

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E
PARASITÁRIAS**

JANNAYNA HAMMOUD BRANDÃO

**TUBERCULOSE LATENTE EM PACIENTES VIVENDO COM HIV: ANÁLISE
DA CASCATA DO CUIDADO CONTÍNUO**

**CAMPO GRANDE - MS
2021**

JANNAYNA HAMMOUD BRANDÃO

**TUBERCULOSE LATENTE EM PACIENTES VIVENDO COM HIV:
ANÁLISE DA CASCATA DO CUIDADO CONTÍNUO**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob orientação da Profa. Dra. Sandra Maria do Valle Leone de Oliveira.

**CAMPO GRANDE - MS
2021**

Sumário

1. INTRODUÇÃO	6
2. CONTEXTUALIZAÇÃO DO TEMA.....	8
2.1 EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE.....	8
2.2 AGENTE ETIOLÓGICO	9
2.3 TRANSMISSÃO	10
2.4 DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE ATIVA	11
2.4.1. TRATAMENTO DA TUBERCULOSE ATIVA	14
2.5 ESTRATÉGIAS PARA CONTROLE.....	15
2.6 INFECÇÃO LATENTE POR TUBERCULOSE (ILTB).....	16
2.6.1 DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO LATENTE POR TUBERCULOSE	16
2.6.2 TRATAMENTO DA ILTB.....	18
2.7 CASCATA DO CUIDADO CONTÍNUO.....	20
2.7.1 MANEJO DA CASCATA DO CUIDADO NA ILTB	21
3. OBJETIVOS	23
3.1 OBJETIVO GERAL	23
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
4. METODOLOGIA.....	24
4.1 DESENHO DO ESTUDO	24
4.2 POPULAÇÃO.....	24
4.3 CRITÉRIOS	24
4.4 COLETA DE DADOS.....	25
4.5 ORGANIZAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS.....	25
5 ASPECTOS ÉTICOS.....	26
6. RESULTADOS.....	27
7. DISCUSSÃO.....	35
8. CONCLUSÕES.....	42
REFERÊNCIAS	43
APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS.....	50
ANEXO I – TERMO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	53

RESUMO

Introdução: O manejo da cascata de cuidado na tuberculose latente é um dos pilares fundamentais na eliminação da tuberculose no mundo. **Objetivo:** Analisar a cascata do cuidado contínuo da tuberculose latente em pessoas vivendo com HIV em serviço de referência de TB-HIV de Mato Grosso do Sul. **Métodos:** A partir de dados secundários realizamos um estudo transversal e analítico com informações individuais de pacientes a partir dos registros retrospectivos de tratamento da farmácia, dados clínicos de prontuários e registros de teste tuberculínico (TT) ou investigação de tuberculose latente no período de janeiro de 2011 a julho de 2020. **Resultados:** Identificamos 6 etapas da cascata do cuidado; ao total 1966 pacientes com HIV eram cadastrados no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos da UNIDIP em 2019, que corresponde a etapa 1, de identificação. Na etapa 2, de testagem 9,26% (78/842), tiveram identificação de ILTB e 10,46% (78/745), após a exclusão dos testes não lidos, considerando como ponto de corte ≥ 5 mm. 0,89% eram ILTB apesar do TT negativo e 0,17% eram identificados como ILTB, sem testagem laboratorial. Em nove anos, 42,82% (842/1966) fizeram TT e o não retorno para leitura foi de 11,52% (97/842). Pacientes que iniciaram o acompanhamento do HIV em 2019, 46,75% (72/154) são os que mais fizeram o TT, em contrapartida dos que já eram retidos no serviço e que também fizeram o teste no mesmo ano 12,03% (218/1812). Na etapa 3, todos os pacientes com ILTB foram excluídos para a tuberculose ativa, com uso de radiologia. Na etapa 4, de prescrição de tratamento, a partir de 2018, após as novas recomendações, 6,89% (2/29) dos tratamentos foram indicados sem evidência laboratorial e TCD4 <350 células/mm³, e 3,44% (1/29) com TCD4 <350 cél/mm³, TT negativo e contato de TB ativa, e 89,65% (26/29) foram utilizados os testes tuberculínicos/e ou IGRA como evidência. Na etapa 5, dos pacientes elegíveis para tratamento, 37,14% (26/70) não iniciaram tratamento, pois a maioria 69,23% (18/26) o resultado do teste não foi checado ou houve perda de acompanhamento ambulatorial. Na etapa 6, completaram tratamento 67,44% (29/43), abandonaram 30,23% (13/43) e 2,32% (1/43) foi suspenso por reação adversa. Ser usuários de drogas foi um fator associado ao abandono de tratamento preventivo ($p=0,016$). **Conclusão:** Há falhas na cascata do cuidado da ILTB, cujas barreiras reduzem o acesso ao TT, o retorno para leitura do teste, a testagem anual ao longo do acompanhamento do HIV, na indicação da testagem e do tratamento e no monitoramento do tratamento preventivo. O protocolo proposto utilizando o status imunológico pelo Ministério da Saúde não foi implementado, evidenciando a importância dada pelo médico de utilizar evidências laboratoriais para indicar tratamento. Ser usuário de droga foi um fator de risco associado ao abandono do tratamento preventivo. Estudos qualitativos para identificar as barreiras, crenças e valores relacionados ao tratamento preventivo são fundamentais para implementação de estratégias do manejo da cascata de cuidado na ILTB.

Descritores: Cascata do cuidado contínuo. Tuberculose latente. Infecção latente por tuberculose. Pessoas vivendo com HIV.

ABSTRACT

Introduction: The management of the cascade of care in latent tuberculosis infection (LTBI) is one of the fundamental pillars in the elimination of tuberculosis in the world. **Objective:** To analyze the cascade of continuous care of latent tuberculosis in people living with HIV in a reference service TB-HIV in Mato Grosso do Sul. **Methods:** Based on secondary data, we conducted a cross-sectional and analytical study with individual patient information from retrospective pharmacy treatment records, clinical data from medical records, and tuberculin test (TT) records or LTBI investigation from January 2011 to July 2020. **Results:** We identified six stages of the care cascade; a total of 1,966 HIV patients were enrolled in UNIDIP's Logistics Drug Control System in 2019, which corresponds to stage one of identification. In step two, testing 9.26% (78/842), had LTBI identification and 10.46% (78/745), after excluding unread tests, considering as a cutoff point ≥ 5 mm. 0.89% were LTBI despite negative TT and 0.17% were identified as LTBI without laboratory testing. In nine years, 42.82% (842/1966) had TT and the non-return for reading was 11.52% (97/842). Of the patients who started HIV follow-up in 2019, 46.75% (72/154) were the ones who took most of the TT, in contrast to those who were already retained in the service and who also took the test in the same year 12.03% (218/1812). In step three, all patients with LTBI were excluded for active tuberculosis, using radiology. In step four, of the prescription treatment, from 2018, after the new recommendations, 6.89% (2/29) of the treatments were indicated without laboratory evidence and TCD4 <350 cells/mm³, and 3.44% (1/29) with TCD4 <350 cel/mm³, negative TT and active TB contact, and 89.65% (26/29) tuberculin/e or IGRA tests were used as evidence. In step five, of the patients eligible for treatment, 37.14% (26/70) did not start treatment, since the majority 69.23% (18/26) the test result was not checked or there was a loss of outpatient follow-up. In stage six, 67.44% (29/43) completed treatment, 30.23% (13/43) abandoned and 2.32% (1/43) were suspended due to adverse reactions. Being a drug user was a factor associated with the abandonment of preventive treatment ($p=0.016$). **Conclusion:** There are flaws in the cascade of care in LTBI, whose barriers reduce access to the TT, return to the reading of the test, annual testing throughout HIV follow-up, the indication of testing and treatment, and monitoring of preventive treatment. The protocol proposed using immunological status by the Ministry of Health was not implemented, evidencing the importance given by the physician to use laboratory evidence to indicate treatment. Being a drug user was a risk factor associated with the abandonment of preventive treatment. Qualitative studies to identify barriers, beliefs, and values related to preventive treatment are fundamental for the implementation of strategies for the management of the care cascade in LTBI.

