.

Comparadas as características dos indivíduos incluídos na coorte com aqueles que iniciaram tratamento para tuberculose, mas não foram incluídos no estudo, verificou-se que as duas populações eram semelhantes com relação à idade (média de $38,03 \pm 9,83$ anos para os incluídos na coorte, versus média de $37,5 \pm 11,3$ para os não incluídos, $p=0,5872$), ao sexo (71,5% do sexo masculino nos incluídos e 69,4% nos não incluídos, $p=0,7063$) e à frequência de óbito (21,02% nos incluídos e 19,54% nos não incluídos, $p=0,7824$).

DISCUSSÃO

No presente estudo a probabilidade de sobrevida após 30 meses de tratamento para tuberculose dos pacientes coinfectados pelo HIV foi de 70%. Os fatores associados a ocorrência de óbito mais precoce foram: sexo feminino, idade ≥ 30 anos, anemia, não iniciar TARV durante o tratamento para tuberculose e tuberculose disseminada. Foram fatores associados a um óbito mais tardio: CD4 >200 e início do tratamento para tuberculose ambulatorialmente.

A associação entre infecção pelo HIV e elevada probabilidade de morte entre indivíduos com tuberculose está bem documentada.^{19,20} O presente estudo estimou uma probabilidade de sobrevida de 70% após 30 meses do início do tratamento para TB, acima daquela descrita por Whalen et al.,²¹ de 64% em um ano entre indivíduos com tuberculose/HIV e CD4 abaixo de 200 células/mm³ na Uganda, e abaixo da encontrada por Manosuthi et al.,¹⁰ de 87,7% em três anos, em coinfetados que fizeram uso de TARV na Tailândia. Consideramos que a baixa probabilidade de sobrevida encontrada esteja relacionada, particularmente, à elevada proporção de indivíduos que já eram caso AIDS quando foram admitidos na coorte, 96% da população estudada, e à baixa mediana da contagem de CD4 na entrada do estudo.

O sexo feminino foi fator de risco independente para óbito, como descrito por Gustafson et al.,²² entre indivíduos com Tuberculose/HIV na Guiné-Bissau. No entanto, outros autores encontraram maior risco de óbito entre os homens.^{13,23} Estudos sugerem que o estigma e o medo relacionados à tuberculose e à percepção acerca da sua sobreposição com o HIV podem levar as mulheres a serem testadas e diagnosticadas em estágios mais avançados da doença, o que pode limitar as chances de sucesso do tratamento, implicando em maior risco de morte.²⁴

Utilizando diferentes pontos de corte para os grupos etários, alguns autores identificaram que, o aumento da idade eleva o risco de morte por tuberculose em indivíduos HIV+,^{25,26} o que está em consonância com os resultados do presente estudo. O aumento do risco de morte com a idade provavelmente reflete a maior frequência de comorbidades e a possibilidade de um maior tempo de infecção pelo HIV.

Anemia tem sido relacionada ao aumento da mortalidade em indivíduos HIV+²⁷ e tem sido uma complicação freqüente naqueles com TB.²⁸ No presente estudo verificou-se que os indivíduos com anemia tiveram um maior risco de óbito a

cada mês. Resultados semelhantes foram descritos por Mugusi et al.²⁵ e Ciglenecki et al.²⁹ em indivíduos com tuberculose/HIV. A patogênese da anemia em indivíduos coinfectados é complexa e pode ser resultado de doenças oportunistas, deficiências nutricionais, doenças malignas associadas ao HIV, medicações ou alteração na hematopoiese induzida pelo próprio HIV³⁰ ou por mediadores inflamatórios na tuberculose.²⁸ Acreditamos que uma das explicações para um menor tempo até o óbito dos pacientes com anemia, no presente estudo, possa estar relacionado ao diagnóstico tardio, tanto da infecção pelo HIV, como da tuberculose, acarretando uma maior gravidade nesses indivíduos.

Entre os pacientes estudados, tuberculose disseminada esteve associada a um maior risco de óbito a cada tempo, à semelhança do que foi descrito por outros autores em pacientes coinfectados pelo HIV.^{8,14,29} Esse achado não é surpreendente, uma vez que a tuberculose disseminada é considerada uma das apresentações mais graves da doença, pressupondo imunossupressão avançada pelo HIV. Além disso, esta apresentação pode dificultar o diagnóstico e retardar o início do tratamento para tuberculose.¹²

Vários autores reportaram maior sobrevida dos indivíduos infectados pelo HIV que iniciam antirretrovirais durante o tratamento para tuberculose,^{8-10,13} o que está de acordo com os resultados do nosso estudo. Enquanto Manossuti et al.¹⁰ encontraram um risco de morte 20 vezes maior entre indivíduos que não receberam TARV durante o tratamento para tuberculose, Akksilp et al.¹³ verificaram que o início de TARV durante o tratamento para tuberculose, se traduziria em uma vida salva a cada três pacientes tratados.

Atualmente, a OMS recomenda que a TARV seja iniciada para todos os indivíduos com tuberculose, independente do CD4, tão logo possível, dentro das primeiras oito semanas de início do tratamento para tuberculose.³¹ No Brasil, o acesso gratuito aos ARV é garantido desde 1996, sendo recomendado iniciar

TARV em torno de 30 dias do início do tratamento para TB.¹⁸ Apesar dessas recomendações, a interação entre os ARV e os medicamentos para TB e o aumento na frequência e intensidade da reação paradoxal¹⁵ geram controvérsias quanto ao melhor momento de iniciar os ARV em coinfectados e essa decisão ainda é realizada com base na apresentação clínica de cada caso.¹⁴ Conseqüentemente, o início da TARV algumas vezes é protelado por decisão médica, o que minimiza os benefícios desse tratamento.

Estudos têm sugerido que o grau de imunodeficiência, traduzido por uma baixa contagem de CD4, é o principal determinante de mortalidade em indivíduos com tuberculose/HIV^{32,33} e o aumento de CD4 tem sido, classicamente, associado a melhor evolução e sobrevida,³³ o que está em consonância com os achados do presente estudo. O resultado encontrado possivelmente reflete a associação entre baixa contagem de linfócitos CD4 e maior risco de desenvolvimento de outras doenças oportunistas e apresentações atípicas da tuberculose, as quais podem dificultar o diagnóstico e retardar o tratamento da tuberculose.

No presente estudo, o início do tratamento para tuberculose em regime ambulatorial também foi fator associado a um maior tempo até o óbito. Esse resultado é plausível, uma vez que, os indivíduos que iniciam tratamento em nível hospitalar têm, mais frequentemente, formas graves de tuberculose e imunossupressão avançada pelo HIV. Este achado é corroborado por outro estudo realizado na Região Sul do Brasil, onde 35% dos pacientes hospitalizados com tuberculose/HIV morreram.³⁴

Uma limitação do presente estudo é que nem todos os indivíduos que iniciaram tratamento para tuberculose participaram da pesquisa. No entanto, a inclusão ou não dos indivíduos potencialmente elegíveis não obedeceu nenhum critério específico, nem ocorreu devido a recusa, mas, sobretudo, pela dificuldade de captação dos pacientes. Acredita-se não haver gerado viés nas associações

encontradas, pela comparabilidade dos indivíduos incluídos e não incluídos no estudo, sugerida pela semelhança quanto a algumas variáveis testadas (sexo, faixa etária e percentual de óbito).

CONCLUSÃO

Os resultados apontam para necessidade de ações direcionadas para reduzir o óbito em grupos específicos, notadamente aqueles do sexo feminino, com idade ≥ 30 anos de idades, com anemia, $CD4 < 200$, tuberculose disseminada e aqueles que iniciam tratamento para tuberculose internados. O presente estudo evidenciou que o início do uso de TARV durante o tratamento para tuberculose prolonga o tempo de sobrevida, reforçando a estratégia do início precoce de TARV em indivíduos com tuberculose. São recomendados estudos para esclarecer a associação entre anemia e menor tempo de sobrevida e para investigar os resultados do seu tratamento sobre a sobrevida dos pacientes.

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. Mayer K H, Hamilton C D. Synergistic Pandemics: Confronting the Global HIV and Tuberculosis Epidemics. *CID* 2010; 50 Suppl 3: 67–70.
2. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)/World Health Organization. 2008 Report on the global AIDS epidemic. UNAIDS 2008.
3. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2009. Geneva. WHO. 2009.
4. World Health Organization. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. Geneva. WHO. 2009.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico AIDS – Ano VI nº 1 – julho a dezembro de 2008/janeiro a junho de 2009. Brasília. Ministério da Saúde. 2009.
6. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, Blaxhult A, Parkin J M, Antunes F, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002; 16: 1663–1671.
7. 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: 293–299.
8. Dheda K, Lampe F C, Johnson M A, Lipman M C. Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004; 190: 1670–1676.
9. Velasco M, Castilla V, Sanz J, Gaspar G, Condes E, Barros C, et al. Effect of simultaneous use of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50: 148–152.
10. Manosuthi W, Chottanapand S, Thongyen S, Chaovavanich A, Sungkanuparph S. Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 42–46.
11. Breen R A, Miller R F, Gorsuch T, Smith C J, Ainsworth J, Ballinger J, et al. Virological response to highly active anti-retroviral therapy is unaffected by anti-tuberculosis therapy. *J Infect Dis* 2006; 193: 1437–1440.
12. Sanguanwongse N, Cain K P, Suriya P, Nateniyom S, Yamada N, Wattanaamornkiat W, et al. Antiretroviral therapy for HIV-infected tuberculosis patients saves lives but needs to be used more frequently in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48: 181–189.
13. Aksilp S, Karnkawinpong O, Wattanaamornkiat W, Viriyaktja D, Monkongdee P, Sitti W, et al. Antiretroviral therapy during tuberculosis treatment and marked reduction in death rate of HIV-infected patients, Thailand. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1001–1007.

14. Blanc F X, Havlir D V, Onyebujoh P C, Them S, Goldfeld A E, Delfraissy J F. Treatment strategies for HIV-infected patients with tuberculosis: Ongoing an planned clinical trials. *J Infect Dis* 2007; 196: 46-51.
15. Narita M, Ashkin D, Hollender E S, Pitchenik A E. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 157-161.
16. Mocroft A, Kirk O, Barton S E, Dietrich M, Proenca R, Colebunders R, et al. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. EuroSIDA study group. *AIDS* 1999; 13: 943-950.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids: Critérios de definição de casos aids em adultos e crianças. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Brasília. Ministério da Saúde. 2003.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV: 2008/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. 7ª ed. Brasília. Ministério da Saúde. 2008.
19. Laguardia J, Merchan-Hamann E. Risk factors for tuberculosis diseases in AIDS cases reported in Brasil, from 1980 to 2000. *Rev Esp Salud Publica* 2003; 77: 553-565.
20. Aerts D, Jobim R. The epidemiological profile of tuberculosis in southern Brasil in times of AIDS. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 785-791.
21. Whalen C C, Nsubuga P, Okwerac A, Johnson J L, Homb D L, Michael N L, et al. Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV-infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. *AIDS* 2000; 14: 1219-1228.
22. Gustafson P, Gomes V F, Vieira C S, Samb B, Naucclér A, Aaby P, et al. Clinical predictors for death in HIV-positive and HIV-negative tuberculosis patients in Guinea-Bissau. *Infection* 2007; 35: 69-80.
23. Santha T, Garg R, Frieden T R, Chandrasekaran V, Subramani R, Gopi P G, et al. Risk factors associated with default, failure and death among tuberculosis patients treated in a DOTS programme in Tiruvallur District, South India, 2000. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 780-788.
24. The Global Coalition on Women and AIDS (GCWA). Tackling TB and HIV in women: an urgent agenda. Geneva. GCWA. 2010. <http://www.womenandaids.net>.
25. Mugusi F M, Mehta S, Villamor E, Urassa W, Saathoff E, Bosch R J, et al. Factors associated with mortality in HIV-infected and uninfected patients with pulmonary tuberculosis. *BMC Public Health* 2009; 9: 409.
26. Català L, Orcau A, García de Olalla P, Millet J P, Rodríguez-Mondragón A, Caylà J A, et al. Survival of a large cohort of HIV-infected tuberculosis

- patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 263–269.
27. Johannessen A, Naman E, Ngowi B J, Sandvik L, Matee M I, Aglen H E, et al. Predictors of mortality in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in a rural hospital in Tanzania. *BMC Infectious Diseases* 2008; 8: 52.
 28. Lee S W, Kang Y A, Yoon Y S, Um S W, Lee S M, Yoo C G, et al. The Prevalence and evolution of anemia associated with tuberculosis. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 1028-1032.
 29. Ciglenecki I, Glynn J R, Mwinga A, Ngwira B, Zumla A, Fine P E, et al. Population differences in death rates in HIV-positive patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 1121-1128.
 30. Fangman J J, Scaden D T. Anemia in HIV-infected adults: epidemiology, pathogenesis and clinical management. *Curr Hematol Rep* 2005; 4: 95-102.
 31. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guideline for national programmes 2009. Geneva. WHO. 2009.
 32. Ackah A N, Coulibaly D, Digbeu M D, Diallo K, Vetter K M, Coulibaly I M, et al. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Lancet* 1995; 345: 607-610.
 33. Whalen C, Okwera A, Johnson J, Vjecha M, Hom D, Wallis R, et al. Predictors of survival in human immunodeficiency virus-infected patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1977-1981.
 34. Santos R P, Deutschendorf C, Scheid K, Goldani L Z. In-Hospital mortality of disseminated tuberculosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Dev Immunol* 2011; ID 120278: 6p.

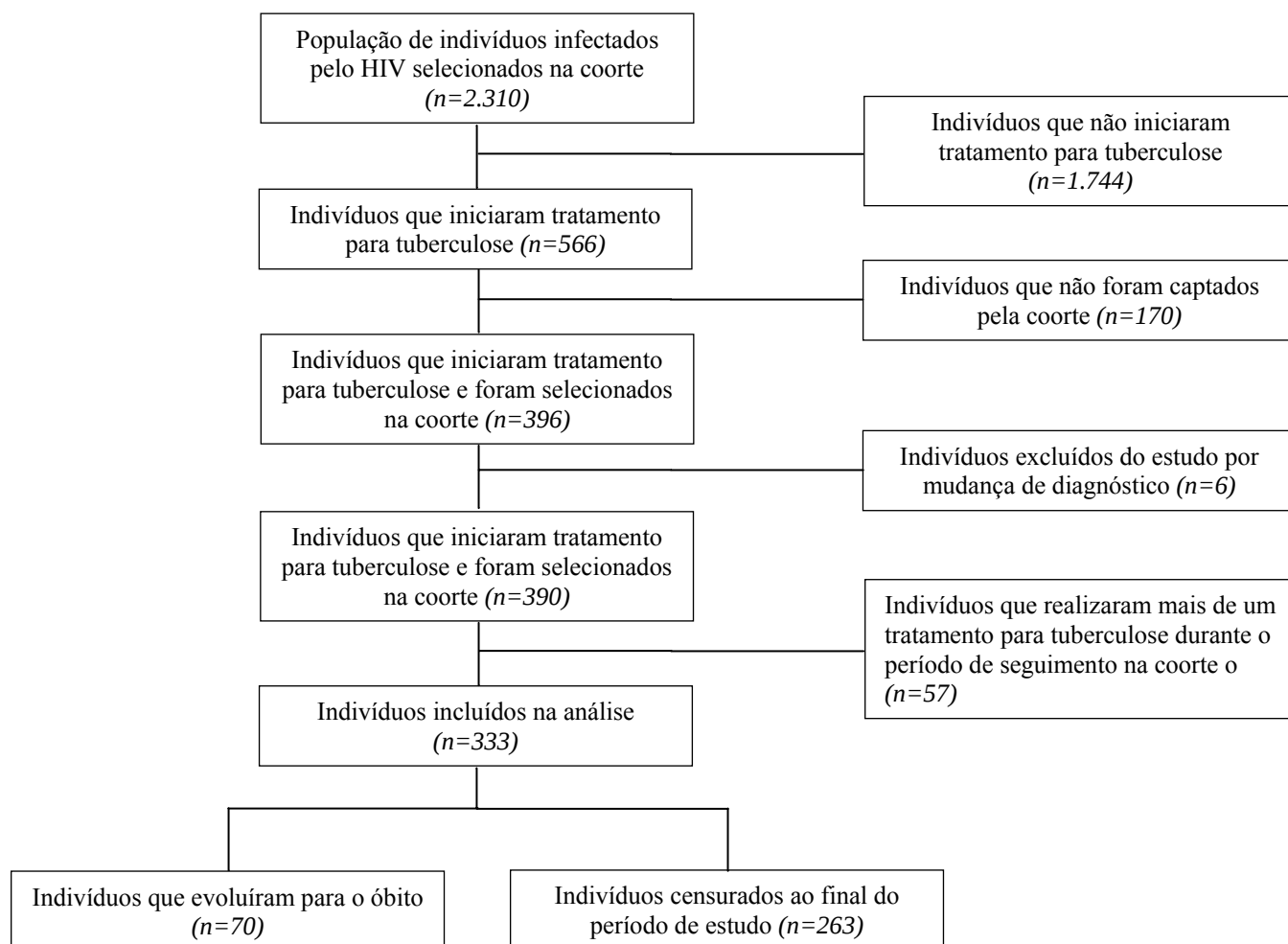


Figura 1 - Algoritmo da seleção da população do estudo.

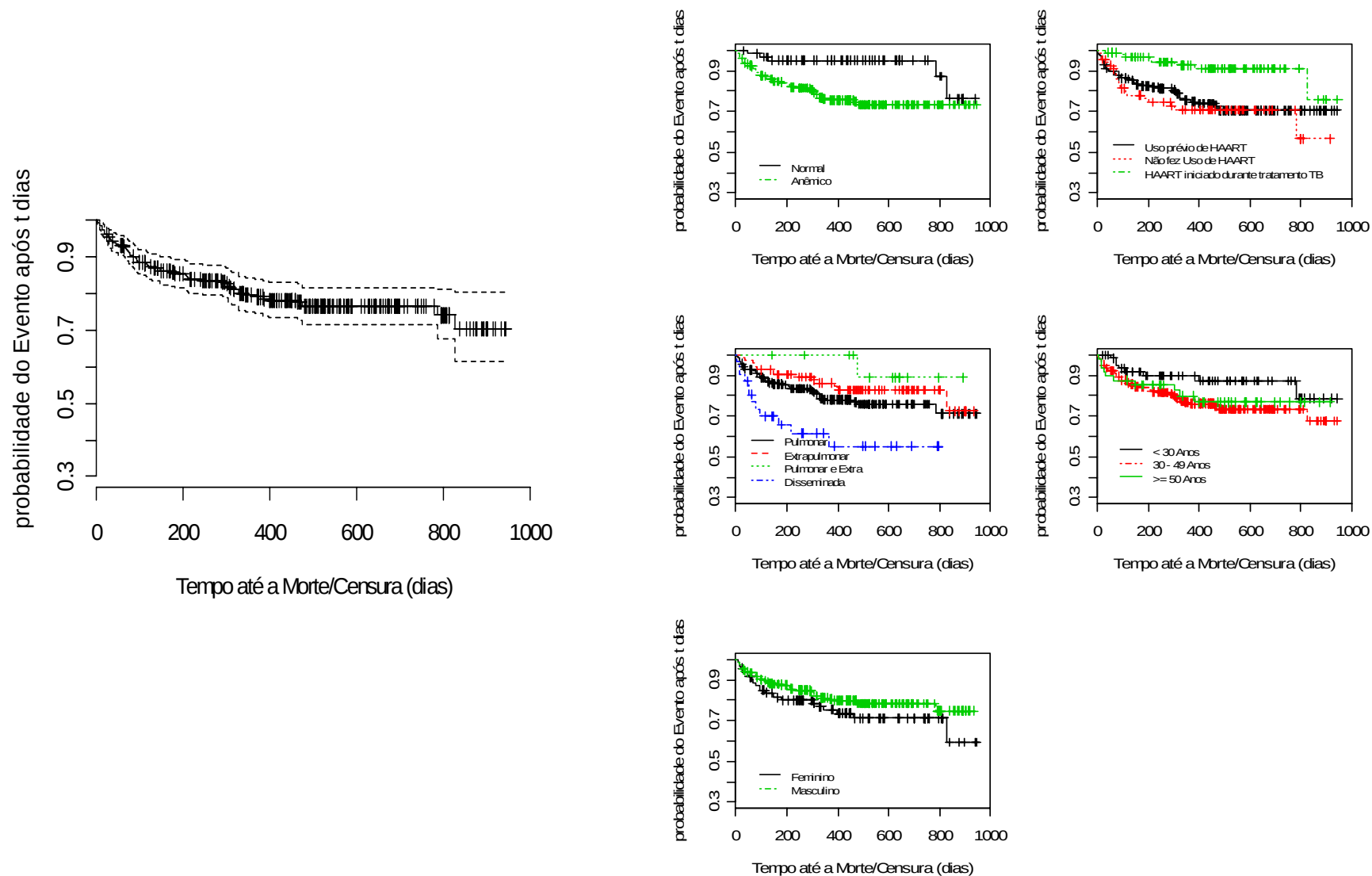


Figura 2 – Probabilidade geral de sobrevida em uma coorte de indivíduos coinfectados pela tuberculose/HIV e de acordo com sexo, idade, anemia, uso de TARV e forma de tuberculose.