Keywords: Cascade of continuous care. Latent tuberculosis. Latent tuberculosis infection. People living with HIV.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAAR - Bacilo álcool-ácido resistente
BCG - Bacilo Calmette-Guérin
DOTS - “Directly Observed Treatment Short-Course”
E - Etambutol
H - Isoniazida
HIV - “Human Immunodeficiency Virus”
HUMAP – EBSEH -
IGRA - “Interferon-Gamma Release Assays”
ILT - Infecção latente por tuberculose
LT - Linfócitos T
ODS – Objetivos do desenvolvimento sustentável
OMS - Organização Mundial da Saúde
PCR - Reação em Cadeia da Polimerase “Polymerase Chain Reaction”
PT - Prova tuberculínica
PVHIV - Pessoas vivendo com HIV
R - Rifampicina
SICLOM - Sistema de controle logístico de medicamentos
TARV - Terapia antirretroviral
TB - Tuberculose
TB MDR - Tuberculose multirresistente
TDO - Tratamento diretamente observado
TRM - Teste rápido molecular
TS - Teste de sensibilidade
TT- Teste tuberculínico
Z - Pirazinamida

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma das 10 principais causas de morte em todo o mundo, definida como uma doença infectocontagiosa causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, é a principal causa de morte por um único agente infeccioso (WHO, 2019).

Estima-se que 1,7 bilhões de pessoas (um pouco menos de um quarto da população do mundo) estão infectados com *Mycobacterium tuberculosis* (HOUBEN; DODD, 2016). Aproximadamente 10 milhões de pessoas adoeceram e 1,6 milhão morreram em 2018 (WHO, 2019).

No Brasil, o coeficiente de incidência aumentou nos dois últimos anos. Foram diagnosticados 72.788 casos novos de TB em 2018. O coeficiente de mortalidade vem se mantendo estável, em 2017 foi de 2,2 óbitos/100 mil habitantes (Boletim epidemiológico, 2019). O número de casos, e portanto, o número de mortes relacionadas à TB, pode ser reduzido, com a diminuição da prevalência de fatores de risco, como: tabagismo, diabetes e a infecção pelo HIV; com diagnóstico e tratamentos oportunos, e fornecendo tratamento preventivo para pessoas com infecção latente por tuberculose (ILTB) (WHO, 2019).

O diagnóstico da ILTB é realizado pelo teste tuberculínico (TT) ou IGRA (Interferon-Gamma Release Assays) desde que descartada a tuberculose ativa (CDC, 2018). O tratamento recomendado no Brasil é baseado em dois esquemas terapêuticos, um com isoniazida e outro com rifampicina (BRASIL, 2018a).

O plano global, da Organização Mundial de Saúde (OMS), com a estratégia de acabar com a epidemia de TB até 2035, recomenda aos programas de TB à inovação na prestação de cuidados, com a introdução de novos sistemas de informações, incluindo a notificação de todas as pessoas diagnosticadas com ILTB (WHO, 2018a). Para o alcance das metas estabelecidas no plano, são necessárias ações adicionais e específicas para cada realidade, considerando todo o contexto na qual os indivíduos estão inseridos (Boletim epidemiológico, 2019).

A infecção latente por tuberculose é caracterizada por ser assintomática com a presença e persistência do bacilo, porém sem replicação, e sem risco de transmissão. Cerca de 5% a 15% das pessoas com ILTB desenvolverá a tuberculose durante a vida. No entanto, a probabilidade é maior em pessoas infectadas pelo HIV (Human Immunodeficiency Virus) (WHO, 2016).

O conceito da cascata do cuidado contínuo se refere a sequência de etapas que as pessoas vivendo com HIV precisam passar, desde o acesso à saúde, diagnóstico e tratamento, e a supressão da carga viral. Pode ser usada para identificar lacunas na eficácia e no impacto das

políticas nacionais de diagnóstico, cuidado e tratamento, em um dado momento, gerando informações estratégicas para melhorar a retenção desses pacientes nos serviços de saúde (PAHO, 2014).

Este estudo teve o objetivo de analisar a cascata do cuidado contínuo da tuberculose latente em PVHIV em serviço de referência, quanto a testagem e tratamento preventivo de ILTB, contribuindo para a compreensão das barreiras na implementação da eliminação da tuberculose.

2. CONTEXTUALIZAÇÃO DO TEMA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE

Estima-se que existam 1,2 milhões de mortes por tuberculose em pessoas HIV negativas, e 251.000 mortes em pessoas HIV positivas, em 2018, uma redução de 27% e 60% respectivamente, comparados ao ano 2000. E apesar de ter aumentado as notificações de tuberculose (7 milhões de casos novos) há uma grande lacuna entre os casos estimados (10 milhões), decorrente da subnotificação de casos detectados e subdiagnóstico, (ou seja, pessoas que não tiveram acesso ao serviço de saúde ou não são diagnosticados) (WHO, 2019).

Em 2015, a tuberculose foi a doença infecciosa que mais causou mortes, onde 10,4 milhões de pessoas tiveram tuberculose no mundo, e mais de 1 milhão foram a óbito (WHO, 2016). Assim, esse ano foi um marco na história da doença, quando a OMS propôs acabar com a TB como um problema de saúde pública. Tal prioridade se deve ao recrudescimento da tuberculose por consequência da epidemia da Aids, que causou alta letalidade e aumento dos casos de TB resistente aos medicamentos (BRASIL, 2019).

Em 2018, a organização mundial de saúde reafirmou os compromissos existentes com os Objetivos do Desenvolvimento Sustentável (ODS) e a Estratégia Final da TB. O objetivo ODS inclui o fim da epidemia de TB até 2030; e a Estratégia Final da TB define marcos (para 2020 e 2025) e metas (para 2030 e 2035) para reduções nos casos e mortes de TB; os marcos para 2020 são uma redução de 35% no número de mortes por TB e uma redução de 20% na taxa de incidência de TB, e metas para 2030 que são uma redução de 90% no número de mortes por TB e uma redução de 80% na taxa de incidência de TB (novos casos por 100.000 habitantes por ano) em comparação com os níveis de 2015 (WHO, 2019).

Para que as metas dos ODS 2030 e Fim da TB 2035 sejam alcançados, é necessária uma nova vacina que seja eficaz antes e depois da exposição, melhores diagnósticos e tratamento mais seguro para TB latente, com esquemas mais curtos; e aumento do financiamento em pesquisa e desenvolvimento (WHO, 2019). No Brasil, Como parte do esforço global para redução do coeficiente de incidência e mortalidade, o Ministério da Saúde elaborou o Plano Nacional, com a meta de reduzir os coeficientes de incidência da doença para menos de 10 casos e de mortalidade para menos de um óbito a cada 100 mil habitantes até o ano de 2035 (BRASIL, 2017a).

Houve aumento do coeficiente de incidência da TB no Brasil, entre os anos de 2017 e 2018, com relação aos anos de 2014 a 2016; embora houve a queda da média anual de 1,0% nos dois últimos anos. Isso pode estar relacionado ao aumento do acesso às ferramentas de

diagnóstico, e também às mudanças no contexto social e econômico do país (Boletim epidemiológico, 2019).

O Mato Grosso do Sul apresentou um coeficiente de incidência de TB de 38,7 casos/100 mil habitantes, 1061 casos novos em 2018, e um coeficiente de mortalidade de 2,5 casos/100 mil habitantes. Com relação a situação da coinfeção TB/HIV no Brasil em 2018, 47,4% realizaram a terapia com antirretroviral (TARV) durante o tratamento da TB; enquanto no Mato Grosso do Sul essa proporção foi inferior a 40%. A proporção de testagem para o HIV entre os casos novos de TB foi de 75,5% em 2018 no Brasil, e em Campo Grande foi de 88,1% (Boletim epidemiológico, 2019).

Assim, a incidência de casos ocorre de forma desigual no mundo, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, principalmente em grupos sociais menos favorecidos, como indivíduos em situação de pobreza e fome, pessoas privadas de liberdade, indígenas e pessoas vivendo com HIV/Aids (WHO, 2014).

2.2 AGENTE ETIOLÓGICO

O agente etiológico conhecido como Bacilo de Koch (BK), é o complexo *Mycobacterium tuberculosis*, considerada a espécie mais importante na saúde pública, sendo composto de várias outras, como: *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae* (BRASIL, 2019). A cultura e a identificação das espécies de micobactérias é necessária para o diagnóstico diferencial, pois outras espécies podem gerar um quadro clínico semelhante ao da tuberculose (BRASIL, 2009).

A espécie *M. bovis*, pode ter uma relevância especial, pois apresenta-se de forma idêntica ao *M. tuberculosis*, ocorre mais em locais que consomem leite e seus derivados não fervidos ou não pasteurizados de rebanhos bovinos infectados; sendo mais comum em pessoas que residem em áreas rurais e em profissionais do campo. Apresenta com maior frequência a forma ganglionar e outras formas extrapulmonares (BRASIL, 2019).

O *Mycobacterium tuberculosis* pode entrar em um estado de latência, sua multiplicação torna-se lenta durante dias ou até mesmo anos, em situações metabolicamente desfavoráveis a ele, como a diminuição da pO₂ (pressão parcial de oxigênio), pH baixo no órgão onde o mesmo se alojou ou durante o tratamento da tuberculose, pela ação medicamentosa (BRASIL, 2017a).

O principal reservatório do bacilo é o homem, porém em algumas regiões é o gado bovino doente, e mais raramente as aves, os primatas e outros mamíferos (BRASIL, 2009).

2.3 TRANSMISSÃO

A tuberculose é transmitida por via respiratória, pela inalação de aerossóis eliminados pela fala, espirro ou pela tosse de um indivíduo com tuberculose pulmonar ou laríngea com baciloscopia positiva no escarro; pessoas com cultura e/ou Teste Rápido Molecular (TRM-TB) positivos também podem transmitir (BRASIL, 2019). As gotículas mais leves permanecem no ar suspensas por diversas horas, e somente os núcleos secos das gotículas (Núcleo de Wells) com diâmetro de até 5μ contendo 1 a 2 bacilos em suspensão podem atingir os alvéolos, e então iniciar a multiplicação e provocar a primo-infecção (RIEDER, 1999).

Outras vias de transmissão que raramente ocorrem são a pele e a placenta, e por isso não possuem importância epidemiológica. Os bacilos que caem em objetos, dificilmente se dispersam em aerossóis, não transmitindo a doença (BRASIL, 2019).

As chances de um indivíduo se infectar dependem de fatores exógenos, como: a infectividade do caso índice (caso índice - paciente com diagnóstico de TB e que compartilhe o ambiente com outras pessoas que possam ter sido expostas), duração do contato e o tipo de ambiente compartilhado (BRASIL, 2019).

Geralmente a fonte de infecção é o indivíduo com a forma pulmonar da doença, pois elimina os bacilos para o exterior (BRASIL, 2019). Apesar de terem a forma pulmonar da TB, as crianças menores de 10 anos costumam ter baciloscopia negativa, pelo número reduzido de bacilos nas lesões, sendo pouco responsáveis pela transmissão da doença, apesar de terem a forma pulmonar da tuberculose (BRASIL, 2017a).

Podem ser fontes de transmissão, aqueles com tuberculose pulmonar de baciloscopia negativa e cultura do escarro positiva, porém de maneira menos eficiente (BRASIL, 2019).

As características do bacilo e os fatores imunológicos do organismo infectado é que determinarão a probabilidade de uma infecção tuberculosa evoluir para a doença da tuberculose em si (CASTELO FILHO *et al.*, 2004). O maior risco de adoecimento descrito é a infecção pelo HIV, e também outros fatores como o maior risco de adoecimento nos primeiros dois anos após a exposição, idade menor que dois ou maior que 60 anos, e a influência das doenças e/ou terapias imunodepressoras (BRASIL, 2019).

A transmissão e o adoecimento sofrem influência de fatores demográficos, sociais e econômicos, contribuindo para manutenção e propagação da doença. Como exemplo a urbanização crescente e desordenada, a distribuição de renda desigual, condições precárias de moradia, baixa escolaridade, falta de disponibilidade e acesso das pessoas aos alimentos, assim como a dificuldade de acesso aos serviços e bens públicos (XIMENES *et al.*, 2009).

Em relação ao período de transmissibilidade, diminui gradativamente após o início do tratamento efetivo, geralmente após 15 dias a transmissão já está bem reduzida. Entretanto, as medidas de controle da infecção devem ser mantidas até que haja negativação da baciloscopia. Apesar de terem a forma pulmonar da TB, as crianças menores de 10 anos costumam ter baciloscopia negativa, pelo número reduzido de bacilos nas lesões, sendo pouco responsáveis pela transmissão da doença, apesar de terem a forma pulmonar da tuberculose (BRASIL, 2019).

2.4 DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE ATIVA

A definição de caso confirmado de tuberculose é baseada em critérios adotados pelo Ministério da Saúde e servem para orientar todas as ações em saúde e de vigilância epidemiológica. As ações estão voltadas para os grupos com maiores chances de ter o diagnóstico de TB (SILVA JUNIOR, 2004).

O diagnóstico de tuberculose é feito quando o indivíduo tem baciloscopia ou cultura positivos, ou seja, com diagnóstico bacteriológico confirmado, ou diagnóstico associado a dados clínicos baseados nos sintomas e história epidemiológica, e em resultados de exames complementares (BRASIL, 2019).

A tuberculose pode manifestar-se de formas clínicas variadas, relacionada ao órgão acometido pelo bacilo. Podendo ser classificada em pulmonar, extrapulmonar ou mista (BRASIL, 2019).

A apresentação clínica da TB em pacientes HIV positivos, é determinado pelo grau de imunossupressão e a investigação diagnóstica é semelhante na população geral. E como há uma maior frequência de formas extrapulmonares e disseminadas em PVHIV, a investigação adequada requer uma estrutura diagnóstica que envolve a realização de diversos procedimentos para coleta de líquido pleural, líquido ou biópsia de órgãos sólidos (BRASIL, 2019).

Portanto, deve considerar diversas técnicas de diagnóstico, entre eles, diagnóstico bacteriológico, exames por imagem, histopatológico e outros métodos com técnicas biomoleculares, que serão descritos abaixo.

a. Diagnóstico bacteriológico

A pesquisa bacteriológica é de grande importância para o diagnóstico e tratamento da tuberculose (SILVA JUNIOR, 2004), com elevado valor preditivo positivo (>95%) com baixa sensibilidade 40 – 60% (CONDE, *et al.*, 2009).