Teste de Logrank			
Variáveis	df	Chisq	p-value
Anemia	1	3,9	0,0494
Uso TARV	2	13,3	0,0013
Localização da TB	3	7,9	0,0486
Idade	2	2,0	0,3640
Sexo	1	1,3	0,2620

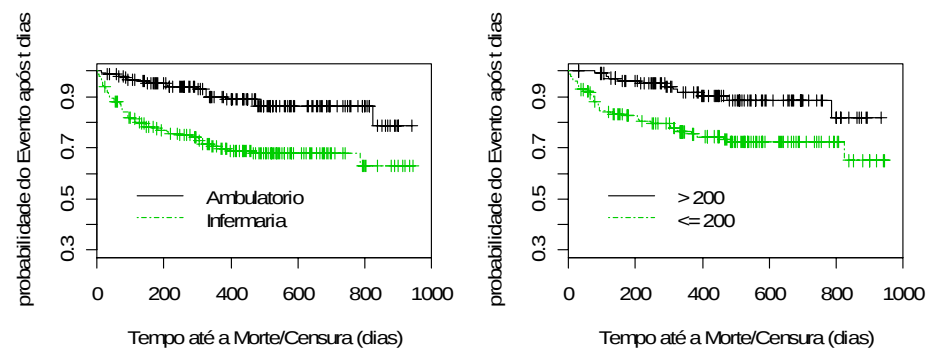


Figura 3 – Probabilidade de sobrevida em uma coorte de indivíduos coinfectados pela tuberculose/HIV e de acordo com a contagem de linfócitos CD4 e local onde foi iniciado o tratamento para tuberculose.

Tabela 1 – Resultados da análise univariada dos fatores associados ao tempo de sobrevivência de pacientes com HIV/AIDS que iniciaram tratamento para tuberculose em Pernambuco entre julho de 2007 a julho de 2009.

VARIÁVEIS	Censura		Óbito		HR	IC 95%		p-valor	p-valor prop*	p-valor Lrank**
	N	%	N	%		Inf	Sup			
Biológicas										
Sexo										
Feminino	71	27.0	24	34.3	1.0					
Masculino	192	73.0	46	65.7	0.7	0.4	1.2	0.1686	0.9270	0.1660
Faixa Etária										
< 30 anos	57	21.7	8	11.4	1.0					
30 – 49 anos	168	63.9	52	74.3	2.0	0.9	4.2	0.0717	0.4890	
≥ 50 anos	38	14.5	10	14.3	1.7	0.7	4.3	0.2628	0.2350	0.1830
Hábitos de Vida										
Etilismo										
Abstemio-Bebedor Leve	208	79.1	58	82.9	1.0					
Bebedor Moderado-Pesado	55	20.9	12	17.1	0.8	0.4	1.5	0.5129	0.5450	0.5120
Tabagismo										
Nunca Fumou	106	40.3	35	50.0	1.0					
Ex-Fumante	98	37.3	28	40.0	0.9	0.6	1.5	0.7081	0.0374	
Fumante	59	22.4	7	10.0	0.4	0.2	1.0	0.0426	0.3155	0.1130
Clínicas										
Índice de Massa Corpórea										
Eutrófico	161	62.7	37	58.7	1.0					
Desnutrido	59	23.0	19	30.2	1.3	0.8	2.3	0.3038	0.7110	
Sobrepeso/Obeso	37	14.4	7	11.1	0.8	0.4	1.8	0.6169	0.9060	0.4370
Anemia										
Não	59	23.1	5	7.8	1.0					
Sim	197	77.0	59	92.2	3.4	1.4	8.5	0.0084	0.1790	0.0051
Relacionas ao HIV										
Caso AIDS										
Não	12	4.6	1	1.4	1.0					
Sim	251	95.4	69	98.6	2.9	0.4	20.6	0.2964	0.2140	0.2730
Doença Oportunista nos últimos 3 meses										
Não	62	27.6	18	31.6	1.0					
Sim	163	72.4	39	68.4	1.0	0.6	1.7	0.9593	0.2460	0.9610
Contagem linfócitos CD4										
>200 células/mm ³	102	47.2	11	22.0	1.0					
≤ 200 células/mm ³	114	52.8	39	78.0	2.9	1.5	5.7	0.0018	0.0126	0.0011
Início de TARV										
Não iniciou TARV	48	18.3	19	27.1	1.0					
Antes do tratamento para TB	129	49.1	43	61.4	0.8	0.5	1.4	0.5119	0.9430	
Até o 2º mês de tratamento TB	55	20.9	5	7.1	0.3	0.1	0.7	0.0072	0.1230	
Após o 2º mês de tratamento TB	31	11.8	3	4.3	0.3	0.1	0.9	0.0265	0.4040	0.0052
Relacionadas à Tuberculose										
Forma de TB										
Pulmonar	162	61.6	43	61.4	1.0					
Extrapulmonar	70	26.6	14	20.0	0.7	0.4	1.3	0.2294	0.2690	
Pulmonar e Extrapulmonar	12	4.6	1	1.4	0.3	0.0	2.1	0.2232	0.1220	
Disseminada	19	7.2	12	17.1	2.4	1.2	4.5	0.0092	0.5410	0.0045
Local de início do tratamento TB										
Ambulatório	137	52.1	17	24.3	1.0					
Hospital	126	47.9	53	75.7	3.1	1.8	5.3	0.0001	0.0117	0.0000
Tratamento prévio TB										
Sim	146	55.5	38	54.3	1.0					
Não	117	44.5	32	45.7	1.1	0.7	1.7	0.8445	0.1710	0.8450

HR = Razão de Risco; IC = Intervalo de Confiança; HIV = Vírus da Imunodeficiência Humana; AIDS = Síndrome da Imunodeficiência Adquirida; TARV = Terapia antirretroviral; TB = Tuberculose.

* Valor de p do teste da proporcionalidade dos hazards.

** Valor de p do teste de Logrank.

Tabela 2 – Resultados do modelo final dos fatores associados ao tempo de sobrevida de pacientes com HIV/AIDS que iniciaram tratamento para tuberculose em Pernambuco entre julho de 2007 a julho de 2009.

Variáveis	HR	IC 95%		p-valor
		Inf	Sup	
Sexo				
Feminino	1,00			
Masculino	0,36	0,18	0,72	0,0037
Idade				
< 30 anos	1,00			
30 – 49 anos	3,87	1,14	13,18	0,0304
≥ 50 anos	3,99	0,94	17,00	0,0615
Anemia				
Não	1,00			
Sim	4,82	1,35	17,22	0,0154
Início de TARV				
Não iniciou TARV	1,00			
Antes do tratamento para TB	0,68	0,34	1,38	0,2889
Durante o tratamento TB	0,12	0,03	0,39	0,0005
Forma de TB				
Pulmonar	1,00			
Extrapulmonar	0,49	0,21	1,18	0,1138
Pulmonar e Extrapulmonar	1,11	0,14	8,73	0,9242
Disseminada	2,09	0,90	4,83	0,0855

HR = Razão de Risco; IC = Intervalo de Confiança; TARV = Terapia antirretroviral; TB = Tuberculose.

6.0 CONCLUSÕES

Na população estudada, a frequência de abandono do tratamento para tuberculose foi de 21,7%, o que foi considerada alta, apesar do tratamento para tuberculose ter sido realizado no mesmo serviço onde o paciente era tratado para infecção pelo HIV. Seria esperado que, com essa estratégia, a frequência de abandono na população de estudo fosse menos elevada.

Na população estudada, a taxa de incidência de óbito foi de 5.25 por 10000 pessoas-ano.

A probabilidade de sobreviver 30 meses após o início do tratamento para tuberculose, na população estudada foi de 70%.

Os fatores de risco identificados para abandono do tratamento para tuberculose na população estudada foram: sexo masculino, tabagismo e contagem de linfócitos CD4 menor do que 200 células/mm³. Idade acima de 29 anos, escolaridade entre 10 e 19 anos de estudo e o uso de terapia antirretroviral foram identificados como fator de proteção para abandono do tratamento para tuberculose.

Os fatores associados a uma ocorrência de óbito mais precoce foram após o início do tratamento para tuberculose na população estudada foram: sexo feminino, idade ≥ 30 anos, anemia, não iniciar TARV durante o tratamento para tuberculose e tuberculose disseminada. Foram fatores associados a um óbito mais tardio após o início do tratamento para tuberculose em indivíduos coinfectados pelo HIV: CD4 ≥ 200 e início do tratamento para tuberculose ambulatorialmente.

7.0 RECOMENDAÇÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados encontrados em nossos estudos revelaram uma alta taxa de abandono e de óbito na população estudada, apesar do tratamento para tuberculose ter sido realizado no mesmo serviço onde o paciente era tratado para infecção pelo HIV, sendo esperado que, com essa estratégia, a frequência de abandono e de óbito na população de estudo fosse menos elevada.

Os nossos achados apontam para a necessidade de implementação de medidas para reduzir o óbito e o abandono do tratamento para tuberculose nos dois serviços de referência para HIV/AIDS, sede do estudo.

Ações que visem o fortalecimento das áreas assistencial, de vigilância epidemiológica e programática devem ser executadas, envidando-se todos os esforços para garantir a adesão do paciente ao tratamento, o diagnóstico precoce da tuberculose e, por conseguinte, a instituição precoce do tratamento, reduzindo assim, a disseminação do bacilo da tuberculose, o agravamento da doença e o óbito.

Novas estratégias de capacitação de recursos humanos, treinamentos no manejo da coinfeção tuberculose/HIV e sistematização no fluxo de atendimento precisam ser formuladas e implementadas.

Ações direcionadas para reduzir o abandono do tratamento para tuberculose em grupos específicos são necessárias, notadamente aqueles do sexo masculino, mais jovens, com baixa escolaridade e tabagistas, diminuindo o tempo em sala de espera, adequando os horários de consulta de acordo com a necessidade de cada paciente e esclarecendo sobre os potenciais efeitos adversos da medicação, disponibilizando atendimento caso isso ocorra. É importante, ainda, obter informações adequadas para localização do paciente quando necessário.

A associação de alguns fatores, tal como a contagem de linfócitos CD4 menor do que 200 células/mm³ e abandono do tratamento para tuberculose precisa ser melhor elucidada para permitir a definição de medidas que possam minimizar essa associação.

Os resultados apontam também para a necessidade de ações direcionadas para reduzir o óbito em grupos específicos, notadamente aqueles do sexo feminino, com idade ≥ 30 anos de idades, com anemia, CD4 <200 células/mm³, tuberculose disseminada e aqueles que iniciam tratamento para tuberculose internados, diminuindo o tempo entre as consultas médicas, prestando um atendimento diferenciado quanto a orientação do tratamento e cuidados gerais com a saúde.

Recomenda-se a realização de estudos que possibilitem uma melhor compreensão da associação entre anemia e óbito, incluindo estudos de intervenção que avaliem o impacto do seu tratamento sobre a sobrevivência dos pacientes coinfetados.

A recomendação de início precoce da TARV em indivíduos com tuberculose deve ser fortalecida, uma vez que o início da TARV durante o tratamento para tuberculose foi um fator de proteção para o abandono do tratamento para tuberculose e para o óbito. O receio de profissionais da área de saúde de que a complexidade do tratamento concomitante da tuberculose e da infecção pelo HIV possa levar o paciente a deixar de tomar sua medicação ou tenha maior risco de morrer, não foi corroborado pelos resultados do presente estudo.

Por fim, é imprescindível que, diante da estreita relação que existe entre a infecção pelo HIV e a tuberculose e dos resultados encontrados em nosso estudo, os serviços respondam adequadamente aos desafios que impõem a associação entre esses dois agravos, passando pela sustentabilidade das estratégias adotadas.

8.0 REFERÊNCIAS

- AARON, L. et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. **Clin Microbiol Infect** v. 10, p. 388-98, 2004.
- ACKAH, A. N. et al. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire. **Lancet** v. 345, p. 607-610, 1995.
- AERTS, D. & JOBIM, R. The epidemiological profile of tuberculosis in southern Brasil in times of AIDS. **Int J Tuberc Lung Dis** v. 8, p. 785-791, 2004.
- AKKSILP, S. et al. Antiretroviral Therapy during Tuberculosis Treatment and Marked Reduction in Death Rate of HIV-Infected Patients, Thailand1 Emerging Infectious Diseases v. 13, n. 7, p. 1001-1007, 2007.
- ALBUQUERQUE, M.F.M. et al. Factors associated with treatment failure, dropout, and death in a cohort of tuberculosis patients in Recife, Pernambuco State, Brazil. **Cad Saúde Pública** v. 23, n.7, p.1573-1582, 2007.
- ALBUQUERQUE, M.F.M. et al. Fatores prognósticos para o desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar em Recife, Pernambuco, Brasil. **Rev Panam Salud Publica** v. 9, n. 6, p. 368-375, 2001.
- ANGEBY, K.A.; HOFFNER, S.E.; DIWAN, V.K. Should be "the bleach" recommended for improved case detection of review and key Methods "microscopy person analysis. **Int J Tuberc Lung Dis** v. 8, p. 806-815, 2004.
- ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION (ART-CC). Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. **Lancet** v. 372, p. 293-299, 2008.
- BADRI, M.; WILSON, D.; WOOD, R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. **Lancet** v. 359, n. 9323, p.2059-2064, 2002.
- BAL, A.M. et al. Dysregulation of proinflammatory and regulatory cytokines in HIV infected persons with active tuberculosis. **Cytokine** v. 30, p. 275-281, 2004.
- BLANC, F.X. et al. Treatment strategies for HIV-infected patients with tuberculosis: Ongoing an planned clinical trials. **JID** v. 196, p. S46-S51, 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**, Brasília, 2002.

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, P.E.A. & BRAGA, J.U. Meta-analysis of factors related to health services that predict treatment default by tuberculosis patients. **Cad Saúde Pública** v. 24, (S4) p.S485-S502, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV**. 7ª ed. – Brasília, DF, 2008.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico AIDS** – Ano VI nº 1 – julho a dezembro de 2008/janeiro a junho de 2009. Brasília, 2009b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Eletrônico Epidemiológico. Informe Eletrônico da Tuberculose**. Brasília, Ministério da Saúde; Ano 9, nº 2, Julho 2009c.

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.

BRASIL. Ministério da Saúde. Série histórica da taxa de incidência de tuberculose. Brasil, Regiões e Unidades Federadas de residência por ano de diagnóstico (1990 a 2009). SINAN/SVS/MS, 2010c.

BREEN, R.A. et al. Tuberculosis and HIV Co-Infection: A Practical Therapeutic Approach. **Drugs** v. 66, n. 18, p. 2299-2308, 2006a.

BREEN, R.A. et al. Virological response to highly active anti-retroviral therapy is unaffected by anti-tuberculosis therapy. **J Infect Dis** v. 193, p. 1437–1440, 2006b.

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.

CÁCERES, F.M. & OROZCO, L.C. Incidencia y factores asociados al abandono del tratamiento antituberculoso. **Biomédica** v. 27, p. 498-504, 2007.

CAMINERO LUNA, J.A. **Guia de la tuberculosis para medicos especialistas**. París: ICTER, 2003. 390p.

CAYLÀ, J.Á. et al. Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. **Respiratory Research** v. 10, p. 121, 2009.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Transmission of mycobacterium tuberculosis associated with failed completion of treatment for latent tuberculosis infection – Chickasaw County, Mississipi, june 1999-march2002. **Morb Mort Wkly Rep**, v. 52, n. 11, p. 222-224, 2003.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION *Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis*. Atlanta, 2007.

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.

CHENGSORN, N. et al. Tuberculosis services and treatment outcomes in private and public health care facilities in Thailand, 2004–2006. **Int J Tuberc Lung Dis** v. 13, n. 7, p. 888-894, 2009.

CIGLENECKI, I. et al. Population differences in death rates in HIV-positive patients with tuberculosis. **Int J Tuberc Lung Dis** v.11, n. 10, p. 1121-1128, 2007.

CORBETT, E.L. et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. **Arch Intern Med** v. 163, p. 1009–1021, 2003.

COWLEY, S. The biology of HIV infection. **Lepr Rev**, v. 72, n. 2, p. 212–220, Jun, 2001.

DEAN, G.L. et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. **AIDS** v. 16, n. 1, p. 75-83, Jan. 2002.

DHEDA, K. et al. Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. **J Infect Dis** v. 190, p. 1670–1676, 2004.

DOMINGOS, M.P.; CAIAFFA, W.T.; COLOSIMO, E.A. Mortality, TB/HIV co-infection, and treatment dropout: predictors of tuberculosis prognosis in Recife, Pernambuco State, Brazil. **Cad Saúde Pública** v. 24, n. 4, p. 887-896, 2008.

DROBNIIEWSKI, F.A. et al. Modern laboratory diagnosis of tuberculosis. **Lancet Infect Dis**, v. 3, p. 141-147, 2003.

DUCATI, R.G. et al. The resumption of consumption. A review on tuberculosis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 101, n. 7, p. 697-714, 2006.

DWORKIN, M.S. et al. Factors that complicate the treatment of tuberculosis in HIV-infected patients. **J Acquir Immune Defic Syndr** v. 39, p. 464-470, 2005.

EMMONS, K.M. et al. Mechanisms in multiple risk factor interventions: smoking, physical activity, and dietary fat intake analysis from the HIV Epidemiology Research Study. **JAMA** v. 285, p. 1466-1474, 1994.

FLORES, L.L. et al. In-house nucleic acid amplification tests for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum specimens: meta-analysis and meta-regression. **BMC Microbiol** v. 5, p. 55, 2005.

GARRAIT, V. et al. Tuberculosis generates a microenvironment enhancing the productive infection of local lymphocytes by HIV. **J Immunol**, v. 159, p. 2824-2830, 1997.

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, p. 2042-2049, 2007.

GLASSROTH, J. Tuberculosis 2004: Challenges and opportunities. Transactions of the Am. **Clin Climatol Assoc**, v. 116, p. 293-310, 2005.

GOLETTI, D. et al. The *in vitro* induction of human immunodeficiency virus (HIV) replication in purified protein derivative-positive HIV-infected persons by recall antigen response to *Mycobacterium tuberculosis* is the result of a balance of effects of endogenous interleukin-2 and proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. **Infect Dis**, v. 177, p. 1332-1338, 1998.

GONZÁLEZ, C.L.S. et al. Factores de riesgo para el abandono del tratamiento contra la tuberculosis em la ciudad de Medellín. Enero 2000-Junio 2001. **CES MEDICINA** v. 18, n. 1, p. 25-33, 2004.

GRECO, S et al. The current evidence on diagnostic accuracy of commercial based nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. **Thorax** v. 61, p. 783-90, 2006.

GUSTAFSON, P. et al. Clinical Predictors for Death in HIV-positive and HIV-negative Tuberculosis Patients in Guinea-Bissau. **Infection** v. 35, p. 69-80, 2007.

HARRIES, A.D. et al. Treatment outcome of an unselected cohort of tuberculosis patients in relation to human immunodeficiency virus serostatus in Zomba hospital, Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* v. 92, p. 343-347, 1998.

HARRISON, T.S. et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected individuals. *AIDS*, v. 16, n. 11, p. 1569-1570, Jul. 2002.

HASKER, E. et al. Default from tuberculosis treatment in Tashkent, Uzbekistan; Who are these defaulters and why do they default? *BMC Infectious Diseases* v. 8, p. 97, 2008.

HAVLIR, D.V.; BARNES, P.F. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, v. 340, p. 367-373, 1999.

HOPEWELL, P.C. et al. International Standards for Tuberculosis Care. *Lancet Infect Dis* v. 6, p. 710-725, 2006.

http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31115

HUNG, C.C. et al. Improved outcomes of HIV-1-infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* v. 17, n. 18, p. 2615-2622, 2003.

ISEMAM, M.D. Tuberculosis in relation to human immunodeficiency virus in acquired immunodeficiency syndrome In: ISEMAM, M.D. **A clinician's guide to tuberculosis**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 199-253, 2000.

JAKUBOWIAK, W. et al. Treatment interruptions and duration associated with default among new patients with tuberculosis in six regions of Russia. *IJID* v. 13, p. 362-368, 2009.

Jessor R: **New perspectives on adolescent risk behavior**. In R. Jessor (Ed.) *New perspectives on adolescent risk behavior*; Cambridge, England: Cambridge University Press 1998; pp.1-10.

JOHANNESSEN, A. et al. Predictors of mortality in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in a rural hospital in Tanzania. *BMC Infectious Diseases* v. 8, p. 52, 2008.

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

KHAN, F.A. et al. Treatment of active tuberculosis in HIV co-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* v. 50, n. 9, p. 1288-1299, 2010.

KISA, O. et al. The Value of Submitting Multiple sputum specimens for accurate diagnosis of pulmonary tuberculosis. **J Microbiol**, v. 40, n. 4, p.301-304, Dec. 2002.

KITIKRAISAK, W. et al. Factors associated with tuberculosis treatment default among HIV-infected tuberculosis patients in Thailand. **Trans R Soc Trop Med Hyg** v. 103, p. 59-66, 2009.

KRITSKI, A.L.; CONDE, M.B.; SOUZA, G.R.M. **Tuberculose: do ambulatório à enfermaria**. São Paulo: Atheneu, 2000.

KRUK, M.E.; SCHWALBE, N.R.; AGUIAR, C.A. Timing of default from tuberculosis treatment: a systematic review. **Trop Med Int Health** v. 13, p. 703–712, 2008.

KWARA, A.; FLANIGAN, T.P.; CARTER, E.J. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis: current status. *Int J Tuberc Lung Dis* v. 9, n. 3, p. 248–257, 2005.

LAGUARDIA, J. & MERCHAN-HAMANN, E. Risk factors for tuberculosis diseases in AIDS cases reported in Brasil, from 1980 to 2000. **Rev Esp Salud Publica** v. 77, p. 553-565, 2003.

LAWN, S.D. et al. Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub-Saharan Africa: impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control. **AIDS** v. 20, n.12, p. 1605–1612, 2006.

LEE, J.J. et al. Treatment outcome of pulmonary tuberculosis in Eastern Taiwan—experience at a medical center. **J Formos Med Assoc** v. 106 n. 1, p. 25–30, 2007.

LING D.I. et al. Commercial nucleic-acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: meta-analysis and meta-regression. **PLoS One** 3:e1536, 2008.

MAKOMBE, S.D. et al. Outcomes of tuberculosis treatment patients who start antiretroviral therapy under routine programme conditions in Malawi. **Int J Tuberc Lung Dis** v. 11, n. 4, p. 412-416, 2007.

MANOSUTHI, W. et al. Survival rate and risk factors of mortality among hiv/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy. **J Acquir Immune Defic Syndr** v. 43, n. 1, p. 42-46, 2006.

MARUZA, M.; XIMENES, R.A.A.; LACERDA, H.R. Desfecho do tratamento e confirmação do diagnóstico de tuberculose em pacientes com HIV/AIDS no Recife, Pernambuco, Brasil. **J Bras Pneumol** v. 34, n. 6, p. 394-403, 2008.

MAYER KH & HAMILTON CD: Synergistic Pandemics: Confronting the Global HIV and Tuberculosis Epidemics. **CID**, v. 50, n. 3, p. 567-570, 2010.

MCLLERON, H. et al. Rifampin levels, interferon-gamma release and outcome in complicated pulmonary tuberculosis. **Tuberculosis** v. 87, p. 557-564, 2007.

MEINTJES, G. et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and unmasking of tuberculosis by antiretroviral therapy. **Clin Chest Med** v. 30, n. 4, p.797-810, 2009.

MENDELSON, M. Diagnosing tuberculosis in HIV-infected patients: challenges and future prospects. **British Medical Bulletin** v. 81/82 p.149-165, 2007.

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.

MOCROFT, A. et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. **AIDS** v. 16, p. 1663-1671, 2002

MOORE, D. et al. Prevalence, incidence and mortality associated with tuberculosis in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in rural Uganda. **AIDS** v. 21, n. 6, p. 713-719, 2007.

MORABIA, A. & WYNDER, E.L. Dietary habits of smokers, people who never smoked, and ex-smokers. **American Journal of Clinical Nutrition** v. 52, p. 933-937, 1990.

MUGUSI, F.M. et al. Factors associated with mortality in HIV-infected and uninfected patients with pulmonary tuberculosis. **BMC Public Health** v. 9, p. 409, 2009.

MUNRO, A.S. et al. patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research. **PLoS Med** 2007, v. 4, p. e238, 2007.

NARITA, M. et al. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. **Am J Respir Crit Care Med** v. 158, n. 1, p.157-161, Jul.1998.

NATAL, S. et al. Modelo de predição para o abandono do tratamento da tuberculose pulmonar. **Bol Pneumol Sanit** v.7, n. 1, p. 65-78, 1999.

PERNAMBUCO. Secretaria Estadual de Saúde. Programa Estadual de DST/AIDS. **Boletim informativo DST/AIDS**. Ano 9, nº 2, DEZ 2009a.

PERNAMBUCO. SINAN/SES/DST-AIDS-PE. Dados sobre coinfeção tuberculose/hiv, entre os casos notificados de tuberculose 2001-2009. 2009a.

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

PINIDIYAPATHIRAGE, J.; SENARATNE, W.; WICKREMASINGHE, R. Prevalence and predictors of default with tuberculosis treatment in Sri Lanka. **Southeast Asian J Trop Med Public Health** v. 39, n. 6, p. 1076-1082, 2008.

RABAHI, M.F. et al. Concompliance with tuberculosis treatment by patients at a tuberculosis and AIDS reference hospital in midwestern Brazil. **Braz J Infect Dis** 2002, 6:63-73.

RIBEIRO, A.S. et al. Estudo de caso-controle de indicadores de abandono em doentes com tuberculose. **J Bras Pneumol** v. 26, n. 6, p. 291–296, 2000.

SALAMI, A.K. & OLUBOYO, P.O. Management outcome of pulmonary tuberculosis: a nine year review in Ilorin. **West Afr J Med** 2003 v. 22, n. 114-119, 2003.

SANGUANWONGSE, N. et al. Antiretroviral therapy for hiv-infected tuberculosis patients saves lives but needs to be used more frequently in Thailand. **J Acquir Immune Defic Syndr** v. 48, p. 181-189, 2008.

SANTHA, T. et al. Risk factors associated with default, failure and death among tuberculosis patients treated in a DOTS programme in Tiruvallur District, South India, 2000. **Int J Tuberc Lung Dis** v. 6, n. 9, p. 780-788, 2002.

SHUTER, J. & BERNSTEIN, S.L. Cigarette smoking is an independent predictor of nonadherence in HIV-infected individuals receiving highly active antiretroviral therapy. **Nicotine Tob Res** v. 10, p. 731-736, 2008.

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.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. **III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**. J Bras Pneumol 2009, v. **35**, n. 10, p. 1018-1048, 2009.

SOZA PINEDA, N.I.; PEREIRA, S.M.; BARRETO, M.L. Abandono del tratamiento de la tuberculosis en Nicaragua: resultados de un estudio comparativo. **Rev Panam Salud Publica** v. 17, n. 4, p. 271-278, 2005.

STERLING, T.R.; PHAM, P.A.; CHAISSON, R.E. HIV Infection–Related Tuberculosis: Clinical Manifestations and Treatment. **CID** v. 50, p. S223–S230, 2010.

STERNE, J.A. et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. **Lancet** v. 366, n. 9483, p. 378–384, 2005.

SWAMINATHAN, S. Tuberculosis in HIV-infected children. **Pediatric Respir Rev** v. 5, p. 225-230, 2004.

TANGUIS, H.G. et al. Factors predicting non-completion of tuberculosis treatment among HIV-infected patients in Barcelona (1987-1996). **Int J Tuberc Lung Dis** v. 4, n. 1, p. 55-60, 2000.

TESSEMA, B. et al. Treatment outcome of tuberculosis patients at Gondar University Teaching Hospital, Northwest Ethiopia. A five-year retrospective study. **BMC Public Health** v. 9, p. 371, 2009

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.

TSENG, S.H. et al. Impact of HAART Therapy on Co-Infection of Tuberculosis and HIV Cases for 9 Years in Taiwan. **Am J Trop Med Hyg** v. 80, p. 675-677, 2009.

VALIN, N. et al. Management and treatment outcomes of tuberculous patients, eastern Paris, France, 2004. **Int J Tuberc Lung Dis** v. 13, n. 7, p. 881-887, 2009.

VELASCO, M. et al. Effect of simultaneous use of highly active antiretroviral therapy on survival of hiv patients with tuberculosis. **J Acquir Immune Defic Syndr** v. 50, n. 2, Feb 1, p. 148-142, 2009.

VIJAY, S. et al. Risk factors associated with default among new smear positive TB patients treated under DOTS in India. **PLoS Med** v. 5, n. 4, p. e10043, 2010.

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.

WEBB, M.S. et al. Medication adherence in HIV-infected smokers: the mediating role of depressive symptoms. **AIDS Education and Prevention** v. 21, p.94-105, 2009.

WHALEN, C. et al. Predictors of survival in human immunodeficiency virus-infected patients with pulmonary tuberculosis. The Makerere University-Case Western Reserve University Research Collaboration. **Am J Respir Crit Care Med** v. 153, p. 1977-1981, 1996.

WHALEN, C. et al. Predictors of survival in human immunodeficiency virus-infected patients with pulmonary tuberculosis. **Lancet** v. 4, n. 359, p. 1618-1619, 2002.

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.

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: World Health Organization, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Global tuberculosis control 2008: surveillance, planning, financing. Geneva: WHO; 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. Geneva, 2009a.

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

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Rapid advice: antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Geneva, 2009c.

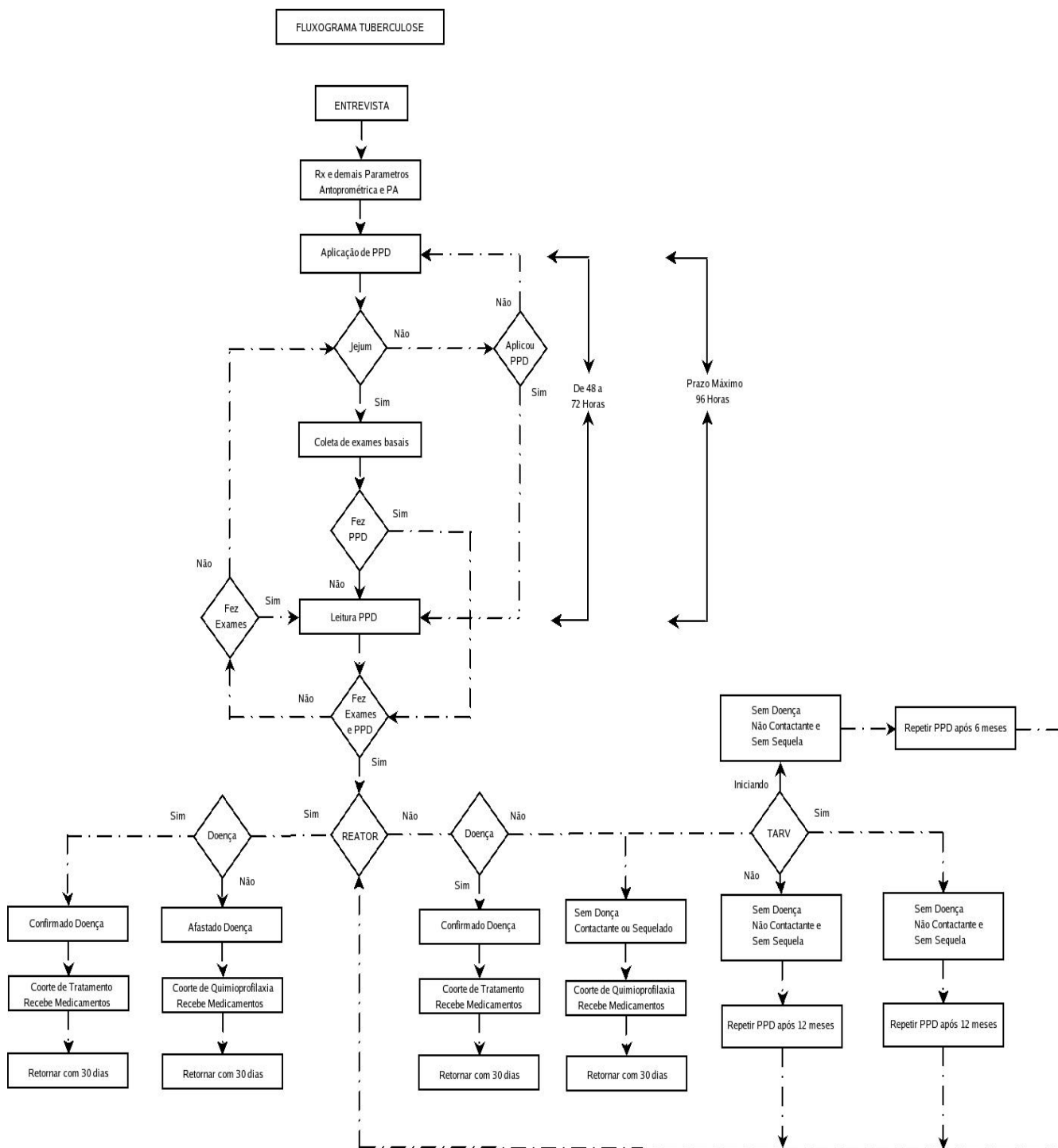
WORLD HEALTH ORGANIZATION: Global tuberculosis control: WHO report 2010. Geneva, 2010a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva, 2010b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. Geneva, 2010c.

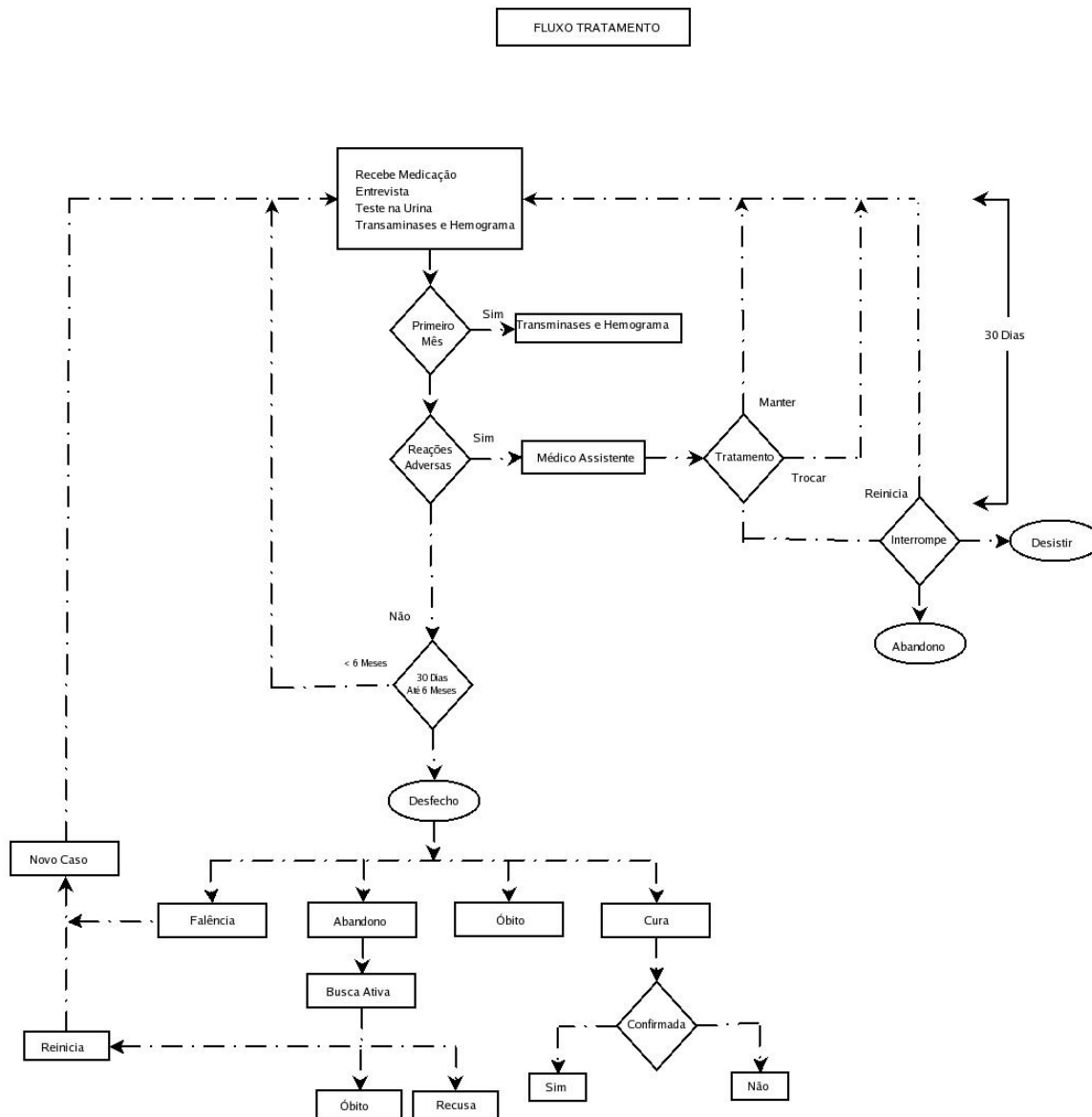
APÊNDICES

APÊNDICE A - Algoritmo de Entrada na Coorte Geral



Algoritmo de Entrada na Coorte Geral

**APÊNDICE B - Algoritmo de Entrada na Coorte de
Tuberculose**



Algoritmo de Entrada na Coorte de Tuberculose

**APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e
Esclarecido**

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.

1 - A garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa.

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

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 D – Questionário Padronizado

**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									

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 – Aluguel 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	
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 ☐	
		36 - Na semana passada, você trabalhou em alguma atividade em que recebeu dinheiro ? 1 – Sim ☐ 2 – Não	
		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 – Aluguel ☐ 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 (vai 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 ☐	
43.1 - 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 (vai para questão 45) ☐	
45 - Queijo 1 – Sim 2 – Não (vai 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	

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/não 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/não 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, whisky, 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		57 - Durante os últimos 30 dias, você bebeu pelo menos uma dose de alguma bebida alcoólica? 1 - Sim 2 - Não (vai para questão 62)	
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, whisky, etc.). 9 - Não se aplica		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, whisky, 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	
64 - Com que idade começou a fumar? anos não sabe informar		64 - Com que idade começou a fumar? anos não sabe informar	
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 do 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 - cigarrilha 6 - rapé	
(hábitos uso de drogas ilícitas)			
69 - Você já experimentou?			
69.1 - MACONHA 1 - Nunca usei 2 - Fumei alguma vez na vida 3 - Não fumei no último ano 4 - Fumei 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 seu 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 seu 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 (v/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	
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	
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 - Propranolol 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	147.5 - Hidroclorotiazida 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	147.6 - Estatina (Pravastatina; atorvastatina; sinvastatina) 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar
147.7 - Ainticonvulsivante nos últimos 30 dias (Fenobarbital / Hidantal / Carbanazepina / 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 - Corticóide – também conhecido como: prednisona, dexametasona, cortisol, Diprosam®, Meticorten® 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 o 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 triglicerídeo 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 após 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 - Nenhuma		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 - Seu pai ou mãe ou irmãos de sangue tiveram ou têm?					
185.1 - Pressão alta? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar		185.2 - Diabetes mellitus (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 - Irmã 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 - Irmão 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 01 horas) 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar		188 - Seus pais ou irmãos de sangue tiveram ou têm osteoporose? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	
XI- DADOS ANTROPOMÉTRICOS			
189 - Peso: Kg	190 - Altura: dm	191 – IMC: ,	
192 - Circunferência abdominal:: , cm	193 – Quadril: , cm	194 - Circunferência braquial ,	
195 – Prega cutânea tricipital: , cm	196 – Pressão Arterial Inicial X		197 – Pressão Arterial final: X

APÊNDICE E – Ficha de Coleta de Dados

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 tiverem 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 assinalar: 1. Sim 2. Não 8. Sem Registro 9. Não se aplica

Câncer cervical invasivo		Histoplasmose disseminada		Pneumonia por Pneumocystis jiroveci	
Candidose (esôfago, traquéia, brônquio, pulmão)		Isosporíase intestinal crônica > 1 mês		Reativação de doença da Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite)	
Citomegalovirose (exceto fígado, baço ou linfonodos)		Leucoencefalopatia multifocal progressiva		Salmonelose recorrente não-tifóide	
Criptococose 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 assinalar: 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 linfopenia 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)	
Herpes zoster 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. CD4 < 200 cel/mm
4. Clínico Caracas
5. Clínico CDC + Caracas³
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. ____/____/____ 8. Sem registro	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 5. ITRN+ITRNN+IP/r 2. 2 ITRN+IP 6. ITRN+IP/r+IF 3. 2 ITRN+IP/r 7. Outras 4. ITRN+ITRNN+IP 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:

Droga	Data		Droga	Data	
	Início	Término		Início	Término
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /

21.b - Histórico de esquema anti-retrovirais:

Esquema	Data		Esquema	Data	
	Início	Término		Início	Término
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /
	/ /	/ /		/ /	/ /

Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeos (ITRN) 1. Abacavir - ABC - Ziagen 2. Didanosina - ddI - Videx 3. Estavudina -D4T - Zerit 4. Emtricitabine – FTC - Emtriva 5. Lamivudina - 3TC - Epivir 6. Tenofovir - TDF - Viread 7. Zalcitabina – DDC – Hivid 8. Zidovudina+Lamivudina AZT+3TC - Biovir 9. Zidovudina AZT – Retrovir	Inibidor da Transcriptase Reversa NãoAnálogo de Nucleosídeos (ITRNN) 10. Efavirenz – EFZ – Stocrin 11. Nevirapina - NVP – Viramune Inibidor da Protease (IP) 12. Amprenavir/Ritonavir – APV/r - Agenerase 13. Atazanavir – ATV – Reyataz 14. Atazanavir /Ritonavir – ATV/r 15. Darunavir – DRV - Prezista 16. Indinavir - IDV - Crixivan 17. Indinavir/Ritonavir - IDV/r 18. Lopinavir/Ritonavir – LPV/r - Kaletra 19. Nelfinavir - NFV – Viracept	20. Ritonavir – RTV - Norvir 21. Saquinavir - SQV – Invirase 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 do CD4 (dos últimos 4 meses)

1. CD4:				cel/mm ³	data:	/	/		
---------	--	--	--	---------------------	-------	---	---	--	--

1. CD4:				cel/mm ³	data:	/	/		
---------	--	--	--	---------------------	-------	---	---	--	--

8. Sem registro

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

1. CD4:				cel/mm ³	data: ____ / ____ / ____		
---------	--	--	--	---------------------	--------------------------	--	--

1. CD4:				cel/mm ³	data: ____ / ____ / ____		
---------	--	--	--	---------------------	--------------------------	--	--

8. Sem registro

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

1.							cópias/ml	data:	<u> </u> / <u> </u> / <u> </u>		
----	--	--	--	--	--	--	-----------	-------	---	--	--

1.							cópias/ml	data:	<u> </u> / <u> </u> / <u> </u>		
----	--	--	--	--	--	--	-----------	-------	---	--	--

8. Sem registro

26. Valor da CV anterior ao início do esquema ARV atual	
---	--

1.							cópias/ml	data:	/	/		
----	--	--	--	--	--	--	-----------	-------	---	---	--	--

1.							cópias/ml	data:	/	/		
----	--	--	--	--	--	--	-----------	-------	---	---	--	--

[illegible]

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		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Lactato		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Insulina de jejum		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
HbA1c		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
PTH		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /

TSH		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Albumina		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
25OH VIT.D		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
PCR ultrasensível		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
Homocisteína		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
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. Linfonodomegalia 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 (Rosseti)			/ /
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 - Linfonodo	
7 - Pericárdio		8 - Peritônio		9 - Outros		5 - Pleura	
						6 - LCR	
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. Estreptomina ☐		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 a resultado da Tomografia do tórax:							
1. Normal 2. Acometimento pulmonar unilateral 3. Acometimento pulmonar bilateral 4. Acometimento pleural unilateral 5. Acometimento pleural bilateral 6. Fibrose pulmonar 7. Fibrose pleural 8. Imagem de árvore em brotamento		9. Granulomas (nódulos calcificados) 10. Consolidação segmentar ou lobar com broncograma 11. Bronquiectasias 12. Linfonodomegalia hilar unilateral de densidade heterogênea 13. Linfonodomegalia hilar bilateral de densidade heterogênea		14. Linfonodomegalia mediastinal de densidade heterogênea 15. Pneumotórax 16. Pneumomediastino 17. Derrame pleural 18. Micronódulos em região perivascular e parasseptal 19. Infiltrado micronodular difuso e aleatório. Nódulos > 6 mm e pequenas cavidades 20. Nódulos > 6 mm e pequenas cavidades Outros:			
Codificação para a tomografia do tórax							
21. Nódulo hepático único 22. Nódulos hepáticos 23. Linfonodomegalia		24. Espessamento de alça do intestino delgado 25. Espessamento de alça do intestino grosso 26. Nódulos peritoneais		27. Ascite 28. Hepatomegalia 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. Exantema 5. Artralgia 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?	
1. Sim		1. Antes do início da quimioprofilaxia para tuberculose;		Para cada uma das alternativas registre 1. positiva 2. negativa 3. não realizada	
2. Não (Siga para questão 56)		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		≤ 4 anos	
2. > 40		> 4 anos	
HDL (mmol/L)		Anion gap	
	x -1,593		x 0,0701

Modelo objetivo de definição de lipodistrofia no HIV.			
LDL (mmol/L)		Estágio da doença (CDC)	
≤ 3		A	
> 3		B	
Sexo		C	
Masculino		Triglicerídeos	
Feminino		RCQ	
	0		x 0,204
	1,297		x 2,114
Lactato (mmol/L)		Constante	
	x 0,291		-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			≤ 4 anos			
2. > 40			> 4 anos			
Mudança do CD4 desde o nadir			0,0129			
Cintura (cm)			0,0261			
Constante			-4,25			
Total			Estágio da doença (CDC)			
			A			
			B			
			C			
57. QUADRO PARA NOTIFICAÇÃO DE FRATURAS						
VÉRTEBRA	GRAU I		GRAU II		GRAU III	
	VISITA I	VISITA FINAL	VISITA I	VISITA FINAL	VISITA I	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 ____/____/____			1. Grau I			
2. Não			2. Grau II			
8. Sem informação			3. Grau III			
9. Não se aplica			8. Sem informação			
			9. Não se aplica			
60. Apresentou fratura em coluna na 2ª avaliação?			61. Qual o grau da fratura?			
1. Sim Data ____/____/____			1. Grau I			
2. Não			2. Grau II			
8. Sem informação			3. Grau III			
9. Não se aplica			8. Sem informação			
			9. Não se aplica			
62. Apresentou fratura em fêmur?			63. Apresentou fratura em outros locais			
1. Sim Data ____/____/____			1. Sim Data ____/____/____			
2. Não			2. Não			
9. Não se aplica			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	/ /			/ /			
Trocanter	/ /			/ /			
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. Onda de pulso na 1ª avaliação?		78. Teve alteração de onda de pulso na 2ª avaliação?		79. Desenvolveu Diabetes mellitus na 1ª avaliação?			
Data ____/____/____ Valor 1. Normal 2. Alterada 2. Não 9. Não se aplica		Data ____/____/____ Resultado 1. Normal 2. Alterada 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ 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. Lipoatrofia 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. Lipoatrofia 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. Lipoatrofia 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 ____ x ____ 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 ____ x ____ 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 <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> x <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 100px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> Data ____/____/____ 1. Normotenso 2. Pré-hipertenso 3. Hipertensão (pressão elevada) 8. Sem informação 9. Não se aplica	108. Se pressão elevada, qual a classificação da hipertensão <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 50px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> 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 <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 50px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> Data <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 50px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> ____/____/____ 1. Normal 2. Elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica	110a. Qual a classificação quanto à pressão de pulso na 2ª avaliação? Valor <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 50px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> Data <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 50px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> ____/____/____ 1. Normal 2. Elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica
110b. Qual a classificação quanto à pressão de pulso na 3ª avaliação? Valor <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 50px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> Data <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 50px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> ____/____/____ 1. Normal 2. Elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica	110c. Situação do tratamento no momento do 1º exame? 1. Sem tratamento <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 50px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> 2. Primeiro esquema ARV com IP 3. Primeiro esquema ARV sem IP 9. Não se aplica

X – RESULTADOS DO USG DE CARÓTIDAS

DOPPLER DE CARÓTIDAS 1º EXAME (Espessamento de carótida)			
111. Realizou USG de Carótida? 1. Sim <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> 2. Não DATA ____/____/____ Espessura carótida direita <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> , <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> mm Espessura carótida esquerda <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> , <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> mm Espessura total <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> , <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> mm	112. ESPESSURA AUMENTADA <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	113. PRESENÇA DE PLACA <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	114. Nr. De placas <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica

115. Local Placa <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">1. Parede anterior ACC direita</td> <td style="width: 10%;"><table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table></td> <td style="width: 57%;">8. Parede posterior bulbo carotídeo esquerdo</td> <td style="width: 10%;"><table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>2. Parede anterior ACC esquerda</td> <td><table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table></td> <td>9. Parede anterior ACInterna direita</td> <td><table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>3. Parede posterior ACC direita</td> <td><table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table></td> <td>10. Parede anterior ACInterna esquerda</td> <td><table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>4. Parede posterior ACC esquerda</td> <td><table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table></td> <td>11. Parede posterior ACInterna direita</td> <td><table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>5. Parede anterior bulbo carotídeo direito</td> <td><table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table></td> <td>12. Parede posterior ACInterna esquerda</td> <td><table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>6. Parede anterior bulbo carotídeo esquerdo</td> <td><table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table></td> <td>99. Não se aplica</td> <td><table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>7. Parede posterior bulbo carotídeo direito</td> <td><table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	1. Parede anterior ACC direita	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	8. Parede posterior bulbo carotídeo esquerdo	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	2. Parede anterior ACC esquerda	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	9. Parede anterior ACInterna direita	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	3. Parede posterior ACC direita	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	10. Parede anterior ACInterna esquerda	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	4. Parede posterior ACC esquerda	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	11. Parede posterior ACInterna direita	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	5. Parede anterior bulbo carotídeo direito	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	12. Parede posterior ACInterna esquerda	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	6. Parede anterior bulbo carotídeo esquerdo	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	99. Não se aplica	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	7. Parede posterior bulbo carotídeo direito	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>			116. Grau de estenose (%) (Na presença de placa) Carótida Direita <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> Esquerda <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 60px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> 888. Sem informação 999. Não se aplica
1. Parede anterior ACC direita	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	8. Parede posterior bulbo carotídeo esquerdo	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>																										
2. Parede anterior ACC esquerda	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	9. Parede anterior ACInterna direita	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>																										
3. Parede posterior ACC direita	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	10. Parede anterior ACInterna esquerda	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>																										
4. Parede posterior ACC esquerda	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	11. Parede posterior ACInterna direita	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>																										
5. Parede anterior bulbo carotídeo direito	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	12. Parede posterior ACInterna esquerda	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>																										
6. Parede anterior bulbo carotídeo esquerdo	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	99. Não se aplica	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>																										
7. Parede posterior bulbo carotídeo direito	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>																												

117. Ambas as alterações (espessamento e placas) 1. Sim <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	118. Realizou todas as 12 medidas em carótidas direita e esquerda ? 1. Sim <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; vertical-align: middle;"></table> 2. Não realizou as seguintes medidas Caso Não <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">2.1. Bulbo direito anterior</td> <td style="width: 10%;"><table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table></td> <td style="width: 33%;">2.5. ACI direita anterior</td> <td style="width: 10%;"><table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>2.2. Bulbo direito posterior</td> <td><table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table></td> <td>2.6. ACI direita posterior</td> <td><table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>2.3. Bulbo esquerdo anterior</td> <td><table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table></td> <td>2.7. ACI esquerda anterior</td> <td><table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>2.4. Bulbo esquerdo posterior</td> <td><table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table></td> <td>2.8. ACI esquerda posterior</td> <td><table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table></td> </tr> </table>	2.1. Bulbo direito anterior	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	2.5. ACI direita anterior	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	2.2. Bulbo direito posterior	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	2.6. ACI direita posterior	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	2.3. Bulbo esquerdo anterior	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	2.7. ACI esquerda anterior	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	2.4. Bulbo esquerdo posterior	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	2.8. ACI esquerda posterior	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>
2.1. Bulbo direito anterior	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	2.5. ACI direita anterior	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>														
2.2. Bulbo direito posterior	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	2.6. ACI direita posterior	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>														
2.3. Bulbo esquerdo anterior	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	2.7. ACI esquerda anterior	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>														
2.4. Bulbo esquerdo posterior	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>	2.8. ACI esquerda posterior	<table style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></table>														

| **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? 1. Sem tratamento ☐ 2. Primeiro esquema ARV com IP ☐ 3. Primeiro esquema ARV sem IP ☐ 9. Não se aplica ☐		121b. Realizou USG de Carótida? 1. Sim ☐ 2. Não ☐ DATA ____ / ____ / ____ Espessura carótida direita , mm Espessura carótida esquerda , mm Espessura total , mm		

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 ☐
129. Conclusão do 2º Exame 1. Normal ☐ 2. Espessura aumentada ☐ 3. Placa ☐ 4. Espessura aumentada + placa ☐ 9. Não se aplica ☐	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 ☐

130. USG Carótidas				
	Esquerda		Direita	
	Anterior	Posterior	Anterior	Posterior
ACC1				
ACC2				
ACC3				
BULBO				
ACI1				
ACI2				
Diam. Luz ACC				

131. Acompanhamento Ultra-Som de carótida			
131.1 – Situação no 1º Exame USG 1. Sem esquema ARV ☐ 2. Primeiro esquema ARV ☐ 9. Não se aplica		131.2 Situação no 2º Exame USG 1. Sem esquema ARV ☐ 2. Primeiro esquema ARV ☐ 3. Troca de primeiro esquema 8. Não realizou 9. Não se aplica	
132. Em relação ao espessamento da camada média íntima da carótida nas duas avaliações: 1. Não ocorreu ☐ 2. Ocorreu no segundo exame 3. Aumentou (estava espessada e houve aumento) 4. Estabilização (estava espessada e não houve aumento) 5. Redução (estava espessada e houve redução)		133. Em relação às placas de ateroma na camada média íntima da carótida nas duas avaliações: 1. Não ocorreu ☐ 2. Surgiu no segundo exame 3. Aumentou (em número) 4. Estabilizou (presente nos dois exames) 5. Reduziu (em número)	
134. Fez uso de droga hipolipemiante entre o 1º e 2º USG? 1. Sim ☐ 2. Não 8. Ignorado		131.3 Situação ao final da coorte (1 ano) 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	

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) 2. PAS (pressão arterial sistólica): PAD (pressão arterial diastólica): 3. Segmento ST 3.1. Normal 3.2. Alterado	<table border="1"> <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 mmHg mmHg mm mm	4. ECG(eletrocardiograma): 4.1. Ritmo 4.2. Eixo 4.3. Arritmia 4.3.1. Sim 4.3.2. Não

137. Durante esforço máximo				138. Pós esforço com 1 minuto																					
1. FC (frequência cardíaca)		<table border="1"> <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											1. FC (frequência cardíaca)		<table border="1"> <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"> <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											2. PAS (pressão arterial sistólica):		<table border="1"> <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"> <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"> <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. Segmento ST																					
3.1. Normal		<table border="1"> <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> mm											3.1. Normal		<table border="1"> <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> mm										
3.2. Alterado		Supradesnívelamento		3.2. Alterado		Supradesnívelamento																			
		Infradesnívelamento				Infradesnívelamento																			
4. Tempo de esforço máximo		<table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table> min								4. Tempo de esforço máximo		<table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table> min													
5. Inclinação da esteira		<table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table> %								5. Inclinação da esteira		<table border="1"> <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"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table> ml/kg min								6. VO ₂		<table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table> ml/kg min													
139. Pós esforço com 6 minutos				140. Sintomas																					
1. FC (frequência cardíaca)		<table border="1"> <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											1. Sim												
2. PAS (pressão arterial sistólica):		<table border="1"> <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											2. Não		<table border="1"> <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>										
PAD (pressão arterial diastólica):		<table border="1"> <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"> <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> mm																							
3.2. Alterado		Supradesnívelamento																							
		Infradesnívelamento																							
141. Dor torácica típica				142. Limitante																					
1. Sim		<table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>								1. Sim		<table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>													
2. Não				2. Não																					
8. Sem informação				8. Sem informação																					
9. Não se aplica				9. Não se aplica																					
145. Limitante				146. Surgimento da dispnéia																					
1. Sim		<table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>								1. Durante esforço		<table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>													
2. Não				2. Pós esforço																					
8. Sem informação				8. Sem informação																					
9. Não se aplica				9. Não se aplica																					
149. Surgimento da claudicação				150. Exame físico: Roncos e sibilos																					
1. Durante esforço		<table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>								1. Sim		<table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>													
2. Pós-esforço				2. Não																					
8. Sem informação				8. Sem informação																					
9. Não se aplica				9. Não se aplica																					
151. Exame físico: Crepitações				152. Exame físico: Crepitações																					
1. Sim		<table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>								1. Durante esforço		<table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>													
2. Não				2. Pós-esforço																					
8. Sem informação				8. Sem informação																					
9. Não se aplica				9. Não se aplica																					
153. Arritmias no Repouso				154. Arritmias no pré-esforço																					
1. Não		<table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>								1. Não		<table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>													
2. Sim				2. Sim																					
2.1. Tipo		<table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>								2.1. Tipo		<table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>													
155a. Arritmias no esforço				155b. Arritmias no pós-esforço																					
1. Não		<table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>								1. Não		<table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>													
2. Sim				2. Sim																					
2.1. Tipo		<table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>								2.1. Tipo		<table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>													
2.2. Frequência		<table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>								2.2. Evolução da arritmia		<table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>													
2.2.1. Pouco freqüente				2.2.1. Não apresentou arritmia																					
2.2.2. Freqüente				2.2.2. Arritmia semelhante																					
2.2.3. Raras				2.2.3. Arritmia mais freqüente																					
2.2.4. Ocasionais				2.2.4. Arritmia menos freqüente																					

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 juncional 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. Bloqueio sino-atrial 16. Dissociação AV 17. Bloqueio de Ramo Direito 18. Bloqueio de Ramo Esquerdo 19. Bloqueio divisional antero-sup E 20. Bloqueio divisional post-inferior 21. Comando de MP 22. MP-inibido
156. 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	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
Formula: 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 mm Supradesnívelamento Infradesnívelamento	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></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></table> mmHg PAD (pressão arterial diastólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><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></table> 3.2. Alterado <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td>Supradesnívelamento</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Infradesnívelamento</td><td></td><td></td></tr></table> mm 4. Tempo de esforço máximo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td></tr></table> min seg 5. Inclinação da esteira <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><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></table> ml/kg min													Supradesnívelamento			Infradesnívelamento									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></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></table> mmHg PAD (pressão arterial diastólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><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></table> 3.2. Alterado <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td>Supradesnívelamento</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Infradesnívelamento</td><td></td><td></td></tr></table> mm													Supradesnívelamento			Infradesnívelamento		
Supradesnívelamento																																											
Infradesnívelamento																																											
Supradesnívelamento																																											
Infradesnívelamento																																											
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></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></table> mmHg PAD (pressão arterial diastólica): <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><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></table> 3.2. Alterado <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td>Supradesnívelamento</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Infradesnívelamento</td><td></td><td></td></tr></table> mm													Supradesnívelamento			Infradesnívelamento			164. Sintomas 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table>																								
Supradesnívelamento																																											
Infradesnívelamento																																											
165. Dor torácica típica 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 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 <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 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 <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 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 <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 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 <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 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 <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 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 <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 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 <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 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 <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica			174. Exame físico: Roncos e sibilos 1. Sim <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2. Não <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 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 <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 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 <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 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 <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td></tr></table> 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><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 <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td></tr></table> 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><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 <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td><td></td></tr></table> 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><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></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 <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td></td></tr></table> 2.1. Tipo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><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></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 juncional 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. Bloqueio sino-atrial 38. Dissociação AV 39. Bloqueio de Ramo Direito 40. Bloqueio de Ramo Esquerdo 41. Bloqueio divisional antero-sup E 42. Bloqueio 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 á intensidade da alteração 1. Discreta 2. Moderada 3. Acentuada 9. Não se aplica			
187. Fração de ejeção após o esforço % 99. Não se aplica		188. Escore de perfusão (QPS): SSS 99. Não se aplica		189. Escore de perfusão (QPS): SRS 99. Não se aplica		190. Escore de perfusão (QPS): SDS 99. Não se aplica	
191. Percentual da área do VE acometido: % 99. Não se aplica		192. Dilatação isquêmica transitória: (TID) 99. Não se aplica		193. Número de segmentos acometidos: 99. Não se aplica		194. Número de territórios vasculares acometidos: Vasos 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 cardíaco-vasculares ?