Segundo Brasil (2019), os métodos bacteriológicos usados no país, frente a suspeita de TB pulmonar, são: exame microscópico direto (baciloscopia direta), acompanhados de cultura para micobactéria, identificação da espécie e teste de sensibilidade aos antimicrobianos, através do escarro induzido ou exame de broncoscopia para coleta do lavado bronco alveolar.

A baciloscopia direta (exame microscópico direto) é a pesquisa do bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), realizada pelo método de Ziehl-Nielsen. É uma técnica simples e segura, e a mais utilizada. Deve-se coletar duas amostras de escarro, no mínimo; uma coletada na primeira consulta (quando identificado o sintomático respiratório), e outra na manhã do dia seguinte, se possível ao despertar, independente do resultado da primeira (BRASIL, 2019). A baciloscopia pode ser realizada de outros materiais biológicos na suspeita clínica de tuberculose extrapulmonar. Porém, deve-se realizar a cultura com teste de sensibilidade, pois a sensibilidade nesses materiais é bem menor do que no escarro. A baciloscopia deve ser realizada mensalmente no acompanhamento do tratamento, para analisar sua eficácia por meio da negatização do escarro (BRASIL, 2017a).

A cultura para micobactéria com identificação da espécie é um método que tem elevada especificidade e sensibilidade ao se tratar do diagnóstico da tuberculose. Pode aumentar em até 30% o diagnóstico bacteriológico em casos de TB pulmonar em que a baciloscopia foi negativa (BRASIL, 2019).

b. Diagnóstico histopatológico

A avaliação histopatológica é realizada em materiais obtidos por coleta tecidual (biopsia), utilizado na investigação das formas pulmonares que se apresentam como doença difusa radiologicamente e nas formas extrapulmonares. Ocorre a identificação histológica de um granuloma com necrose de caseificação, compatível com o diagnóstico de TB (BRASIL, 2019).

c. Diagnóstico molecular

Diagnósticos moleculares baseados na técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) foram desenvolvidos e recomendados pela OMS, pois tem vantagens consideráveis no que diz respeito a TB resistente a medicamentos (WHO, 2015a).

O teste rápido molecular para TB (TRM-TB) detecta simultaneamente o *Mycobacterium tuberculosis* e a resistência à rifampicina, em aproximadamente duas horas, podendo ser usado para análise o escarro e amostras extrapulmonares, como o aspirado de gânglios, macerados de gânglios e tecidos, líquido, lavado broncoalveolar e lavado gástrico (BRASIL, 2017a).

O TRM-TB é baseado na técnica de PCR em tempo real, e é um teste de amplificação de ácidos nucleicos que detecta o DNA (ácido desoxirribonucleico) do *M. tuberculosis* e quando

presente, indica a sensibilidade ou resistência à rifampicina. A OMS apoia o uso disseminado do Xpert MTB-RIF, com forte recomendação como teste diagnóstico inicial em indivíduos com suspeita de TB-MDR (multirresistente) ou TB associada ao HIV (WHO, 2011a). O TRM-TB, GeneXpert® encontra-se disponível em alguns municípios brasileiros, na rede de saúde pública e está indicado, principalmente, para o diagnóstico de tuberculose pulmonar e laríngea em adultos e adolescentes (BRASIL, 2019).

A detecção da adenosina deaminase (ADA), enzima intracelular presente no linfócito ativado, pode ajudar no diagnóstico da TB pleural, podendo ser utilizada de rotina em sua investigação, pois possui alta acurácia para o diagnóstico quando comparado a outros exames de rotina, melhor rendimento e baixo custo (MORISSON; NEVES, 2008).

Altos níveis desta enzima encontrados nos líquidos pleural, pericárdico, sinovial, ascítico e no líquor, associados a outros achados, são aceitos como critério diagnóstico para tuberculose extrapulmonar e especialmente para tuberculose pleural (BRASIL, 2017a). Porém, outras doenças também produzem derrame pleural, como: lúpus eritematoso sistêmico e o linfoma, podendo haver níveis elevados da enzima, conforme relatado por Kaisemann *et al.*, (2004). Que também demonstrou em seu estudo, que foi o melhor teste disponível para o diagnóstico da TB pleural, superior aos testes bacteriológicos e mais sensível que o histopatológico da pleura.

d. Diagnóstico por imagem

Outros exames auxiliares no diagnóstico da tuberculose são os exames radiológicos, pois permitem a seleção de portadores de imagens sugestivas da atividade da tuberculose ou de outras pneumopatias (SILVA JUNIOR, 2004).

Os exames radiológicos excluem outra doença pulmonar associada, avaliam a extensão das lesões e acompanham a evolução radiológica durante o tratamento. A radiografia de tórax é feita na avaliação inicial e no acompanhamento da evolução da TB pulmonar. Quando a radiografia é normal na suspeita de TB pulmonar, a tomografia computadorizada do tórax é indicada, pois é mais sensível para demonstrar alterações anatômicas das estruturas comprometidas. A tomografia por emissão de pósitrons e a ressonância nuclear magnética também são utilizados na avaliação da tuberculose pulmonar e extrapulmonar (BRASIL, 2019).

2.4.1. TRATAMENTO DA TUBERCULOSE ATIVA

A essência do tratamento da tuberculose é a cura do paciente e a diminuição da transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* para outros indivíduos. Os objetivos da terapia são: reduzir o número de bacilos ativos diminuindo a gravidade da doença, prevenindo a morte e interrompendo a transmissão do bacilo; eliminar os bacilos persistentes, prevenir a reativação após o término da terapia; e evitar a resistência aos medicamentos (BRASIL, 2019).

É através do tratamento dos bacilíferos que se obtém a cura, com associação medicamentosa adequada, doses corretas, uso por tempo certo e tratamento diretamente observado (TDO), assegurando menores chances de persistência bacteriana e desenvolvimento de resistência as drogas, sendo estes os princípios básicos para o tratamento (BRASIL, 2009).

O TDO é uma técnica adotada para todas as pessoas com diagnóstico de TB. É a ingestão diária dos medicamentos sob a supervisão direta de um profissional da saúde. Podendo ser realizado diariamente durante a semana ou raramente, três vezes na semana (BRASIL, 2017a). Para que esta estratégia tenha sucesso, durante as consultas e entrevistas da equipe de saúde, deve haver a conscientização do paciente sobre a importância de sua colaboração no tratamento (SILVA JUNIOR, 2004).

O tratamento é através de antibióticos orais, como a isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) e etambutol (E). Os esquemas terapêuticos variam conforme a idade do paciente, estado geral de saúde e o tipo da tuberculose, com no mínimo seis meses de duração (BRASIL, 2019).

Os esquemas de tratamento são padronizados conforme as recomendações do Ministério da Saúde, possui duas fases: intensiva ou de ataque e a fase de manutenção. A fase intensiva, tem como meta a redução rápida da população bacilar e a eliminação dos bacilos com resistência natural a algum medicamento, diminuindo assim o contágio. A fase de manutenção, tem como finalidade eliminar os bacilos latentes e a diminuir as recidivas da doença (BRASIL, 2019).

No Brasil, o esquema básico para TB, é indicado em casos novos de tuberculose ou retratamento (recidiva e reingresso após abandono que apresentam doença ativa) em adultos e adolescentes (≥ 10 anos de idade) das apresentações pulmonares e extrapulmonares, exceto a forma meningoencefálica e osteoarticular. É composto em doses fixas combinadas, com apresentação tipo 4 fármacos em 1 (RHZE) na fase intensiva, com duração de dois meses; ou 2 em 1 (RH) na fase de manutenção, duração de quatro meses de tratamento (BRASIL, 2019).