1. Sim

☐

2. Não

8. Sem informação

9. Não se aplica

202. Se sim qual (is)?

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. Evoluiu 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

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 F – Ficha de Monitoramento da Coorte de
Tuberculose**

FICHA DE MONITORAMENTO - COORTE TUBERCULOSE						
IDENTIFICAÇÃO						
1- Número do prontuário 		2- Nome 			3- Data de Nascimento 	
4- Nome da Mãe 				5 - Número de identificação na pesquisa 		
6- Coorte para tuberculose Tratamento ☐ Quimioprofilaxia ☐		7- Data de início 	8- Data de conclusão 	9- Esquema em uso (coorte tratamento)		
MONITORAMENTO DA COORTE MÊS A MÊS						
10- Data de retorno						
10.1 Primeiro mês 	10.2 Segundo mês 	10.3 Terceiro mês 	10.4 Quarto mês 	10.5 Quinto mês 	10.6 Sexto mês 	
11- Peso						
11.1 Primeiro mês	11.2 Segundo mês	11.3 Terceiro mês	11.4 Quarto mês	11.5 Quinto mês	11.6 Sexto mês	
12 - Tomou o(s) remédio(s) para tratar/evitar a tuberculose ontem?						
12.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	12.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	12.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	12.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	12.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	12.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	
SINTOMAS						
13 - Febre						
13.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	13.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	13.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	13.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	13.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	13.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	
14 - Tosse						
14.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	14.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	14.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	14.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	14.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	14.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	
15 - Perda de peso						
15.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	15.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	15.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	15.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	15.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	15.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	
16 - Falta de ar						
16.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	16.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	16.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	16.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	16.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	16.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	
17 - Dor torácica						

17.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	17.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	17.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	17.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	17.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	17.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐
18 - Náusea					
18.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	18.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	18.3 Terceiro Mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	18.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	18.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	18.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐
19 - Vômito					
19.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	19.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	19.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	19.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	19.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	19.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐
20 - Coceira ou prurido					
20.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	20.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	20.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	20.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	20.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	20.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐
21 - Icterícia/olhos e ou a pele amarelos					
21.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	21.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	21.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	21.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	21.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	21.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐
22 - Manchas vermelhas na pele					
22.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	22.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	22.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	22.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	22.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	22.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐
23 - Dor nos membros inferiores					
23.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	23.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	23.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	23.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	23.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	23.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐
24 - Dormências nos membros inferiores					
24.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	24.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	24.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	24.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	24.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	24.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐
25 - Gânglios ou lândrias					
25.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐	25.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐	25.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐	25.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐	25.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐	25.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐

Não sei ☐	Não sei ☐	Não sei ☐	Não sei ☐	Não sei ☐	Não sei ☐
26 - Outros					
26.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐ _____ _____ _____	26.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐ _____ _____ _____	26.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐ _____ _____ _____	26.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐ _____ _____ _____	26.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐ _____ _____ _____	26.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐ _____ _____ _____

COORTE TRATAMENTO					
27 - O senhor melhorou com o tratamento da tuberculose					
27.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	27.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	27.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	27.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	27.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐	27.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sei ☐
28 - O paciente apresentou infecção oportunista nos últimos 30 dias					
28.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ _____ _____ _____	28.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ _____ _____ _____	28.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ _____ _____ _____	28.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ _____ _____ _____	28.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ _____ _____ _____	28.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ _____ _____ _____

COORTE QUIMIOPROFILAXIA					
29 - Resultado do teste de isoniazida na urina					
29.1 Primeiro mês Positivo ☐ Negativo ☐	29.2 Segundo mês Positivo ☐ Negativo ☐	29.3 Terceiro mês Positivo ☐ Negativo ☐	29.4 Quarto mês Positivo ☐ Negativo ☐	29.5 Quinto mês Positivo ☐ Negativo ☐	29.6 Sexto mês Positivo ☐ Negativo ☐
30 - O paciente apresentou infecção oportunista nos últimos 30 dias					
30.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ _____ _____ _____	30.2 Segundo Sim ☐ Não ☐ _____ _____ _____	30.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ _____ _____ _____	30.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ _____ _____ _____	30.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ _____ _____ _____	30.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ _____ _____ _____

APÊNDICE G – Versão em Língua Inglesa do Artigo 1

ARTIGO 1

Risk Factors for Default from Tuberculosis Treatment in HIV-Infected Individuals in the State of Pernambuco, Brazil: a prospective cohort study.

Magda Maruza,¹ Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque,²
Isabella Coimbra,¹ Líbia Vilela Moura,¹ Ulisses Ramos Montarroyos,¹
Demócrito de Barros Miranda Filho,³ Heloísa Ramos Lacerda,¹ Laura
Cunha Rodrigues,⁴ Ricardo Arraes de Alencar Ximenes,¹.

Abstract

Background: Concomitant treatment of HIV infection and tuberculosis (TB) presents a series of challenges for treatment compliance. This study was conducted to identify risk factors for default from TB treatment in HIV-infected individuals.

Methods: A prospective cohort study was conducted to monitor HIV-infected individuals who started treatment for TB in Pernambuco, Brazil, on a monthly basis, until completion or default of treatment for TB. Logistic regression was used to calculate crude and adjusted odds ratios. The confidence intervals and p value were also estimated.

Results: From a cohort of 2310 HIV-infected individuals, 390 individuals who had started treatment for TB were selected and 273 individuals who completed or defaulted treatment for tuberculosis were analyzed. The default rate was 21.7% and the following risk factors were identified: male gender, smoking and CD4 T cell count less than 200 cells/mm³. Age over 29 years, schooling from 10 to 19 years of study and use of antiretroviral therapy (HAART) were identified as protective factors for the outcome.

Conclusion: The results point to the need for more specific actions, aiming to reduce the default from tuberculosis treatment in males, younger adults with low education, smokers and people with CD4 T cell counts <200 cells/mm³. The use of HAART was associated with a lower risk of default, reinforcing the strategy of early initiation of HAART in individuals with tuberculosis.

Key words: HIV. Tuberculosis. Tuberculosis treatment. Default. Antiretroviral therapy.

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.

Address for correspondence: Magda Maruza.
Estrada Real do Poço, 373, Poço da Panela, Recife, PE, Brasil. CEP 52061-200.
E-mail: magdamaruza@yahoo.com.br

Background

Tuberculosis (TB) is the leading cause of morbidity and death among individuals infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV), particularly in developing countries [1]. Worldwide, it is estimated that, of the 33.2 million people infected with HIV, 2.2 million are infected with tubercle bacillus [2]. HIV infection is considered the most important risk factor for tuberculosis [1]. In 2008, of the 9.4 million cases of tuberculosis worldwide, approximately 1.4 million individuals were infected with HIV [3, 4].

Brazil, which, since 1996, has guaranteed access to antiretroviral treatment (ART) to all individuals living with HIV, has about 50 million people infected with *Mycobacterium tuberculosis*, and approximately 14% of TB cases are related to HIV [5,6]. As of July 2009, 544, 846 cases of AIDS had been registered and it is estimated that there are 630,000 people infected with HIV in the country [7]. In 2008, the incidence rate for tuberculosis ranged from 44.5 per 100,000 inhabitants in the Northern region to 38.1 per 100,000 in the Northeast, which includes the State of Pernambuco, which has the highest incidence rate for tuberculosis in this region (47.6 per 100,000) [8]. During that same period, Recife, capital of the State of Pernambuco, was the Brazilian State capital with the largest number of new tuberculosis cases in the country (132 cases per 100,000 inhabitants) [8]. In Brazil, in the year of 2006, the cure and treatment dropout rates for new cases of tuberculosis were 73% and 9% respectively. It is worth noting that these percentages were 57% and 14% for cure and treatment dropout, respectively, in HIV positive cases [9].

In principle, the treatment for tuberculosis in HIV-infected individuals should be the same as for those with tuberculosis and without HIV infection [9-11]. Furthermore, highly potent antiretroviral therapy (HAART) has revolutionized the treatment of HIV infection and also decreased the

risk of illness and death from tuberculosis [12-14]. However, concomitant treatment of HIV and TB presents a series of challenges, including: the long duration of treatment, the frequency of drug administration, the complex interaction potential of the drugs, the toxicity of the two therapies and the occurrence of immune reconstitution syndrome [10,15]. Therefore, complete treatment for tuberculosis is a complex process, which presents challenges at many levels: for patients who need to take medication for a minimum period of six months and make regular visits to the clinics, and for public health services, because patients who discontinue treatment for tuberculosis can continue spreading the disease or acquire resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* [16,17].

Several studies have been conducted to identify the key risk factors for default from tuberculosis treatment, including systematic reviews and meta-analysis [18-20]. Using different approaches and methodologies, some studies have identified risk factors for the outcome of tuberculosis treatment, including default, in populations that include or do not include individuals co-infected with HIV [21-31]. Other studies, using default as the main outcome of tuberculosis treatment in populations co-infected or not co-infected with HIV have also been published [32-41]. However, few studies have prospectively examined risk factors for default from tuberculosis treatment, as the main outcome in a population of individuals co-infected with HIV.

This study aimed to estimate the frequency of abandonment of tuberculosis treatment in a cohort of HIV-infected individuals and to identify risk factors for its occurrence.

Methods

Design, location and study population

A prospective cohort study was conducted with HIV-infected patients older than 18 years who initiated treatment for TB in two referral hospitals for HIV/AIDS in the state of Pernambuco, in the Northeast Region of Brazil, from June 2007 to December 2009. These two referral services are responsible for the care of about 70% of all patients with HIV/AIDS in the state. The study excluded patients whose TB diagnosis was changed during follow-up.

The study outcome of interest was the default from tuberculosis treatment, defined as failure of the patient to attend the clinic for more than 30 consecutive days after the date that the patient was due to return. TB treatment outcomes were defined as recommended by the Brazilian Ministry of Health [5]. Successful treatment included cure and completion of treatment.

Cohort recruitment and follow-up

Individuals were included in the study at the time they were notified to the SINAN, the Surveillance System for Infectious Diseases (SINAN/MS), an electronic system managed by the Brazilian Ministry of Health (MS). Registering the case in the SINAN/MS is a prerequisite for initiation of TB treatment in Brazil. Patients were followed monthly until the completion or default from TB treatment. All subjects were interviewed by a health professional especially trained for this purpose, using a questionnaire developed specifically for this research, after signing terms of informed consent. Additional information regarding the risk factors under study was collected from medical records using a form specifically designed for the study. For patients who default from TB treatment, searches were carried out in the Mortality Information System (SIM/MS) to avoid misclassification.

Definition of terms and study variables

Patients were considered to have a diagnosis of active tuberculosis if they had begun TB treatment as a result of clinical suspicion or laboratory confirmation. Individuals were considered to be HIV-infected if they had been tested positive for HIV using ELISA, immunofluorescence, the Western blot or rapid test.

For the purposes of analysis, the independent variables were grouped into five blocks: biological variables (gender, age and race), socioeconomic variables (city of residence, marital status, social support / shared residence, education, employment and income) variables relating to habits and lifestyle (smoking, alcohol and illicit drug use) variables relating to HIV/AIDS (AIDS cases, CD4 T cell count, antiretroviral therapy), tuberculosis-related variables (beginning of TB treatment at outpatient clinic or hospital, clinical form of tuberculosis, type of regimen for treatment and previous TB treatment).

In relation to alcohol consumption, patients were classified as abstainer (if they never drink or drink less than eight drinks per year), light drinkers (if they drink more than twice a week, not exceeding 10 drinks a month), heavy drinkers (if they drink at least 3 to four days a week exceeding five drinks daily), and alcohol dependent (if they are undergoing treatment for alcoholism). In relation to smoking, patients were classified as nonsmokers (those who never smoked in their lives), former smokers (those who had stopped smoking at least six months prior to study entry) and smokers (those who were smokers at the time of inclusion in the study or had stopped smoking less than six months before enrollment).

The criteria used for defining cases of AIDS were those of the Brazilian Ministry of Health: the adapted version of the *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), and the Rio de Janeiro/Caracas criteria for persons aged 13 years or older [42].

Tuberculosis treatment were carried out using the following regimens, all of them self-administered: Regimen I (consisting of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide for two months followed by rifampicin and isoniazid in the last four months), Regimen IR (when ethambutol was introduced in the first two months of regimen I), other regimens (when rifampicin needed to be replaced by streptomycin and ethambutol due to antiretroviral therapy) [11]. HAART was defined as the combination of three different antiretroviral drugs, regardless of the number of classes of drugs used. Antiretroviral regimens consisting of two reverse transcriptase inhibitors and efavirenz are the first choice for patients on HAART and rifampicin [11].

Statistical analysis

The cumulative incidence of tuberculosis treatment default, cure and death were calculated. Patients who died during the study period or remained in treatment for tuberculosis at the end of the study were excluded from analysis to identify risk factors associated with abandonment of treatment.

Univariate logistic regression was used to analyze the association of each study variable with default and cure of tuberculosis treatment. The magnitude of this association was expressed in terms of an odds ratio. The statistical significance of the association was tested using the odds ratio confidence interval and a p value for the "chi square" test or maximum likelihood ratio. The level of significance was set at $p < 0.05$.

Variables associated with the outcome with a p-value ≤ 0.20 were included in a multiple logistic regression analysis, for each block, according to the p value. The statistical significance of the introduction of each variable in the model was tested.

In multiple logistic regression, the antilog of the coefficient for each variable corresponds to the odds ratio that estimates the magnitude of association between the variable and the outcome, controlling for the effect of all other variables in the model. Variables that were selected in each block were introduced in the final model, proceeding to variable selection as described above.

The data entry and double entry validation were performed in parallel to the collection and the database was managed by a program specifically for large databases - SQL Server 2000 (Microsoft), using GeneXus software (version 7.5). STATA version 8.2 was used for data analysis.

This study is part of the CSV 182/06 - Clinical-Epidemiological Study of TB/HIV Co-infection project in Recife, approved by the research ethics committee of The Universidade Federal de Pernambuco (registration number at SISNEP FR-067 159 / CAAE- 0004.1.172.106-05 / REGISTRATION CEP / CCS / UFPE 254/05).

Results

From a cohort of 2310 HIV-infected patients, 566 patients who had begun treatment for tuberculosis were identified. Of these, 170 individuals were not enrolled in the study and six were excluded due to changes in their TB diagnosis. Of the 390 patients studied, 188 (48.21%) were successfully treated, 85 (21.79%) defaulted from treatment, 66 (16.92%) died and 51 (13.8%) remained in treatment until the end the study. Only patients who were successfully treated or defaulted from treatment for tuberculosis were included in the analysis, which corresponded to 273 individuals, as shown in Figure 1.

In relation to the biological variables studied, 201 patients were male (69.7%). The age ranged from 18 to 67 years, with mean age of 36.7

years. The chance of defaulting from TB treatment was higher in males. Individuals in older age groups were less likely to default from treatment (Table 1).

So far as socioeconomic variables were concerned, individuals who were unmarried, divorced or widowed were more likely to default from treatment for tuberculosis when compared to married patients. Individuals with 10 to 19 years of education had lower treatment default rates compared with those with less education (Table 1).

In the group of variables relating to habits and lifestyle, individuals considered moderate and heavy drinkers were more likely to default from treatment compared with those who did not consume alcohol or did so only lightly. A risk of default from treatment was also observed in smokers (almost three times higher) compared to former smokers and those who had never smoked (Table 1).

With regard to variables relating to HIV, the chance of default among individuals with CD4 T cell counts less than 200 cells/mm³ was higher compared to those who had 200 or more cells/mm³ (OR = 2.25, CI 95% 1.31 to 3.86, $p = 0.003$). Approximately 90% of individuals in the study population were using antiretroviral therapy, and these individuals were less likely to default from treatment for tuberculosis compared with those who did not use HAART (Table 1).

Variables that were independently associated with treatment default in each variable block were introduced in the multivariate model. The variables that remained in the final model were: sex, age, smoking, CD4 T cell count below 200 cells/mm³ and antiretroviral therapy (table 2).

Comparing the characteristics of the individuals included in the cohort with those who began treatment for tuberculosis but were not included in the study, it was found that the two populations were similar in age

(mean age of 36.7 years with a standard deviation of 9.6 for individuals included in the cohort, versus 37.5 years with a standard deviation of 11.3 for those not included, $p = 0.2205$), gender ($p = 0.39$) and TB treatment outcomes ($p = 0.991$).

Discussion

The present study revealed a frequency of tuberculosis treatment default of 21.7%. The risk factors identified for default from TB treatment in this cohort were being male, smoking, and a CD4 count of less than 200 cells/mm³. Being over 29 years of age, 10 to 19 years of schooling and the use of antiretroviral therapy were identified as a protective factor for tuberculosis treatment default.

The percentage of TB treatment default found in the present study (21.7%) is higher than the 14% reported in HIV-infected individuals in Brazil as a whole [9] and the 5% estimated by the WHO [3]. In the state of Pernambuco, studies by Albuquerque et al. [25] and Maruza et al. [27] found rates of TB treatment default of 14.8% and 11.5% respectively. However, only the second study included exclusively HIV-infected individuals. Other Brazilian studies investigating this specific population found a percentage of default between 6.7% and 22% [39,43,44]. A wide variability in the percentage of treatment default has also been reported in other countries, ranging from 0.55% in Holland [45] to 81.5% in Ethiopia [46], as described in a meta-analysis performed by Brazil and Braga [20], although the first study only included individuals with HIV infection. Other studies conducted in countries such as Brazil, which account for 80% of the global burden of tuberculosis, also reported rates for default from TB treatment similar to those found in the present study, including India (22.6%) [47], Nigeria (23%) [48] and Ethiopia (20%) [49]. The high rate of default from TB treatment found in the present study may reflect the fact that health services attending patients with HIV/AIDS have neglected to

monitor patients who need tuberculosis treatment. As this is a cohort study, it cannot be excluded that a greater accuracy to identify treatment default may have contributed, to some extent, to overestimate this rate.

This study also found that being male was a risk factor for tuberculosis treatment default among HIV-infected individuals. Similar findings have been reported by several authors in populations that included individuals with and without HIV [22,29,33,50-54]. Several explanations have been suggested to justify the association between being male and default from tuberculosis treatment. Some authors suggest that the higher frequency of default from tuberculosis treatment among men could be related to the increased frequency of smoking and alcoholism in this population, which can also be considered risk factors for defaulting from tuberculosis treatment [39,55,56]. However, this reasoning does not apply to this study, since the male sex variable was independently associated with default from tuberculosis treatment. Natal et al. [38] suggest that withdrawal from treatment for tuberculosis is not associated with gender but rather with social variables and perceptions of disease. However, it is believed that one possible explanation for the results found in the present study might be related to the finding that women are more motivated to undergo treatment for tuberculosis [57,58] and would have greater need and desire to be cured and endure the adverse drug reactions during the most critical period [59].

Smoking was identified in this study as an independent risk factor for tuberculosis treatment default. Similar findings have been reported by other authors in studies involving patients with and without HIV infection [54,56,60,61]. The association between smoking and default from tuberculosis treatment is unclear and the results of studies tend to diverge [18]. One possible reason for the results found in our study may be the one considered by Kittikraisak et al. [60], who have speculated

that, among smokers, chronic respiratory symptoms caused by smoking hinder the improvement of respiratory symptoms secondary to tuberculosis, which could lead to disbelief in the effectiveness of the treatment and consequently default from treatment. Another explanation would be that smoking is associated with a lifestyle and risk-related behaviors that influence adherence to medication regimens [62]. Smokers are less likely than nonsmokers to develop healthy behaviors, such as a healthy diet [63] and physical activity [64]. Moreover, smoking may also be related to depression and poor adherence to treatment, as described by Webb et al. [65] in HIV-infected individuals on HAART.

Although the degree of immunodeficiency, as expressed by a low CD4 T cell count, is a leading risk factor for death in patients with tuberculosis and HIV infection [27,66], studies associating a low CD4 T cell counts with interruption of tuberculosis treatment were not found in the literature. In this study, a CD4 T cell count of less than 200 cells/mm³ was associated with a higher frequency of default from tuberculosis treatment. One possible explanation is that individuals with low CD4 T cell counts have low compliance with treatment in general and, consequently, with tuberculosis treatment. This view is shared by Shuter & Bernstein [67] who identified a low CD4 T cell count as an independent risk factor for default from antiretroviral treatment. Another explanation could be that non-adherence to tuberculosis treatment is a consequence of the polypharmacy generated by the use of ART and other drugs for prevention and treatment of other opportunistic diseases. However, in a subgroup analysis (data not shown) we found that the association between low CD4 T cell count and default from tuberculosis treatment existed even among those individuals who did not use HAART. Furthermore, no association between default from TB treatment and other opportunistic diseases was found.

It was found that the chance of defaulting from TB treatment was smaller among people over 29 years of age, in accordance with other studies that have found a higher risk of default from treatment among young people [25,29]. However, in the studies mentioned above, the populations were not composed exclusively of HIV-infected individuals and the age groups were determined using different cutoff points. It is believed, as described by Mendes et al. [68] that younger individuals do not have the same perception of the disease or the same motivation to comply adequately with TB treatment when compared with older ones, especially if a clinical improvement occurs after the first months of treatment.

In this study, we identified that more than nine years of schooling was associated with a lower chance of defaulting from treatment for tuberculosis. Other studies involving individuals with tuberculosis with and without HIV infection have also shown that those with a lower level of education default from TB treatment more frequently [25,55]. It is believed that a low level of education hinders perception of the seriousness of the disease and causes difficulties in understanding medical guidelines, leading to errors in the use of prescribed medications, as shown in a study carried out by Natal et al. [38].

The use of highly antiretroviral therapy (HAART) has caused a clear impact, both leading to a drastic reduction in progression to AIDS [13] and reduced mortality in patients with TB/HIV [69]. However, it is not clear whether the use of ART has any impact on the defaulting from TB treatment [70,71]. The complex potential drug interactions between antiretroviral drugs and drugs used to treat tuberculosis could have a negative impact on adherence to treatment for both diseases. This is one of the reasons for raising questions regarding the best time to commence HAART in patients with tuberculosis [72]. On the other hand, a delay in commencing ART, especially in individuals with severe

immunodeficiency, could be dangerous, owing to the increased risk of progression to AIDS and development of new opportunistic infections [73,74].

In this study it was found that the use of HAART during treatment for tuberculosis was a protective factor regarding default from TB treatment. Similar findings have been described by Kittikraisak et al. [47], in individuals infected with HIV in Thailand. These findings are relevant because they point to the possibility that the concomitant use of antiretroviral therapy and drugs to treat tuberculosis does not imply a greater risk of defaulting from TB treatment in HIV-infected individuals.

One limitation on this study was the fact that not all individuals who began treatment for tuberculosis in the two health services participated in the study. However, the inclusion or exclusion of potentially eligible individuals did not follow any specific criteria; nor was this due a refusal to participate in the study, but mainly to the difficulties experienced in recruiting patients. It is believed that this did not interfere with the association found, since a comparison of individuals who were included in the study with those who were not revealed no differences regarding gender, age and percentage of success and default from treatment for tuberculosis.

CONCLUSIONS

A high percentage of default from tuberculosis treatment was observed in the present study, even though both treatments, for HIV infection and tuberculosis, were being conducted in the same department responsible for monitoring the patient and this should had contributed positively to reducing the default rate in the study population.

The results indicate that there is still need for action to be taken to reduce rates of default from tuberculosis treatment in specific groups, in

particular males, younger individuals and those with a low level of education.

The association of smoking and CD4 T cell count less than 200 cells/mm³ and defaulting from treatment for tuberculosis should be further clarified to allow the definition of measures that can minimize this association.

An important finding of this study has been to show that the use of HAART was protective for tuberculosis treatment default. This reinforces the strategy of early initiation of HAART in individuals with tuberculosis.

References

1. Mayer KH, Hamilton CD: **Synergistic Pandemics: Confronting the Global HIV and Tuberculosis Epidemics**. *CID* 2010, **50**(S3):S67–S70.
2. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS): **Report on the global AIDS epidemic 2008** Geneva, UNAIDS; 2008.
3. WHO: **Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO Report 2009** Geneva, WHO; 2009.
4. WHO: **Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. December 2009** Geneva, WHO; 2009.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica**. – 7. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2009.816 p.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim eletrônico Epidemiológico. Informe Eletrônico da Tuberculose**. Brasília, Ministério da Saúde; Ano9, nº 2, Julho 2009.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico AIDS - Ano VI nº 1 - julho a dezembro de 2008/janeiro a junho de 2009**. Brasília, Ministério da Saúde; 2009.
8. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS/MS/SUS.**Tuberculose-Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação-SINAN**. Disponível em: <http://dtr2008.saude.gov.br/sinaweb/tabnet/dh?sinan/tuberculosis/bases/tubercbr.def>. Acesso em 25 de março de 2010.
9. Comissão de Tuberculose da SBPT, Grupo de Trabalho das Diretrizes para Tuberculose da SBPT: **III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**. *J Bras Pneumol* 2009, **35**(10):1018-1048.
10. Sterling TR, Pham PA, Chaisson RE: **HIV Infection-Related Tuberculosis: Clinical Manifestations and Treatment**. *CID* 2010, **50**(S3):S223–S230.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV: 2008**/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. 7a Ed. – Brasília, Ministério da Saúde; 2008.

12. Badri M, Wilson D, Wood R. **Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study.** *Lancet* 2002, **359**(9323):2059–2064.
13. Sterne JA, Hernán MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, Rickenbach M, Robins J, Egger M: **Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study.** *Lancet* 2005, **366**(9483):378–384.
14. Hung CC, Chen MY, Hsiao CF, Hsieh SM, Sheng WH, Chang SC: **Improved outcomes of HIV-1-infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy.** *AIDS* 2003, **17**(18):2615–2622.
15. Meintjes G, Rabie H, Wilkinson RJ, Cotton MF: **Tuberculosis – associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Unmasking of Tuberculosis by Antiretroviral Therapy.** *Clin Chest Med* 2009, **30**(4):797–810
16. WHO: **Treatment of tuberculosis: guideline for national programmes 2009** Geneva, WHO; 2009.
17. Dworkin MS, Adams MR, Cohn DL, Davidson AJ, Buskin S, Horwitch C, Morse A, Sackoff J, Thompson M, Wotring L, McCombs SB, Jones JL: **Factores That Complicate the Treatment of Tuberculosis in HIV-Infected Patients.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005, **39**:464-470.
18. Munro AS, Lewin SA, Smith HJ, Engel ME, Fretheim A, Volmink: **Patient Adherence to Tuberculosis Treatment: A Systematic Review of Qualitative Research.** *PLoS Med* 2007, **4**:e238.
19. Kruk ME, Schwalbe NR, Aguiar CA: **Timing of default from tuberculosis treatment: a systematic review.** *Trop Med Int Health* 2008, **13**:703–712.
20. Brasil PEA, Braga JU: **Meta-analysis of factors related to health services that predict treatment default by tuberculosis patients.** *Cad Saúde Pública* 2008, **24**(S4):S485-S502.
21. Harries AD, Nyangulu DS, Kang'ombe C, Ndulama D, Glynn JR, Banda H, Wirima JJ, Salaniponi FM, Liomba G, Maher D, Nunn P: **Treatment outcome of an unselected cohort of tuberculosis patients in relation to human immunodeficiency virus serostatus in Zomba hospital, Malawi.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998, **92**:343-347.
22. Santha T, Garg R, Frieden TR, Chandrasekaran V, Subramani R, Gopi PG, Selvakumar N, Ganapathy S, Charles N, Rajamma J, Narayanan PR: **Risk factores associated whith default, failure and death among tuberculosis patients treated in a DOTS programme**

- in Tiruvallur District, South India, 2000. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002, **6**(9):780-788.
23. Albuquerque MFM, Leitão CCS, Campelo ARL, Souza WV, Salustiano A: **Fatores prognósticos para o desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar em Recife, Pernambuco, Brasil.** *Rev Panam Salud Publica*, 2001, **9**(6):368-375.
 24. Lee J-J, Wu R-L, Lee Y-X, Wu Y-C, Chiang C-Y: **Treatment Outcome of Pulmonary Tuberculosis in Eastern Taiwan—Experience at a Medical Center.** *J Formos Med Assoc* 2007, **106**(1):25–30.
 25. Albuquerque MFM, Ximenes RAA, Lucena-Silva N, Souza WV, Dantas AT, Dantas OMS, Rodrigues LC: **Factors associated with treatment failure, dropout, and death in a cohort of tuberculosis patients in Recife, Pernambuco State, Brazil.** *Cad Saúde Pública*, 2007, **23**(7):1573-1582.
 26. Makombe SD, Harries AD, Yu JK-L, Hochgesang M, Mhango E, Weigel R, Pasulani O, Fitzgerald M, Schouten EJ, Libamba E: **Outcomes of tuberculosis treatment patients who start antiretroviral therapy under routine programme conditions in Malawi.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2007, **11**(4):412-416.
 27. Maruza M, Ximenes RAA, Lacerda HR: **Desfecho do tratamento e confirmação do diagnóstico de tuberculose em pacientes com HIV/AIDS no Recife, Pernambuco, Brasil.** *J Bras Pneumol* 2008, **34**(6):394-403.
 28. Domingos MP, Caiaffa WT, Colosimo EA: **Mortality, TB/HIV co-infection, and treatment dropout: predictors of tuberculosis prognosis in Recife, Pernambuco State, Brazil.** *Cad Saúde Pública* 2008, **24**(4):887-896.
 29. Tessema B, Muche A, Bekele A, Reissig D, Emmrich F, Sack U: **Treatment outcome of tuberculosis patients at Gondar University Teaching Hospital, Northwest Ethiopia. A five-year retrospective study.** *BMC Public Health* 2009, **9**:371.
 30. Chongsorn N, Bloss E, Anekvorapong R, Anuwatnonthakate A, Wattanaamornkiat W, Komsakorn S, Moolphate S, Limsomboon P, Kaewsard S, Nateniyom S, Kanphukiew A, Varma JK: **Tuberculosis services and treatment outcomes in private and public health care facilities in Thailand, 2004–2006.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2009, **13**(7):888-894.
 31. Valin N, Hejblum G, Borget I, Mallet HP, Antoun F, Che D, Chouaid C: **Management and treatment outcomes of tuberculous patients, eastern Paris, France, 2004.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2009, **13**(7):881-887.

32. Cáceres FM, Orozco LC: **Incidencia y factores asociados al abandono del tratamiento antituberculoso.** *Biomédica* 2007, **27**:498-504.
33. Soza Pineda NI, Pereira SM, Barreto ML: **Abandono del tratamiento de la tuberculosis en Nicaragua: resultados de un estudio comparativo.** *Rev Panam Salud Publica* 2005, **17**(4):271-278.
34. Vijay S, Kumar P, Chauhan LS, Vollepore BH, Kizhakkethil UP, Rao SG: **Risk Factors Associated with default among New Smear Positive TB Patients Treated Under DOTS in India.** *PLoS Med* 2010, **5**(4):e10043.
35. Jakubowiak W, Bogorodskaya E, Borisov S, Danilova I, Kourbatova E: **Treatment interruptions and duration associated with default among new patients with tuberculosis in six regions of Russia.** *IJID* 2009, **13**:362-368.
36. González CLS, Rocha MPU, Ramírez WAZ, Cadavid JFR, Montes F: **Factores de riesgo para el abandono del tratamiento contra la tuberculosis em la ciudad de Medellín. Enero 2000-Junio 2001.** *CES MEDICINA* 2004, **18**(1):25-33.
37. Caylà JÁ, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, García JM, Blanquer R, Casals M and the Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain (Study ECUTTE): **Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain.** *Respiratory Research* 2009, **10**:121.
38. Natal S, Valente J, Gerhardt G, Penna ML: **Modelo de predição para o abandono do tratamento da tuberculose pulmonar.** *Bol Pneumol Sanit* 1999, **7**(1):65-78.
39. Rabahi MF, Rodrigues AB, Mello FQ, Almeida Netto JC, Kritski AL: **Concompliance with tuberculosis treatment by patients at a tuberculosis and AIDS reference hospital in midwestern Brazil.** *Braz J Infect Dis* 2002, **6**:63-73.
40. Tanguis HG, Cayla JA, Garcia de Olalla PG, Jansa JM, Brugai MT: **Factors predicting non-completion of tuberculosis treatment among HIV-infected patients in Barcelona (1987-1996).** *Int J Tuberc Lung Dis* 2000, **4**(1):55-60.
41. Hasker E, Khodjikhhanov M, Usarova S, Asamidinov U, Yuldashova U, Van der Werf MJ, Uzakova G, Veen J: **Default from tuberculosis treatment in Tashkent, Uzbekistan; Who are these defaulters and why do they default?** *BMC Infectious Diseases* 2008, **8**:97.
42. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids: **Crêterios 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.
43. Oliveira HB, Marin-León L, Gardinali J: **Análise do programa de controle da tuberculose em relação ao tratamento, em Campinas-SP.** *J Bras Pneumol* 2005, **32**(2):133-138.
 44. Cortezi MD, Silva MV: **Abandono do tratamento da tuberculose em pacientes co-infectados com HIV, em Itajaí, Santa Catarina, 1999 – 2004.** *Bol Pneumol Sanit* 2006, **14** (3): 145-152.
 45. Borgdorff MW, Veen J, Kalisvaart NA, Broekmans JF, Nagelkerke NJ: **Defaulting from tuberculosis treatment in The Netherlands: rates, risk factors and trend in the period 1993-1997.** *Eur Respir J* 2000, **16**:209-13.
 46. Demissie M, Kebede D: **Defaulting from tuberculosis treatment at the Addis Abeba Tuberculosis Centre and factors associated with it.** *Ethiop Med J* 1994, **32**:97-106.
 47. Rajasekaran S, Jeyaseelan L, Chandrasekar C, Madhavan K, Mahilmaran A, Francis T: **Effectiveness of Management of HIV-TB Patients Under Programme Conditions in India.** *JK SCIENCE* 2008, **10**(2):70-73.
 48. Daniel OJ, Oladapo OT, Alausa OK: **Default from tuberculosis treatment programme in Sagamu, Nigeria.** *Nigerian Journal of Medicine* 2006, **15**: 63–67.
 49. Shargie EB, Lindtjorn B: **Determinants of Treatment Adherence Among Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis Patients in Southern Ethiopia.** *PLoS Med* 2007, **4**(2):e37.
 50. Fatiregun AA, Ojo AS, Bamgboye AE: **Treatment outcomes among pulmonary tuberculosis patients at treatment centers in Ibadan, Nigeria.** *Annals of African Medicine* 2009, **8**(2):100-104.
 51. Oliveira HB, Moreira FDC: **Abandono de tratamento e recidiva da tuberculose: aspectos de episódios prévios, Campinas SP, Brasil, 1993–1994.** *Rev Saude Publica* 2000, **34**(5):437–43.
 52. Lima MB, Mello DA, Morais APP, Silva WC: **Estudo de casos sobre abandono do tratamento da tuberculose: avaliação do atendimento, percepção e conhecimentos sobre a doença na perspectiva dos clientes, Fortaleza, Ceará, Brasil, 1996.** *Cad Saude Publica* 2001, **17**(4):877–85.
 53. Burman WJ, Cohn DL, Rietmeijer CA, Judson FN, Sbarbaro JA, Reves RR: **Short-term incarceration for the management of noncompliance with tuberculosis treatment.** *Chest* 1997; **112**(1):57–62.
 54. Ribeiro SA, Amado VM, Camelier AA, Fernandes MMA, Schenkman S: **Estudo de casocontrole de indicadores de abandono em doentes com tuberculose.** *J Bras Pneumol* 2000, **26**(6):291–6.

55. Naing NN, D'Este C, Isa AR, Salleh R, Bakar N, Mahmud MR.: **Factors contributing to poor compliance with anti-TB treatment among tuberculosis patients.** *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001; 32:369-82.
56. Salami AK, Oluboyo PO. **Management outcome of pulmonary tuberculosis: a nine year review in Ilorin.** *West Afr J Med* 2003, 22:114-9.
57. de Vos PF: **Tuberculosis, adherence behaviour the inner city [Master's thesis].** Edmonton (Alberta), University of Alberta 2002; 221 p.
58. Matebesi Z: **Living with TB: The career of the tuberculosis patient in the free state, SA [PhD dissertation].** Bloemfontein (South Africa), University of the Free State 2004; 216 p.
59. Gonçalves H, Costa JSD, Menezes AMB, Knauth D, Leal OF: **Adesão à terapêutica da tuberculose em Pelotas, Rio Grande do Sul: na perspectiva do paciente.** *Cad Saúde Pública* 1999; 15(4):777-787.
60. Kittikraisak W, Burapat C, Kaewsard S, Watthanaamornkiet W, Sirinak C, Sattayawuthipong W, Jittimanee S, Pobkeeree V, Varma JK: **Factores associated with tuberculosis treatment default among HIV-infected tuberculosis patients in Thailand.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009, 103:59-66.
61. Pinidiyapathirage J, Senaratne W, Wickremasinghe R: **Prevalence and predictors of default with tuberculosis treatment in Sri Lanka.** *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2008; 39(6):1076-82.
62. Jessor R: **New perspectives on adolescent risk behavior.** In R. Jessor (Ed.) *New perspectives on adolescent risk behavior*; Cambridge, England: Cambridge University Press 1998; pp.1-10.
63. Morabia A, Wynder EL: **Dietary habits of smokers, people who never smoked, and ex-smokers.** *American Journal of Clinical Nutrition* 1990; 52: 933-937.
64. Emmons KM, Marcus BH, Linnan L, Rossi J S, Abrams DB: **Mechanisms in multiple risk factor interventions: Smoking, physical activity, and dietary fat intake analysis from the HIV Epidemiology Research Study.** *JAMA* 1994; 285:1466-1474.
65. Webb MS, Vanable PA, Carey MP, Blair DC: **Medication adherence in HIV-infected smokers: the mediating role of depressive symptoms.** *AIDS Education and Prevention* 2009; 21(SA):94-105.
66. Whalen C, Okwera A, Johnson J, Vjecha M, Hom D, Wallis R, Huebner R, Mugerwa R, Eliner J: **Predictors of survival in human immunodeficiency virus-infected patients with pulmonary tuberculosis. The Makerere University-Case Western Reserve University Research Collaboration.** *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1977-1981.
67. Shuter J, Bernstein SL: **Cigarette smoking is an independent predictor of nonadherence in HIV-infected individuals receiving**

- highly active antiretroviral therapy.** *Nicotine Tob Res* 2008, 10,731-736.
- 68.Mendes AM, Fensterseifer LM: **Tuberculose: porque os pacientes abandonam o tratamento?** *Bol Pneumol Sanit* 2004; **12**(1):25-36.
 - 69.Tseng SH, Jiang DD, Hoi HS, Yang SL, Hwang KP: **Impact of HAART Therapy on Co-Infection of Tuberculosis and HIV Cases for 9 Years in Taiwan.** *Am J Trop Med Hyg* 2009; **80**:675-677.
 - 70.Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R: **Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub-Saharan Africa: impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control.** *AIDS* 2006; **20**(12):1605–1612.
 - 71.Moore D, Liechty C, Ekwaru P, Were W, Mwima G, Solberg P, Rutherford G, Mermin J: **Prevalence, incidence and mortality associated with tuberculosis in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in rural Uganda.** *AIDS* 2007; **21**(6):713–719.
 - 72.McCleron H, Watkins ML, Folb PI, Rens RS, Wilkinson RJ: **Rifampin Levels, Interferon-Gamma Release and Outcome in Complicated Pulmonary Tuberculosis.** *Tuberculosis* 2007; **87**: 557-64.
 - 73.Kwara A, Flanigan TP, Carter EJ: **Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis: current status.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; **9**(3):248–257.
 - 74.Breen RAM, Swaden L, Ballinger J, Lipman MCI: **Tuberculosis and HIV Co-Infection: A Practical Therapeutic Approach.** *Drugs* 2006; **66**(18):2299-2308.

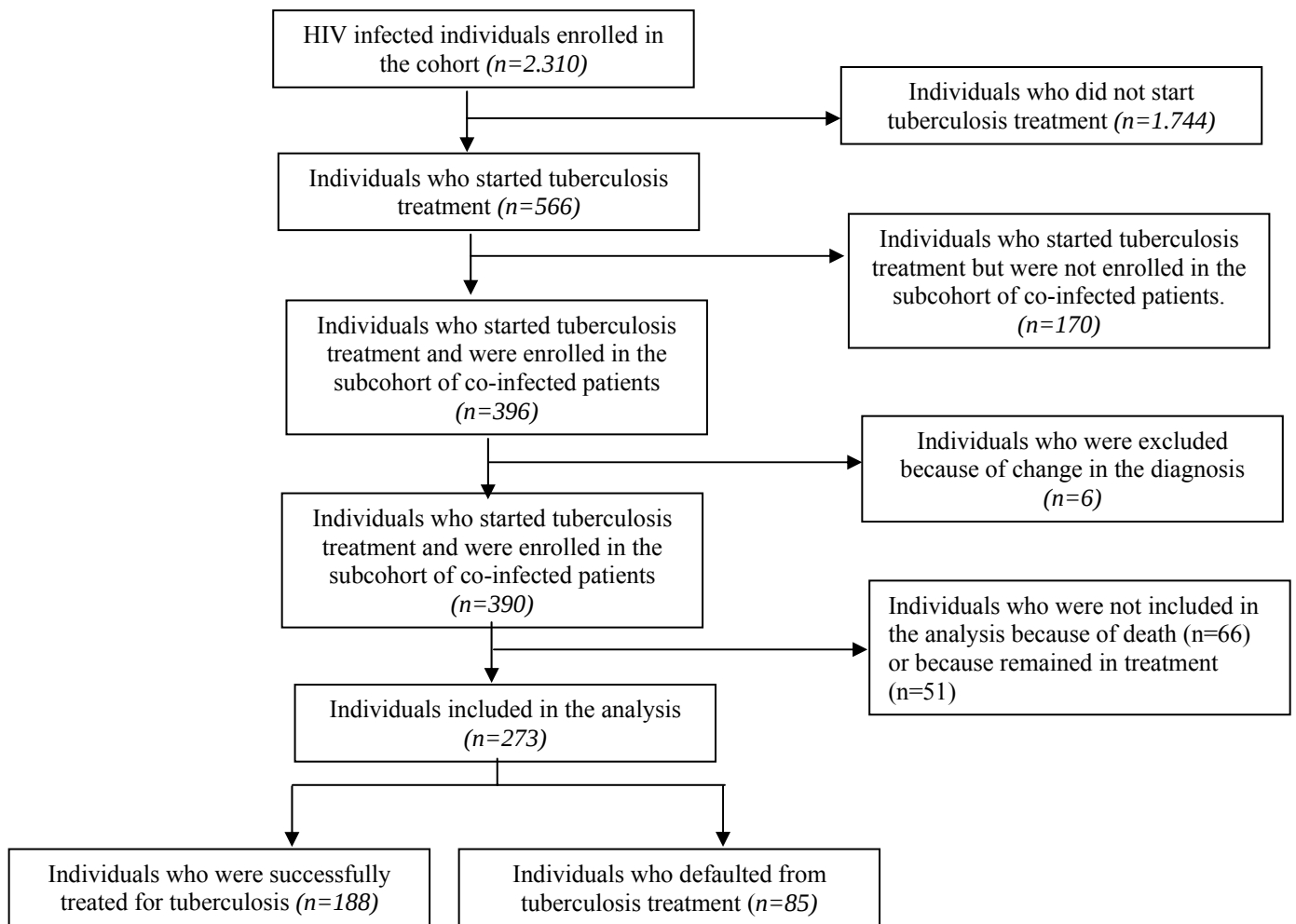


Figure 1: Algorithm for the selection of individuals to the cohort of co-infected patients for the study of risk factors for default from tuberculosis treatment in HIV infected patients in the State of Pernambuco, 2007-2009.