Para crianças menores de 10 anos de idade, com casos novos e de retratamento (recidiva e reingresso após abandono que apresentam a doença ativa), exceto a forma meningoencefálica

e osteoarticular; são apresentações individualizadas (comprimidos e/ou suspensão), com três fármacos (RHZ) na fase intensiva por dois meses e dois fármacos (RH) na fase de manutenção, por quatro meses. As doses variam de acordo com as faixas de peso (BRASIL, 2019).

Existem ainda, esquemas especiais, que são preconizados para determinadas populações, onde incluem outros fármacos. Sua utilização, de preferência, deve ser realizada em unidades especializadas (BRASIL, 2019).

Os pacientes já em uso de antiretrovirais e com diagnóstico de TB devem ser tratados para TB, observando as possíveis interações medicamentosas (BRASIL, 2019)

Para a redução das taxas de abandono do tratamento, é necessário conhecer os fatores que elevam o abandono. A adesão ao tratamento da tuberculose multidroga resistente esteve relacionado ao apoio familiar e dos profissionais de saúde, a ter um projeto de vida e a gratuidade do tratamento. Portanto, os serviços de saúde devem compreender as necessidades dos pacientes (FERREIRA *et al.*, 2018).

2.5 ESTRATÉGIAS PARA CONTROLE

A prevenção da tuberculose diz respeito à proteção do indivíduo vulnerável à tuberculose doença. Assim, é voltada para crianças, pessoas infectadas pelo HIV, indivíduos que fazem consumo elevado de álcool, portadores de diabetes e pessoas imunodeprimidas (SANT'ANNA, 2007).

A terapia preventiva da TB ou quimioprofilaxia é fundamentada no uso de medicamentos para prevenir a infecção pelo *M. tuberculosis* em indivíduos expostos, ou prevenir o desenvolvimento da doença nos indivíduos infectados (SANT'ANNA, 2007).

Entre as medidas de prevenção importantes, estão a vacinação de BCG (Bacilo de Calmette Guérin), o tratamento da infecção latente e o controle dos contatos (BRASIL, 2019).

A vacina BCG confere efeito protetor às formas graves da tuberculose em indivíduos não infectados pelo *M. tuberculosis*. No Brasil, ela é constituída de bacilos vivos atenuados, derivados de cepas do *Mycobacterium bovis*, e tem eficácia em média de 75% contra as formas miliar e meníngea da TB, variando conforme a prevalência dos agravos e a resposta de cada pessoa (BRASIL, 2017a). A vacinação usualmente é realizada nos primeiros dias de vida, porém existem as situações especiais que precisam ser avaliadas (BRASIL, 2019).

A investigação dos contatos identifica os casos de tuberculose ativa, iniciando o tratamento e impedindo a transmissão; assim como identifica os casos de tuberculose latente,

prevenindo o desenvolvimento da tuberculose ativa. A avaliação do contato deve ser individualizada, considerando a forma da doença, o ambiente e o tempo de exposição. Deve-se avaliar principalmente os contatos de caso pulmonar ou laríngea, especialmente os confirmados por exames bacteriológicos; se o contato for infectado pelo HIV, este deverá tratar para ILTB, independente do resultado da prova tuberculínica (BRASIL, 2017a).

2.6 INFECÇÃO LATENTE POR TUBERCULOSE (ILTB)

A infecção latente por tuberculose (ILTB) é o estado de resposta imune persistente à estimulação por antígenos do *Mycobacterium tuberculosis*, sem apresentar sinais clínicos da tuberculose (WHO, 2018b). Ou seja, o bacilo está latente, sem replicação e, portanto, o indivíduo não transmite a doença e não tem sintomatologia. Após a infecção a maior parte das pessoas desenvolvem uma imunidade parcial à doença, não adoecendo. Porém, alguns bacilos ficam vivos e impedidos de agir pela reação inflamatória do organismo. Cerca de 5% dos indivíduos não apresentam uma resposta imune capaz de impedir a multiplicação dos bacilos e adoecem logo após a primo-infecção. E outros 5% acabam por adoecer mais tarde, por reativação desses bacilos ou após uma nova fonte de infecção (BRASIL, 2019).

A vigilância epidemiológica considera um caso de ILTB o indivíduo infectado pelo *Mycobacterium tuberculosis*, que tenha realizado a prova tuberculínica ou o teste de liberação de interferon-gama (IGRA - *interferon-Gamma Release Assays*), e que por meio de história clínica-epidemiológica, exames físico e bacteriológicos, achados radiológicos e/ou exames complementares, tenha descartado a TB ativa (BRASIL, 2018a).

2.6.1 DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO LATENTE POR TUBERCULOSE

Para a identificação direta da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* não existe um teste padrão ouro. A maior parte das pessoas infectadas não apresenta sintomas da tuberculose, porém apresenta o risco de desenvolver a doença ativa (WHO, 2018b).

São disponíveis os testes diagnósticos:

a. Teste Tuberculínico (TT)

O teste tuberculínico é realizado para identificar casos de ILTB em adultos e crianças e auxiliar no diagnóstico de TB ativa em crianças (WHO, 2015a).

O teste tuberculínico (TT) ou Prova Tuberculínica (PT) reativa, sozinha, não é diagnóstico de certeza da tuberculose doença, apenas indica a presença de infecção. É usada para medir a resposta imune celular aos antígenos, através da inoculação intradérmica de um derivado proteico do *M. tuberculosis*. A tuberculina utilizada no Brasil é o PPD-RT 23 (*Renset Tuberkulin*) (BRASIL, 2019).

Os profissionais devem ser treinados para aplicação e leitura da prova tuberculínica. A leitura deve ser realizada após 48 a 72 horas após a aplicação, e caso o paciente não vá ao retorno para leitura na data estipulada, pode ser estendido o tempo para 96 horas (WHO, 1955).

Reações falso positivas (indivíduos com teste tuberculínico positivo e sem ILTB) podem ocorrer em pessoas vacinadas com a BCG (Bacilo Calmette-Guérin), principalmente se vacinados ou revacinados após o primeiro ano de vida, ou quando a reação a vacina é maior e mais duradoura, e também quando os indivíduos são infectados por outras micobactérias. O efeito da BCG sobre o TT é minimizado quando a vacinação tiver ocorrido há 10 anos ou mais, ou seja, em adolescentes e adultos não revacinados, o TT positivo pode ser considerado como ILTB. A correta interpretação do teste é importante para as decisões das indicações do tratamento da ILTB (BRASIL, 2019).

Quanto ao resultado da PT, se for inferior a 5 mm, é recomendado fazer o teste anualmente, e deve-se também realizar o teste após a reconstituição imunológica com o uso da terapia antirretroviral (TARV) (BRASIL, 2018b).

As recomendações da Organização Mundial da Saúde para testar a ILTB é a realização do teste cutâneo de tuberculina (já descrito anteriormente) ou o IGRA, porém, estes dois testes não são requisitos para iniciar o tratamento de prevenção da ILTB em PVHIV ou contatos domiciliares menores de 5 anos (WHO, 2018b).

b. IGRA (Interferon Gama Release Assay)

Tem sido desenvolvido como potenciais substitutos para o teste tuberculínico. Realizam a medida dos níveis *in vitro* do interferon-gama, sendo este produzido pelas células T, que tenham sido estimuladas por antígenos de TB, ou seja, sensibilizadas com antígenos específicos do *M. tuberculosis*. Este teste possui algumas vantagens em relação ao teste tuberculínico, pois são mais sensíveis e específicos para detecção da ILTB. Além de serem de fácil padronização e implementação em laboratórios, não expõem o paciente diretamente ao antígeno, também permitem testes de controles positivos e negativos e o resultado está disponível em 24 horas (MACHADO *et al.*, 2014).

2.6.2 TRATAMENTO DA ILTB

A tuberculose a principal causa de óbito em PVHIV, esta deve ser pesquisada em todas as consultas; questionando a presença de tosse, febre, emagrecimento e/ou sudorese noturna; se o indivíduo apresentar qualquer um destes sintomas pode indicar TB ativa e requer investigação. A infecção pelo HIV eleva o risco de desenvolvimento de TB ativa em indivíduos com TB latente, assim é um importante fator de risco para tuberculose (BRASIL, 2018b).

Uma importante estratégia para a prevenção de novos casos de tuberculose ativa, é tratar a ILTB. Espera-se que o tratamento preventivo reduza a taxa de incidência da TB e colabore para o alcance das metas da estratégia pelo fim da tuberculose no Brasil (BRASIL, 2019).

O tratamento da ILTB contribui para a prevenção do adoecimento em populações com maior de desenvolver a TB, como: contatos de pacientes com TB pulmonar bacilífera, pessoas com o vírus HIV e outras situações que tenham comprometimento da resposta imune (BRASIL, 2019).

A indicação para o tratamento da ILTB é baseada em alguns fatores, como: resultado da PT ou do IGRA, idade, probabilidade de ILTB e risco de desenvolver TB ativa (BRASIL, 2018a).

A recomendação existente da OMS, para países com alta e baixa incidência da TB, é a monoterapia com isoniazida durante 6 meses para tratamento da ILTB em adultos e crianças (WHO, 2018b).

No Brasil, atualmente, são recomendados dois esquemas terapêuticos para o tratamento da ILTB: com isoniazida (H) ou com rifampicina (R) (BRASIL, 2018a).

O esquema com isoniazida, deve ser preferencial para tratamento da ILTB (BRASIL, 2018b). A dose recomendada para adultos e adolescentes (>10 anos de idade) é de 5 a 10 mg/kg de peso, até a dose máxima de 300 mg/dia. Em crianças (<10 anos de idade) a dose de 10 mg/kg/dia de peso, até 300 mg/dia. No total de 180 doses, tomadas de seis a nove meses, ou 270 doses, tomadas de nove a doze meses (BRASIL, 2018a).

No esquema com rifampicina, é preferencial em pessoas com mais de 50 anos de idade, crianças menores de 10 anos, hepatopatas e contatos de pacientes monorresistentes ou intolerantes à isoniazida (BRASIL, 2018a). A rifampicina é contraindicada nas PVHIV quando estão em uso de inibidores de protease e dolutegravir (WHO, 2018b). A dose recomendada é de 10 mg/kg/dia de peso, até a dose máxima de 600 mg/dia. No total de 120 doses, tomadas de quatro a seis meses (BRASIL, 2018a).

Muitos estudos avaliam a relação da infecção pelo HIV com a tuberculose, de acordo com Magno *et al.* (2017) o risco de desenvolvimento da TB nestes pacientes aumenta em 20%, podendo ocorrer tanto por reativação de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*, como por reinfeção.

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos de 2017, propõe que sejam tratadas para ILTB, todas as PVHIV com contagem de linfócitos T-CD4+ menor ou igual a 350 células/mm³, mesmo na indisponibilidade de prova tuberculínica; desde que seja descartada a tuberculose ativa, e que também seja excluído indivíduos que tenham recebido o tratamento adequado para tuberculose ou que já tenham recebido o tratamento adequado para ILTB anteriormente (BRASIL, 2018c).

PVHIV devem ser tratados para ILTB, com contagem de LT-CD4+ >350 células/mm³, nas seguintes situações: assintomáticos para TB (excluída TB ativa) com radiografia de tórax normal e PT ≥ 5 mm; ou independente do resultado da PT, em contatos intradomiciliares ou institucionais com pacientes confirmação laboratorial; ou pacientes que não tenham sido submetidos a tratamento ou tratamento da TB latente com PT <5mm, com registro anterior de PT ≥ 5 mm. Também para assintomáticos, excluída TB ativa com radiografia de tórax com cicatriz radiológica de TB, sem tratamento prévio de ILTB. E na indisponibilidade de PT, excluída TB ativa, para aqueles em locais com alta carga da doença, pacientes sem TARV ou em TARV com falha virológica (BRASIL, 2018c).

Para gestantes com HIV e contagem de linfócitos T-CD4+ \leq a 350 células/mm³, é recomendado adiar o tratamento da ILTB para o segundo trimestre da gestação. Para crianças maiores de dez anos vivendo com HIV e com contagem de linfócitos T-CD4+ \leq a 350 células/mm³, orienta-se a realização do tratamento de ILTB independentemente da prova tuberculínica (BRASIL, 2018c).

O controle e as condições básicas para o êxito no tratamento são baseados no acompanhamento da evolução da doença e na utilização correta dos medicamentos, conforme a adesão do paciente, o seu conhecimento sobre a doença, duração e a regularidade no uso dos medicamentos (SILVA JUNIOR, 2004).

Assim, a adesão e a conclusão do tratamento, com intervenções voltadas às necessidades dos grupos de risco e ao contexto local, são determinantes importantes para garantir o benefício clínico do indivíduo e sucesso do programa de tratamento (WHO,2018b).

2.7 CASCATA DO CUIDADO CONTÍNUO

O conceito de cascata do cuidado contínuo é descrito na literatura internacional como a utilização de modelagens matemáticas inicialmente aplicadas a programas de controle da tuberculose, com o objetivo de mostrar a cadeia de eventos que levam o acesso à saúde, expondo a dimensão dos serviços de saúde e desassociando o diagnóstico do tratamento. E no caso de PVHIV, o termo cascata do cuidado contínuo se refere à sequência de degraus que estes precisam transpor desde a infecção até a supressão viral, o objetivo final do cuidado (BRASIL, 2017b).

Em outras palavras, a cascata de cuidados é descrita como uma estrutura de monitoramento, que através de indicadores (divididos em cinco áreas), tem o objetivo de verificar o número de pessoas diagnosticadas (testagem para HIV), indivíduos vinculados aos cuidados (ligação ao sistema de saúde), tratamento (TARV), adesão e retenção nos cuidados e supressão da carga viral; baseados no número de PVHIV no ano relatado. Os indicadores mostram como está o tratamento contínuo do HIV, desde o teste diagnóstico até a terapia antirretroviral ao longo da vida do indivíduo (PAHO, 2014).

A cascata do cuidado contínuo do HIV é geralmente representada por um gráfico de barras com todas as etapas do cuidado contínuo, indicando o número de indivíduos inseridos nos serviços às PVHIV. À medida que ocorre a perda de indivíduos, é observada que cada etapa da cascata seja menor que na etapa anterior, usualmente chamadas de *leakages* (significa “vazamento” em inglês). A mensuração desses permitem a análise das perdas na cascata do cuidado, que podem ser diferenciadas regionalmente, permitindo realizar um diagnóstico situacional da epidemia de HIV/Aids naquele território; subsidiando gestores tanto na readequação quanto na estruturação de serviços, investimentos e ações voltadas a prevenção, ao diagnóstico, tratamento e adesão (BRASIL, 2017b).

Baseados nesse instrumento, em 2014, foram pactuadas metas globais para 2020, que visam diagnosticar 90% de todas as PVHIV, fornecer tratamento para 90% das pessoas diagnosticadas e alcançar supressão viral em 90% das pessoas em tratamento, sendo utilizada a cascata como estratégia para o alcance das metas (UNAIDS, 2014).