Table 1: Univariable analysis of the risk factors for defaulting from tuberculosis treatment among HIV infected patients in the State of Pernambuco, 2007-2009.

VARIABLES	Default		Successfully treatment		OR	95%-CI	p-value
	N	%	n	%			
BIOLOGICAL							
Sex							
Female	15	17.65	57	30.32	1.00	-	-
Male	70	82.35	131	69.68	2.03	1.07-3.84	0.030
Age group							
18 to 29 years	33	38.82	35	18.62	-	-	-
30 to 49 years	48	56.47	131	69.68	0.38	0.21-0.69	0.001
50 years or more	4	4.71	22	11.70	0.19	0.06-0.61	0.006
Race							
White	15	17.65	42	22.34	1.0	-	-
Non-white	70	82.35	146	77.66	1.34	0.69-2.58	0.378
SOCIOECONOMIC							
City of Residence							
Recife	39	45.88	78	41.49	1.0	-	-
Metropolitan Region	35	41.18	78	41.49	0.89	0.51-1.56	0.702
Inland	11	12.9	32	17.02	0.68	0.31-1.50	0.350
Marital status							
Married	12	14.12	54	28.72	1.0	-	-
Single /Separated/Widowed	73	85.88	134	71.28	2.45	1.23-4.87	0.011
Shared residence							
Family/Partner	17	20.00	33	17.55	1.0	-	-
Alone	68	80.00	155	82.45	1.74	0.61-2.25	0.629
Schooling							
Less than 10 years of study	69	81.18	128	69.09	1.0	-	-
From 10 to 19 years of study	16	21.05	60	31.91	0.49	0.26-0.92	0.027
Employment							
Yes	17	20.00	34	18.09	-	-	-
No	68	80.00	154	81.91	0.88	0.46-1.68	0.707
Income							
< 1 minimum wage	65	22.62	117	37.43	1.0	-	-
≥ 1 minimum wage	19	77.38	70	62.57	0.48	0.27-0.88	0.017

Table 1: Continuation.

VARIABLES	Default		Successfully treatment		OR	95%-CI	p-value
	N	%	n	%			
HABITS							
Alcohol consumption							
None or light drinker	69	81.18	177	94.15	-	-	-
Moderate or Heavy drinker	16	18.82	11	5.85	3.73	1.64-8.44	0.002
Smoking status							
Never smoked	22	25.88	81	43.09	-	-	-
Former smokers	14	16.47	45	23.94	1.14	0.53-2.45	0.727
Current smokers	49	57.65	62	32.98	2.90	1.59-5.31	0.001
Drug use							
No	63	74.12	129	68.62	1.0		
Yes	22	25.88	59	31.38	0.76	0.42-1.35	0.358
HIV VARIABLES							
Opportunistic Disease							
No	13	15.29	32	17.02	1.0	-	-
Yes	72	84.71	156	82.98	1.13	0.56-2.29	0.722
AIDS							
No	3	3.53	6	3.19	1.0	-	
Yes	82	96.47	182	96.81	0.90	0.21-3.69	0.885
CD4 T cell count							
200 or mores	33	42.31	114	62.30	-	-	-
Less than 200	45	57.69	69	37.70	2.25	1.31-3.86	0.003
ARV use							
No	33	38.82	23	12.23	1.0	-	-
Yes	52	61.18	165	87.77	0.21	0.11-0.40	0.000

Table 1: Continuation.

VARIABLES	Default		Successfully treatment		OR	95%-CI	p-value
	N	%	n	%			
TB VARIABLES							
Setting of beginning of TB treatment							
Outpatient clinic	33	38.82	88	46.81	1.0	-	-
Hospital	52	61.18	100	53.19	1.38	0.82-2.33	0.220
TB clinical form							
Pulmonary	57	32.39	119	67.61	1.0	-	-
Extra-pulmonary	19	22.35	47	25.00	0.84	0.45-1.56	0.591
Disseminated	9	10.59	22	11.70	0.85	0.63-1.97	0.369
Type of regimen for TB treatment							
Regimen 1	62	75.94	134	71.28	1.0	-	-
Regimen 1R	19	22.35	41	21.85	1.00	0.53-1.86	0.996
Other regimens	4	4.71	13	6.91	0.66	0.20-2.12	0.491
Adverse effects							
No	76	89.41	171	90.96	1.0	-	-
Yes	9	10.59	17	9.04	1.19	0.50-2.79	0.687
Previous Treatment							
No	39	45.88	84	44.68	1.0	-	-
Yes	46	30.67	104	69.33	0.95	0.56-1.59	0.853

OR= Odds Ratio TB= Tuberculosis ARV= Antiretroviral

Table 2: Final model of the risk factors for defaulting from tuberculosis treatment among HIV infected patients in the State of Pernambuco, 2007-2009.

Variables	OR	95%- CI	p-value
Sex			
Female	1.00		
Male	2.21	1.03-4.74	0.041
Age group			
18 to 29 years	1.00		
30 to 49years	0.47	0.24-0.94	0.034
50 years or more	0.21	0.43-1.07	0.061
Schooling			
Less than 10 years of study	1.00		
From 10 to 19 years of study	0.32	0.15-0.69	0.004
Smoking status			
Never smoked	1.00		
Former smoker	0.89	0.36-2.19	0.811
Current smoker	2.65	1.33-5.26	0.005
CD4 T cell count			
200 or more	1.00		
Less than 200	2.65	1.40-5.01	0.003
ARV use			
No	1.00	-	-
Yes	0.24	0.11-0.51	0.000

OR= Odds Ratio ARV= Antiretroviral

APÊNDICE H – Versão em Língua Inglesa do Artigo 2

ARTIGO 2

The survival of HIV-infected patients after starting tuberculosis treatment: a prospective cohort study

Magda Maruza,¹ Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque,²
Maria Cynthia Braga,² Isabella Coimbra,¹ Líbia Vilela Moura,¹ George
Tadeu Nunes Diniz,² Maria Tereza Serrano Barbosa,⁴ Rita Byington,⁵
Demócrito de Barros Miranda Filho,⁴ Heloísa Ramos Lacerda,¹ Laura
Cunha Rodrigues,⁶ Ricardo Arraes de Alencar Ximenes,¹.

ABSTRACT

OBJECTIVES: To estimate the probability of survival and to evaluate risk factors for death in a cohort of individuals infected with the human immunodeficiency virus (HIV+) who have started tuberculosis treatment.

METHODS: A prospective cohort study was conducted with patients infected by HIV who had commenced anti-tuberculosis treatment in the Brazilian State of Pernambuco, between June 2007 and December 2009. The survival analysis was performed using the Kaplan-Meier estimator, the log-rank test and Cox's model. Hazard Ratios and respective 95%-CIs were estimated.

RESULTS: Of a cohort of 2,310 HIV+ individuals, 333 patients who had commenced treatment for TB were analyzed. The mortality rate was 5.25 per 10,000 person-years (IC-95% 4.15-6.63). The probability of survival at 30 months was 70%. Risk factors for death in the study population were: being female, being aged 30 years or over, having anemia, not using highly active retroviral therapy (HAART) during treatment for TB and disseminated TB. Decreased hazard for death were found for: a CD4 lymphocyte count >200 cells/ μ l and treatment for tuberculosis having commenced in an outpatient clinic.

CONCLUSIONS: The use of HAART can prevent death among these patients, corroborating the efficacy of starting HAART early in individuals with tuberculosis.

KEY WORDS: HIV. Tuberculosis. Tuberculosis treatment. Survival. HAART.

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

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

³Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

⁴Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, Brasil

⁵Departamento de Medicina Clínica, Universidade de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil

⁶London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK.

Este projeto foi financiado pelo Ministério da Saúde do Brasil (CSV 182/06) e pelo CNPq (Processo nº 10567/2006-0)

Endereço para correspondência:

Magda Maruza.

Endereço: Estrada Real do Poço, 373, Poço da Panela, Recife, PE, Brasil. CEP 52061-200

E-mail: magdamaruza@yahoo.com.br

INTRODUCTION

The association of tuberculosis (TB) with the human immunodeficiency virus (HIV) poses a great challenge for the control of TB, especially in developing countries.¹ Worldwide, it is estimated that, of the 33.2 million individuals infected with HIV, 2.2 million are co-infected with *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) and TB is responsible for 23% of deaths from acquire immunodeficiency syndrome (AIDS).² In Brazil, around 50 million individuals are infected by MTB and roughly 14% of cases of tuberculosis are related to HIV.^{3,4} As of July 2009, 544,846 cases of AIDS had been registered in the country and it is estimated that there are 630,000 individuals infected with HIV (HIV+).⁵

Highly active retroviral therapy (HAART) can contribute to a dramatic improvement in the life expectancy of individuals with HIV, in particular, by reducing the number of deaths from opportunistic diseases.^{6,7} Although some authors report a significant reduction in mortality in individuals with both tuberculosis and HIV, pre- and post-HAART,^{8,9} others report a reduction in the risk of death when these individuals begin HAART during TB treatment.¹⁰⁻¹³ However there is still some controversy surrounding the ideal time to begin HAART,^{10,14} especially given the adverse side-effects of simultaneous receiving both treatments.¹⁵

Thus, the extent to which HAART is beneficial in patients receiving treatment for tuberculosis remains unclear and there is scant data from developing countries.¹³ The aim of this study was to estimate the probability of survival of individuals with both tuberculosis and HIV and to evaluate the factors associated with death. The results may contribute to improving interventions that aim to reduce mortality in the groups identified as being most at risk.

METHODS:

Study design and population

A prospective cohort study was conducted, between June 2007 and December 2009, with HIV+ patients aged over 18 years, who had started anti-TB treatment in two HIV/AIDS referral hospitals (Correia Picanço Hospital and the Oswaldo Cruz University Hospital) that accompany around 70% of HIV/AIDS patients in the Brazilian State of Pernambuco.

Individuals were included in the study just after the notification of TB, which is compulsory in Brazil and also a prerequisite for starting treatment, and were followed up on a monthly basis until death or until the end of the study. They were interviewed by a previously trained professional, using a questionnaire drawn up especially for the study, once they had signed the Informed Consent. Complementary information was collected from medical records using a form specially designed for the study. The commencement of treatment for TB on the grounds of clinical suspicions or laboratory confirmation was taken to be indicative of the presence of active tuberculosis. Patients were excluded if the diagnosis of tuberculosis was changed during the follow-up period. Information on the occurrence of death was obtained from the following sources: medical records consulted after the last day of the period covered by the study, epidemiological units' data and the Mortality Information System.

Outcome variable

The survival was estimated at the time elapsed between commencement of anti-tuberculosis treatment and death or the end of the study, calculated by subtracting the date of death or the end of the study for the date of commencement of treatment for TB.

Predictor variables

The variables were analyzed in blocks: biological variables (sex and age group); variables relating to habits and lifestyle (smoking and alcohol consumption); clinical variables (Body Mass Index and anemia); variables relating to HIV (case of AIDS, opportunistic disease in the past three months, CD4 count, and HAART use); and variables relating to tuberculosis (place of commencement of anti-tuberculosis treatment,

clinical form, previous treatment). With regard to alcohol consumption, individuals were classified as teetotal (if they had never drunk or drank less than eight drinks a year), a light drinker (if they drank no more than two days a week, without exceeding 10 drinks per month), a moderate drinker (if they drank at least three or four days a week, exceeding 5 units per day), and heavy drinker (if they were undergoing treatment for alcoholism). As for smoking, the patients were categorized as: non-smokers (if they had never smoked in their lives); former smokers (if they had quit smoking at least six months prior to study entry) and smokers (if they smoked at the time of the study entry or had quit smoking less than six months before enrollment). As for anemia, individuals were classified as normal or anemic (if hemoglobin levels were below the normal values: 12 g/dL for women and 14 g/dL for men¹⁶). In the case of Body Mass Index, individuals were considered malnourished ($BMI < 18.5 \text{ Kg/m}^2$), eutrophic ($BMI \geq 18.5\text{--}24.9 \text{ Kg/m}^2$), or overweight/obese ($BMI \geq 25 \text{ Kg/m}^2$). AIDS cases were defined using the criteria established by the Brazilian Ministry of Health.¹⁷ HAART was defined as a combination of three different antiretrovirals (ARVs), regardless of the number of classes of drug used. Two reverse transcriptase inhibitors and efavirenz were the ARVs most commonly used.¹⁸ The patient was deemed to have extrapulmonary TB, when the disease did not involve the lungs, pulmonary and extrapulmonary TB when it involved the lungs and another site adjoining the lung and disseminated TB when it involved two non-adjacent sites. The cause of death was taken to be the final event responsible for the death of the patient, regardless of the underlying cause.

Statistical analysis

The median and frequencies were used to describe the characteristics of each group. The Kaplan-Meier estimator was used to estimate the probability of survival and median survival time and the log-rank test to compare the survival curves. Cox's semi-parametric regression model was used to determine the hazard ratio for death

following commencement of treatment for tuberculosis, adjusted for confounding factors. The proportionality of the hazard ratio (HR) was confirmed using an analytic test and graphically by analysis of Schoenfeld residuals. Those variables that demonstrated a statistically significant association with the outcome, but which did not satisfy the presupposition of proportionality, were not included in the multivariate model, although the other variables were adjusted for these using the stratification technique. The data was double entered and the two sets compared and corrected. The data bank was managed using a program specifically designed for large databases – SQL Server 2000 (Microsoft), and Genexus (Version 7.5). The data were analyzed using STATA Version 8.2. and R Version 2.10. A p-value below 0.05 was considered to be statistically significant.

Ethical considerations

The study was approved by the Federal University of Pernambuco's Ethics Committee, Registry No. SISNEP FR-067159/CAAE-0004.1.172.106-05/REGISTRO CEP/CCS/UFPE 254/05).

RESULTS

General characteristics of the cohort

Of a cohort of 2,310 HIV+ patients, 566 commenced treatment for TB between June 2007 and December 2009. Of these, 170 individuals were not included in the study, six were excluded owing to a change in the diagnosis of TB and 57 undertook more than one treatment for TB during the study period. Of the 333 patients studied, 70 (21.02%) died and 263 (78.98%) were alive at the end of the study (Figure 1).

The median age was 37 years (the interquartile range [IQR] from 18-68), 71.47% of the patients studied were male. The median survival time was 405 days (IQR 2-944), 92 days (IQR 34-289) for those who died and 470 days for those who did not (IQR 267-635). The median CD4 count was 171 cells/mm³ (IQR 76-311). The probability of survival at 30

months was 70%. The death rate was 5.25 per 10,000 person- years (IC-95% 4.15-6.63).

Survival and factors associated with death

Figure 2 and 3 shows the overall Kaplan-Meier curve and for the category variables that remained in the final Cox model.

Table 1 shows the univariate analysis of the Cox model. Age, anemia, CD4, use of HAART, the clinical form of TB and starting treatment for tuberculosis at outpatient clinic were significantly associated with death.

Those variables shown to be associated with death with a p value <0.20 were included in the multivariate model and the variables remaining in the final model were: sex, age, anemia, use of HAART and location of tuberculosis treatment (Table 2). Graphs of Schoefeld residuals showed that the Cox model was appropriate for the data analyzed (data not given). CD4 count and location of initial treatment for tuberculosis, although shown to be significantly associated with the outcome, did not satisfy the precondition of proportionality and, for this reason, were not included in the final model. However, stratification was used to adjust the other variables in the model for these.

Comparison of the characteristics of individuals included in the cohort with those who started treatment for tuberculosis but were not included in the study revealed that the two populations were similar in terms of age (a mean of 38.03 ± 9.83 years for those included in the cohort, compared with a mean of 37.5 ± 11.3 for those not included, $p=0.5872$), sex (71.5% men for those included and 69.4% for those not included, $p=0.7063$) and frequency of death (21.02% for those included and 19.54% for those not included, $p=0.7824$).

DISCUSSION

In the present study, the probability of survival at 30 months was 70%. The risk factors for death were: being female, being aged ≥ 30 , anemia, not commencing HAART during treatment for tuberculosis, and disseminated tuberculosis. Decreased hazard for death were found for: CD4 > 200 cells/ μ l and having commenced treatment for tuberculosis as an outpatient.

The association between HIV infection and high probability of death among individuals with tuberculosis is well documented.^{19,20} The present study estimated a probability of survival for 30 months of 70%, which is higher than that reported²¹ for one year among co-infected individuals with a CD4 below 200 cells/ μ l in Uganda, 64%, and lower than that of 87.7%, for three years, in co-infected patients undergoing HAART in Thailand¹⁰. We believe that the low probability of survival found is related, in particular, to the high percentage (96%) of individuals who already were AIDS patients when included in the cohort, and the low median CD4 count at the start of the study.

Being female was an independent risk factor for death, as reported among tuberculosis/HIV co-infected individuals in Guinea-Bissau²². However, other authors have found a higher risk of death among men.^{13,23} Studies suggest that the stigma and fear associated with tuberculosis and perceptions regarding co-infection with HIV may lead women to be tested and diagnosed when the disease is already advanced, thereby limiting the chances of successful treatment and leading to a higher risk of death.²⁴

Several authors, using different cut-off points for the age groups, found that, the higher the age, the greater the risk of death from tuberculosis in HIV+ individuals,^{25,26} which accords with the results of the present study. This association probably reflects the higher frequency of co-morbidities and the probability of having been infected by HIV for a longer period of time.

Anemia has been related to an increase in mortality in HIV+ individuals²⁷ and has been a frequent complication among those with

TB.²⁸ In the present study, it was found that there was a greater risk of death among those with anemia, similar to other studies^{25,29} in individuals with tuberculosis/HIV. The pathogenesis of anemia in co-infected individuals is complex and may be the result of opportunistic diseases, nutritional deficiencies, malignant conditions associated with HIV, medication, or alterations in hematopoiesis triggered by HIV itself³⁰ or by inflammatory tuberculosis mediators.²⁸ We believe that one of the explanations for the higher mortality rate among patients with anemia, in the present study, may concern late diagnosis, either of HIV infection or tuberculosis, leading to more serious morbidity in these individuals.

Among the patients studied, disseminated tuberculosis was associated with a greater risk of death, which accords with the findings of other authors for patients co-infected with HIV.^{8,14,29} This finding is not surprising, given that disseminated tuberculosis is considered to be one of the most serious forms of the disease, presupposing advanced HIV-induced immunodeficiency. Furthermore, this form of the disease may be difficult to diagnose and delay the onset of tuberculosis treatment.¹²

Various authors have reported better survival rates among HIV-infected individuals who start antiretroviral treatment during TB treatment,^{8-10,13} as in the present study. While Manossuti *et al.*¹⁰ observed 20 times higher risk of death among individuals who did not receive HAART during tuberculosis treatment, Akksilp *et al.*¹³ found that commencing HAART during treatment for tuberculosis could save the lives of one in three patients undergoing such treatment.

The World Health Organization (WHO) currently recommends that HAART be used for all individuals with tuberculosis, regardless of their CD4 count, as soon as possible, within the first eight weeks of tuberculosis treatment.³¹ In Brazil, free access to ARVs has been guaranteed since 1996 and HAART begins around 30 days after starting TB treatment.¹⁸ Despite these recommendations, the interaction of ARVs with TB medication and the rise in the frequency and intensity of paradoxical reaction¹⁵ have raised questions regarding the best time to begin using

ARVs in co-infected patients and this decision is still taken on the basis of the clinical features of each case.¹⁴ Consequently, physicians sometimes decide to delay starting patients on HAART, which minimizes the benefits of the treatment.

Studies have suggested that the level of immunodeficiency, leading to a low CD4 count, is the main determining factor for mortality in individuals with tuberculosis/HIV^{32,33}, which accords with the findings of the present study. This result may reflect the association between low CD4 count and a greater risk of developing other opportunistic diseases and atypical forms of tuberculosis, which may impede diagnosis and delay TB treatment.

In the present study, starting treatment for tuberculosis at an outpatient clinic was a protective factor for death. This is a plausible result, since individuals who begin treatment hospitalized are more likely to have more serious forms of tuberculosis and advanced HIV-induced immunodeficiency. This finding is corroborated by another study carried out in the South region of Brazil, where 35% of patients admitted to hospital with tuberculosis/HIV died.³⁴

One limitation of the present study was that not all the individuals who started treatment for tuberculosis took part in the research. However, the inclusion or not of potentially eligible individuals did not follow any specific criterion, nor did this occur because of refusal on the part of patients, but because of a difficulty in recruiting the patients. It is believed that the associations found were not biased, since the individuals included and those not included in the study were comparable with regard to a number of variables (sex, age and death rate).