Assim, a cascata gera informações estratégicas para apoiar a expansão e a sustentabilidade da terapia antirretroviral, identificando as falhas na eficácia e no impacto das políticas nacionais de diagnóstico, cuidados e tratamento do HIV, garantindo informações estratégicas do tratamento antirretroviral (PAHO, 2014).

Os serviços do setor de saúde abrangem intervenções de prevenção, tratamento e assistência; e o termo “cascata” evidencia que os serviços devem ser interligados para alcançar os impactos desejados, garantindo que os programas nacionais de TB e os programas nacionais de controle do HIV/Aids trabalhem em conjunto. Compreender a cascata de serviços para coinfeção TB/HIV ajuda a identificar melhorias na prestação de serviços e diminuir as perdas de acompanhamento (WHO, 2015b).

2.7.1 MANEJO DA CASCATA DO CUIDADO NA ILTB

As orientações para o manejo da ILTB são propostas de acordo com a cascata de cuidados para fortalecer o tratamento preventivo da ILTB, segundo Fox *et al.* (2021) são as seguintes etapas:

Etapa 1- identificar os pacientes com TB, sua família e outros contatos próximos;

Etapa 2- testar para ILTB, identificar os contatos que estão infectados;

Etapa 3- excluir casos de TB ativa, triar sintomas e fazer raio-x de tórax; crianças menores de 5 anos de idade e pessoas infectadas com HIV podem não precisar de uma radiografia de tórax, se forem assintomáticas;

Etapa 4- prescrição de tratamento, com regime de baseado em fatores individuais do paciente, deve-se convencer os pacientes da importância do tratamento preventivo;

Etapa 5- aceitação do tratamento: é essencial a educação do paciente e lembrá-lo de uma consulta ou ligar para lembrar, também é útil;

Etapa 6- Conclusão do tratamento: considerar regimes com taxas de conclusão de tratamento maiores, como a rifampicina; adotar estratégias de apoio a adesão para melhorar a conclusão do tratamento, como lembretes e educação do paciente.

A Organização Mundial da Saúde (WHO, 2018b), demonstrou as etapas do manejo organizadas da seguinte forma:

- a. identificar pessoas em risco para teste e tratamento de ILTB (adultos, adolescentes, crianças e bebês portadores do vírus HIV, contatos domiciliares soronegativos, e outros grupos HIV negativos em risco);
- b. Descartar a tuberculose ativa;
- c. Testar para ILTB;
- d. Tratar para ILTB;
- e. Tratamento preventivo para contatos de pacientes com TB multirresistente

Relatou considerações adicionais importantes, como:

- Monitoramento de eventos adversos: através de consultas mensais, orientações quanto o processo da doença e justificativa para o tratamento, enfatizando a importância da conclusão,
- Adesão e conclusão do tratamento preventivo: com intervenções adaptadas as necessidades específicas e ao contexto local;
- Gestão programática, monitoramento e avaliação: deve haver um plano nacional para a gestão programática da ILTB, priorizando os grupos de alto risco com base na epidemiologia local e no sistema de saúde. Além de incluir sistemas de monitoramento e avaliação de todo o processo.

Para a OMS (WHO, 2018b), a primeira etapa enfatiza os grupos de risco: adultos ou crianças portadoras do vírus HIV, contatos adultos e crianças HIV negativos e outros grupos de risco negativos para HIV); e inclui, além das etapas já citadas por Fox et al. (2021), a monitorização e avaliação de todo o processo.

Segundo Fox et al. (2021), os esforços para expandir o tratamento preventivo da ILTB devem, por meio dessa cascata, reconhecer e abordar os fatores que o impedem.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a cascata do cuidado contínuo da tuberculose latente entre pessoas vivendo com HIV em serviço de referência.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Verificar a realização do teste tuberculínico em pessoas vivendo com HIV, a taxa de não retorno para leitura e a positividade;
- b) Verificar a frequência de indicações de tratamento;
- c) Identificar fatores associados aos desfechos do tratamento (completude, abandono e interrupção por eventos adversos) da tuberculose latente em pessoas vivendo com HIV.

4. METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de uma pesquisa quantitativa, transversal, analítica, com base em dados secundários do ambulatório do Hospital-Dia Professora Esterina Corsini, localizado no complexo da Unidade de Doenças Infecciosas e Parasitárias (UNIDIP) do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HUMAP-EBSERH), em Campo Grande – MS.

A cascata do cuidado contínuo da ILTB foi avaliada em pacientes cadastrados no SICLOM (Sistema de controle logístico de medicamentos) no ano de 2019, que tinham o diagnóstico de HIV e que faziam o acompanhamento no serviço de referência para TB/HIV; se eles foram submetidos ao teste tuberculínico ou a investigação da ILTB no período de janeiro de 2011 a julho de 2020, quantos foram tratados e os desfechos do tratamento.

4.2 POPULAÇÃO

Pessoas vivendo com HIV cadastradas e acompanhadas no serviço de referência, considerando os pacientes cadastrados no SICLOM no ano de 2019.

O número de pacientes cadastrados no SICLOM é variável a cada ano e não foi possível obter a variação ano a ano por limites operacionais do serviço. Como o estudo encerrava sua avaliação em 2020, optamos por utilizar os dados fixos de 2019.

4.3 CRITÉRIOS

Foram incluídos na pesquisa os pacientes com HIV cadastrados no Sistema de controle logístico de medicamentos (SICLOM) do Hospital Dia Profa. Esterina Corsini, no ano de 2019.

Para análise dos pacientes que iniciaram o tratamento, foram excluídos aqueles com ausência de registros nos prontuários e aqueles que não finalizaram o tratamento para tuberculose latente até julho de 2020.

4.4 COLETA DE DADOS

As variáveis de interesse foram provenientes dos livros de registros de testagem com resultados de aplicação e leitura de teste tuberculínico do Hospital Dia Profa. Esterina Corsini, do livro de dispensação de medicamentos da Farmácia do Hospital Dia, do SICLOM para o gerenciamento do uso de antirretrovirais (TARV), das fichas de notificação do Núcleo de Vigilância Hospitalar para identificar os pacientes notificados para ILTB, de prontuários clínicos, físicos ou eletrônicos, do Sistema Laudo (para histórico terapêutico e dados de controle de CD4/CD8 e carga viral), do Sistema de Informações Laboratoriais).

O número de consultas médicas e a assiduidade a elas, foi verificado para analisar se tinham relação com a completude do tratamento. Foi considerado assíduo o indivíduo com menos de 40% de faltas às consultas de acompanhamento agendadas.

Considerou-se como diagnóstico oportuno o diagnóstico do HIV concomitante ou em no máximo 6 meses antes do diagnóstico de ILTB. Uso de TARV regular, foi considerado quando retirou as medicações regularmente em todos os meses, ou irregular quando ocorreu a interrupção da terapia por algum momento, com falhas na retirada da medicação ou por relatos de irregularidades nos prontuários.

Todos os dados coletados foram registrados no APÊNDICE A.

4.5 ORGANIZAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS

Foram utilizadas as etapas adaptadas conforme Fox et al. (2021) e a Organização Mundial da Saúde (2018b):

Etapa 1: identificar quem seria submetido a uma investigação de ILTB;

Etapa 2: testar para ILTB;

Etapa 3: excluir a TB ativa;

Etapa 4: tratar para ILTB;

Etapa 5: adesão do tratamento

Etapa 6: conclusão do tratamento

Complementando com dados adicionais de monitoramento de eventos adversos, intervenções adaptadas ao contexto e as necessidades locais, e avaliação de todo o processo.