CONCLUSION

The results point to the need for action to be taken to reduce the death rate among specific groups, especially women, those aged over 30

years, individuals with anemia, with a CD4 <200 cells/ μ l, disseminated tuberculosis and those who begin treatment while in hospital. The present study has shown that starting HAART during treatment for tuberculosis is a protective factor against death, thereby corroborating the strategy of initiating HAART at an early stage in individuals with tuberculosis. It is recommended that studies be carried out to clarify the association between anemia and lower survival rates and to investigate the effect of treating for anemia on patient survival rates.

Acknowledgements

We would like to thank the Brazilian Ministry of Health/DST/AIDS/UNESCO Program (Project CSV 182/06) and the Ministry of Science and Technology-CNPq/MS-SCTIE-DECIT (Process n° 10567/2006-0) for financial support. The authors were partially funded by CNPq (scholarship no. 308311/2009-4 for R.A.A.X, scholarship no. 301779/2009-0 for M.F.P.M.A and study grant no. 310911/2009-5 for H.R.L).

References

1. Mayer K H, Hamilton C D. Synergistic Pandemics: Confronting the Global HIV and Tuberculosis Epidemics. *CID* 2010; 50 Suppl 3: 67–70.
2. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)/World Health Organization. 2008 Report on the global AIDS epidemic. UNAIDS 2008.
3. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2009. Geneva. WHO. 2009.
4. World Health Organization. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. Geneva. WHO. 2009.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico AIDS – Ano VI nº 1 – julho a dezembro de 2008/janeiro a junho de 2009. Brasília. Ministério da Saúde. 2009.
6. Mocroft A, Brette R, Kirk O, Blaxhult A, Parkin J M, Antunes F, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002; 16: 1663–1671.
7. 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: 293–299.
8. Dheda K, Lampe F C, Johnson M A, Lipman M C. Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004; 190: 1670–1676.
9. Velasco M, Castilla V, Sanz J, Gaspar G, Condes E, Barros C, et al. Effect of simultaneous use of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50: 148-152.
10. Manosuthi W, Chottanapand S, Thongyen S, Chaovavanich A, Sungkanuparph S. Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 42-46.
11. Breen R A, Miller R F, Gorsuch T, Smith C J, Ainsworth J, Ballinger J, et al. Virological response to highly active anti-retroviral therapy is unaffected by anti-tuberculosis therapy. *J Infect Dis* 2006; 193: 1437–1440.
12. Sanguanwongse N, Cain K P, Suriya P, Nateniyom S, Yamada N, Wattanaamornkiat W, et al. Antiretroviral therapy for HIV-infected tuberculosis patients saves lives but needs to be used more frequently in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48: 181-189.

13. Akksilp S, Karnkawinpong O, Wattanaamornkiat W, Viriyaktja D, Monkongdee P, Sitti W, et al. Antiretroviral therapy during tuberculosis treatment and marked reduction in death rate of HIV-infected patients, Thailand. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1001-1007.
14. Blanc F X, Havlir D V, Onyebujoh P C, Them S, Goldfeld A E, Delfraissy J F. Treatment strategies for HIV-infected patients with tuberculosis: Ongoing and planned clinical trials. *J Infect Dis* 2007; 196: 46-51.
15. Narita M, Ashkin D, Hollender E S, Pitchenik A E. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 157-161.
16. Mocroft A, Kirk O, Barton S E, Dietrich M, Proenca R, Colebunders R, et al. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. EuroSIDA study group. *AIDS* 1999; 13: 943-950.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids: Critérios de definição de casos aids em adultos e crianças. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Brasília. Ministério da Saúde. 2003.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV: 2008/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. 7ª ed. Brasília. Ministério da Saúde. 2008.
19. Laguardia J, Merchan-Hamann E. Risk factors for tuberculosis diseases in AIDS cases reported in Brasil, from 1980 to 2000. *Rev Esp Salud Publica* 2003; 77: 553-565.
20. Aerts D, Jobim R. The epidemiological profile of tuberculosis in southern Brasil in times of AIDS. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 785-791.
21. Whalen C C, Nsubuga P, Okwerac A, Johnson J L, Homb D L, Michael N L, et al. Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV-infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. *AIDS* 2000; 14: 1219-1228.
22. Gustafson P, Gomes V F, Vieira C S, Samb B, Naucclér A, Aaby P, et al. Clinical predictors for death in HIV-positive and HIV-negative tuberculosis patients in Guinea-Bissau. *Infection* 2007; 35: 69-80.
23. Santha T, Garg R, Frieden T R, Chandrasekaran V, Subramani R, Gopi P G, et al. Risk factors associated with default, failure and death among tuberculosis patients treated in a DOTS programme in Tiruvallur District, South India, 2000. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 780-788.

24. The Global Coalition on Women and AIDS (GCWA). Tackling TB and HIV in women: an urgent agenda. Geneva. GCWA. 2010. <http://www.womenandaids.net>.
25. Mugusi F M, Mehta S, Villamor E, Urassa W, Saathoff E, Bosch R J, et al. Factors associated with mortality in HIV-infected and uninfected patients with pulmonary tuberculosis. *BMC Public Health* 2009; 9: 409.
26. Català L, Orcau A, García de Olalla P, Millet J P, Rodríguez-Mondragón A, Caylà J A, et al. Survival of a large cohort of HIV-infected tuberculosis patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 263–269.
27. Johannessen A, Naman E, Ngowi B J, Sandvik L, Matee M I, Aglen H E, et al. Predictors of mortality in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in a rural hospital in Tanzania. *BMC Infectious Diseases* 2008; 8: 52.
28. Lee S W, Kang Y A, Yoon Y S, Um S W, Lee S M, Yoo C G, et al. The Prevalence and evolution of anemia associated with tuberculosis. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 1028-1032.
29. Ciglenecki I, Glynn J R, Mwinga A, Ngwira B, Zumla A, Fine P E, et al. Population differences in death rates in HIV-positive patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 1121-1128.
30. Fangman J J, Scaden D T. Anemia in HIV-infected adults: epidemiology, pathogenesis and clinical management. *Curr Hematol Rep* 2005; 4: 95-102.
31. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guideline for national programmes 2009. Geneva. WHO. 2009.
32. Ackah A N, Coulibaly D, Digbeu M D, Diallo K, Vetter K M, Coulibaly I M, et al. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Lancet* 1995; 345: 607-610.
33. Whalen C, Okwera A, Johnson J, Vjecha M, Hom D, Wallis R, et al. Predictors of survival in human immunodeficiency virus-infected patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1977-1981.
34. Santos R P, Deutschendorf C, Scheid K, Goldani L Z. In-Hospital mortality of disseminated tuberculosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Dev Immunol* 2011; ID 120278: 6p.

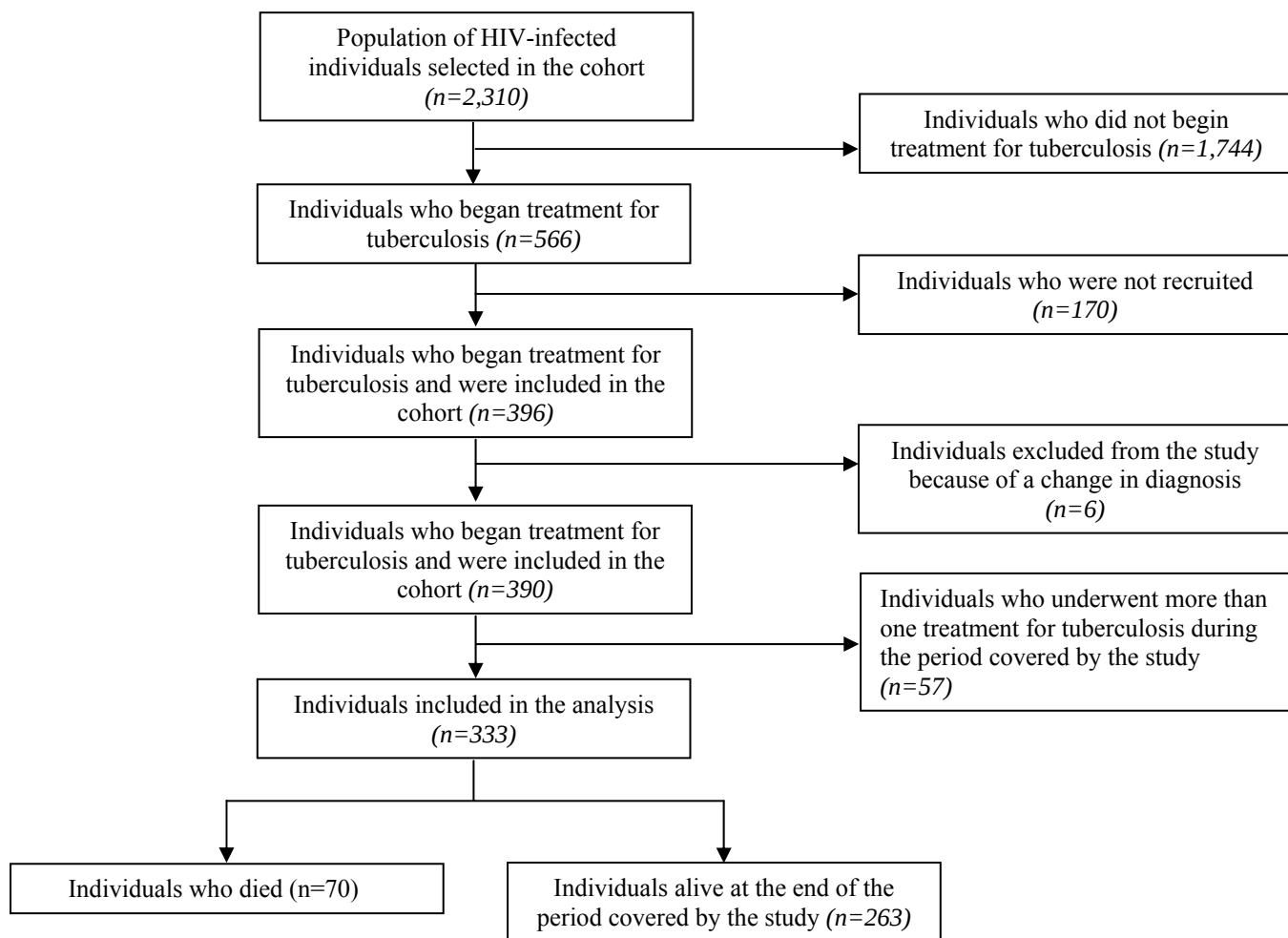


Figure 1 – Algorithm used to select study population.

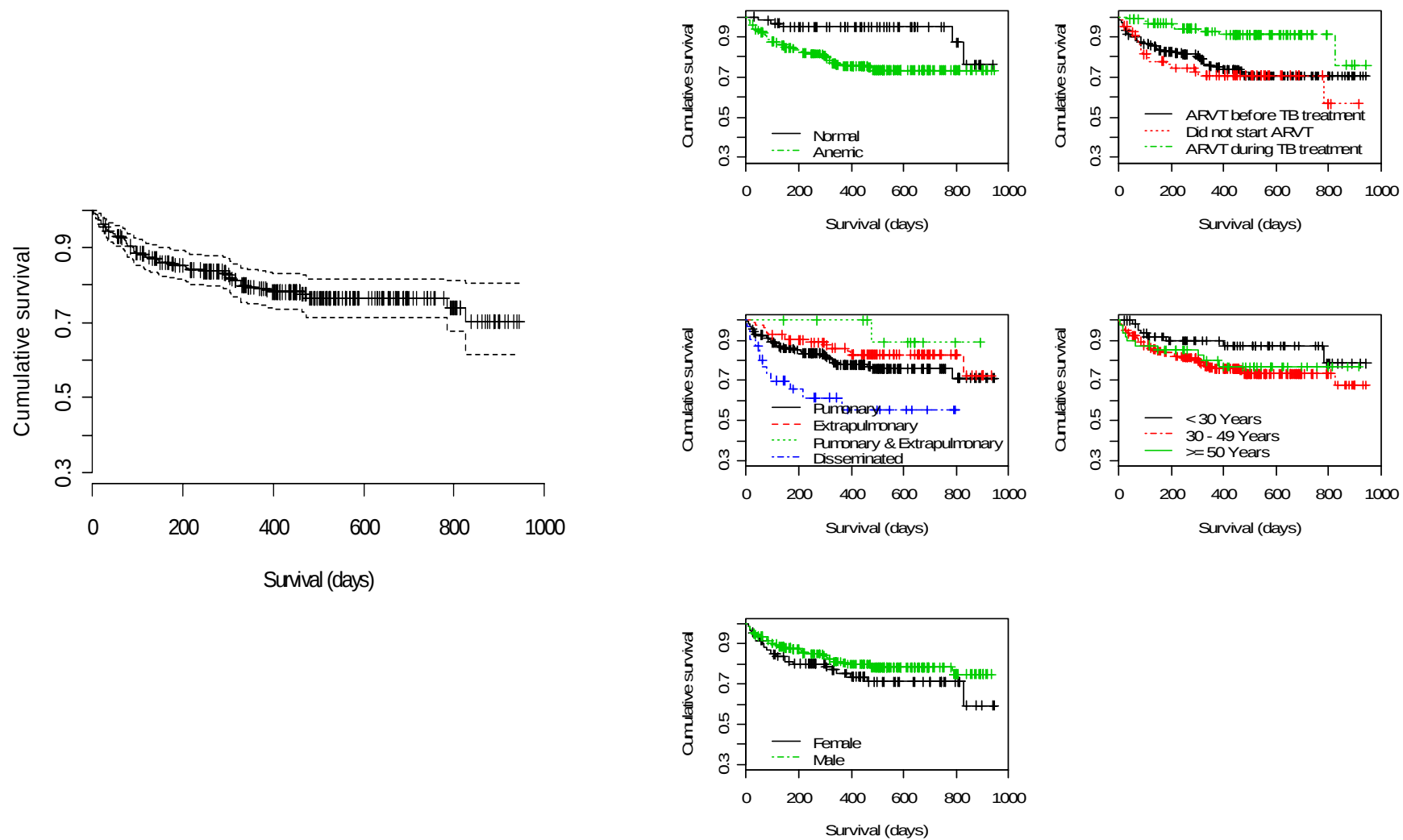


Figure 2 - Overall probability of survival in a cohort of tuberculosis/HIV co-infected individuals and according to sex, age, anemia, use of HAART and form of tuberculosis.

Variables	Logrank test		
	df	Chis q	p-value
Anemia	1	3.9	0.0494
HAART Use	2	13.3	0.0013
Form of TB	3	7.9	0.0486
Age	2	2.0	0.3640
Sex	1	1.3	0.2620

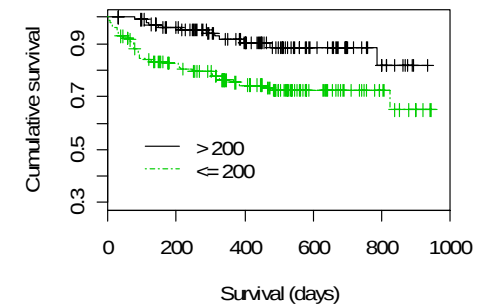
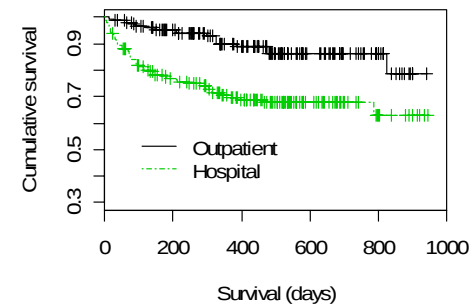


Table 1 – Univariate Analysis of Factors Associated with Survival Time of HIV/AIDS Patients who began Treatment for Tuberculosis in Pernambuco between June 2007 and December 2009.

VARIABLES	End of Study		Death		HR	CI 95%		p-value	p-value prop*	p-value Lrank**
	N	%	N	%		Low	Upp			
Biological										
Sex										
Female	71	27.0	24	34.3	1.0					
Male	192	73.0	46	65.7	0.7	0.4	1.2	0.1686	0.9270	0.1660
Age Group										
< 30 years	57	21.7	8	11.4	1.0					
30 – 49 years	168	63.9	52	74.3	2.0	0.9	4.2	0.0717	0.4890	
≥ 50 years	38	14.5	10	14.3	1.7	0.7	4.3	0.2628	0.2350	0.1830
Lifestyle										
Drinking										
Teetotal-Light Drinker	208	79.1	58	82.9	1.0					
Moderate-Heavy Drinker	55	20.9	12	17.1	0.8	0.4	1.5	0.5129	0.5450	0.5120
Smoking										
Never smoked	106	40.3	35	50.0	1.0					
Ex-Smoker	98	37.3	28	40.0	0.9	0.6	1.5	0.7081	0.0374	
Smoker	59	22.4	7	10.0	0.4	0.2	1.0	0.0426	0.3155	0.1130
Clinical										
Body Mass Index										
Eutrophic	161	62.7	37	58.7	1.0					
Malnourished	59	23.0	19	30.2	1.3	0.8	2.3	0.3038	0.7110	
Overweight/Obese	37	14.4	7	11.1	0.8	0.4	1.8	0.6169	0.9060	0.4370
Anemia										
No	59	23.1	5	7.8	1.0					
Yes	197	77.0	59	92.2	3.4	1.4	8.5	0.0084	0.1790	0.0051
Relating to HIV										
AIDS Case										
No	12	4.6	1	1.4	1.0					
Yes	251	95.4	69	98.6	2.9	0.4	20.6	0.2964	0.2140	0.2730
Opportunistic Disease in last 3 months										
No	62	27.6	18	31.6	1.0					
Yes	163	72.4	39	68.4	1.0	0.6	1.7	0.9593	0.2460	0.9610
CD4 Lymphocyte Count										
≥200 cells/μl	102	47.2	11	22.0	1.0					
< 200 cells/μl	114	52.8	39	78.0	2.9	1.5	5.7	0.0018	0.0126	0.0011
Beginning of HAART										
Did not start HAART	48	18.3	19	27.1	1.0					
Before treatment for TB	129	49.1	43	61.4	0.8	0.5	1.4	0.5119	0.9430	
Up to second month of TB treatment	55	20.9	5	7.1	0.3	0.1	0.7	0.0072	0.1230	
After the second month of TB treatment	31	11.8	3	4.3	0.3	0.1	0.9	0.0265	0.4040	0.0052

Table 1 – Continuation.

VARIABLES	End of Study		Death		HR	CI 95%		p-value	p-value prop*	p-value Lrank**
	N	%	N	%		Low	Upp			
Relating to TB										
Form of TB										
Pulmonary	162	61.6	43	61.4	1.0					
Extrapulmonary	70	26.6	14	20.0	0.7	0.4	1.3	0.2294	0.2690	
Pulmonary and Extrapulmonary	12	4.6	1	1.4	0.3	0.0	2.1	0.2232	0.1220	
Disseminated	19	7.2	12	17.1	2.4	1.2	4.5	0.0092	0.5410	0.0045
Location of start of TB treatment										
Outpatient	137	52.1	17	24.3	1.0					
Hospital	126	47.9	53	75.7	3.1	1.8	5.3	0.0001	0.0117	0.0000
Previous Treatment of TB										
Yes	146	55.5	38	54.3	1.0					
No	117	44.5	32	45.7	1.1	0.7	1.7	0.8445	0.1710	0.8450

HR = Hazard Ratio; CE = Confidence Interval; HIV = Human Immunodeficiency Virus; AIDS = Acquired Immune Deficiency Syndrome; HAART = highly active retroviral therapy; TB = Tuberculosis.

* p-value of test of proportionality of HR

** p-value of Log rank test

Table 2 – Final Model of Factors Associated with Survival Time of Patients with HIV/AIDS who began treatment for tuberculosis in Pernambuco between June 2007 and December 2009.

Variables	HR	CI 95%		p-value
		Low	Up	
Sex				
Female	1.00			
Male	0.36	0.18	0.72	0.0037
Age				
< 30 years	1.00			
30 – 49 years	3.87	1.14	13.18	0.0304
≥ 50 years	3.99	0.94	17.00	0.0615
Anemia				
No	1.00			
Yes	4.82	1.35	17.22	0.0154
Start of HAART				
Did not start HAART	1.00			
Before treatment for TB	0.68	0.34	1.38	0.2889
During treatment for TB	0.12	0.03	0.39	0.0005
Form of TB				
Pulmonary	1.00			
Extrapulmonary	0.49	0.21	1.18	0.1138
Pulmonary and Extrapulmonary	1.11	0.14	8.73	0.9242
Disseminated	2.09	0.90	4.83	0.0855

HR = Hazard Ratio; CI = Confidence Interval; ARVT = Antiretroviral Therapy; TB = Tuberculosis.



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