Foi considerado como de caso de ILTB ter teste tuberculínico positivo ($\geq 5\text{mm}$) ou IGRA positivo e $\text{LT-CD4}^+ \geq 350$ células/ mm^3 , e/ ou contagem de $\text{LT-CD4}^+ \leq 350$

células/mm³ independente do TT ou IGRA (de acordo com a nova recomendação brasileira para tratar ILTB em PVHIV, em 2018; associados a avaliação de exclusão da TB ativa por exames de imagem e/ ou exames laboratoriais. Para os pacientes com TT negativo, foi considerado ILTB quando o IGRA foi positivo, e/ou o paciente era contato de ativa e tinha radiografia de tórax normal, e/ou com radiografia de tórax normal com cicatriz radiológica de TB, sem tratamento anterior para TB, com exclusão da TB ativa.

Não avaliamos os pacientes que poderiam ter o diagnóstico para ILTB somente pela contagem de LTCD4, independente do TT ou IGRA.

O programa *Microsoft Excel* foi utilizado para organização de planilhas e tabulação de frequência de registros.

A comparação entre pacientes com diferentes desfechos do tratamento (completude, abandono e interrupção por eventos adversos), em relação às variáveis quantitativas avaliadas (idade, consultas realizadas, faltas às consultas e percentual de faltas), foi realizada pelo teste t-student. Já a avaliação da associação entre o desfecho do tratamento e as variáveis categóricas avaliadas, foi realizada pelo teste do qui-quadrado. A análise estatística foi realizada por meio do programa estatístico SPSS, versão 24.0 (software Statistical Package for Social Science), considerando um nível de significância de 5%.

5 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi aprovada no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul sob parecer 3.227033 em 27 de março de 2019 (ANEXO I).

6. RESULTADOS

Seguiremos a sequência das etapas da cascata do cuidado adaptada conforme Fox et al. (2021) e a Organização Mundial da Saúde (2018b).

Entre os **identificados a investigação de ILTB, etapa 1** da cascata do cuidado, foram identificados 1966 pacientes com HIV, cadastrados no SICLOM do Hospital Dia Profa. Esterina Corsini no ano de 2019.

Entre os **testados, etapa 2**, de janeiro de 2011 a julho de 2020, nove anos e meio, a frequência de realização do teste tuberculínico entre as PVHIV, foi de 42,82% (842/1966), considerando uma testagem em algum momento do acompanhamento clínico. Dentre estes, 11,52% (97/842) não retornaram para verificar o resultado.

A taxa de positividade do TT foi de 9,26% (78/842), de todos os testes realizados (n=842), e de 10,46% (78/745), excluindo aqueles que não retornaram para leitura do teste (n=745). Tinham diagnóstico de ILTB pelo resultado positivo do TT 8,31% (70/842).

Iniciaram o tratamento de ILTB 62,85% (44/70) dos pacientes com TT positivo, 0,89% (6/667) eram ILTB apesar do TT negativo (entre eles: contato de TB ativa, IGRA positivo e TCD4 <350) e 0,17% (2/1124) eram identificados como ILTB, sem testagem laboratorial (com TCD4<350).

Na Figura 1, observamos as etapas da cascata do cuidado relativas à testagem e tratamento.

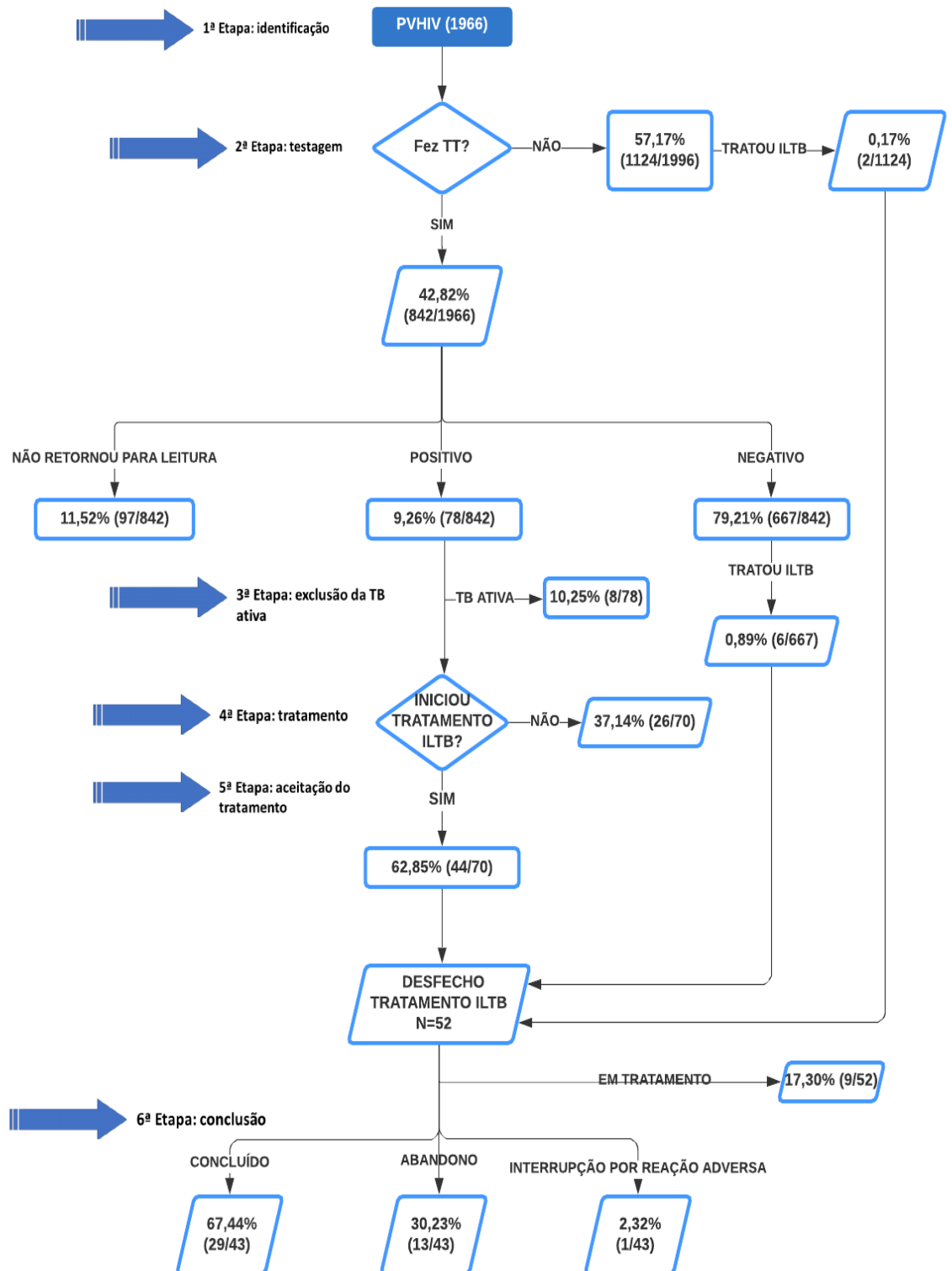


Figura 1. Etapas de identificação da cascata do cuidado da tuberculose latente em pessoas vivendo com HIV, segundo a realização do teste tuberculínico, no ambulatório de tuberculose/HIV, 2011 a 2020, Campo Grande/MS.

Dos pacientes que iniciaram acompanhamento do HIV, ou seja, recém diagnosticados ou que iniciaram acompanhamento no serviço em 2019 (n=154), 46,75% (72/154) fizeram a prova tuberculínica. Aqueles que já faziam acompanhamento do HIV no serviço, em 2019, (n=1812), 12,03% (218/1812) fizeram o teste tuberculínico. Isso nos mostra que os pacientes que iniciam o acompanhamento do HIV testam 3,9 vezes mais do que aqueles que já estão acompanhamento.

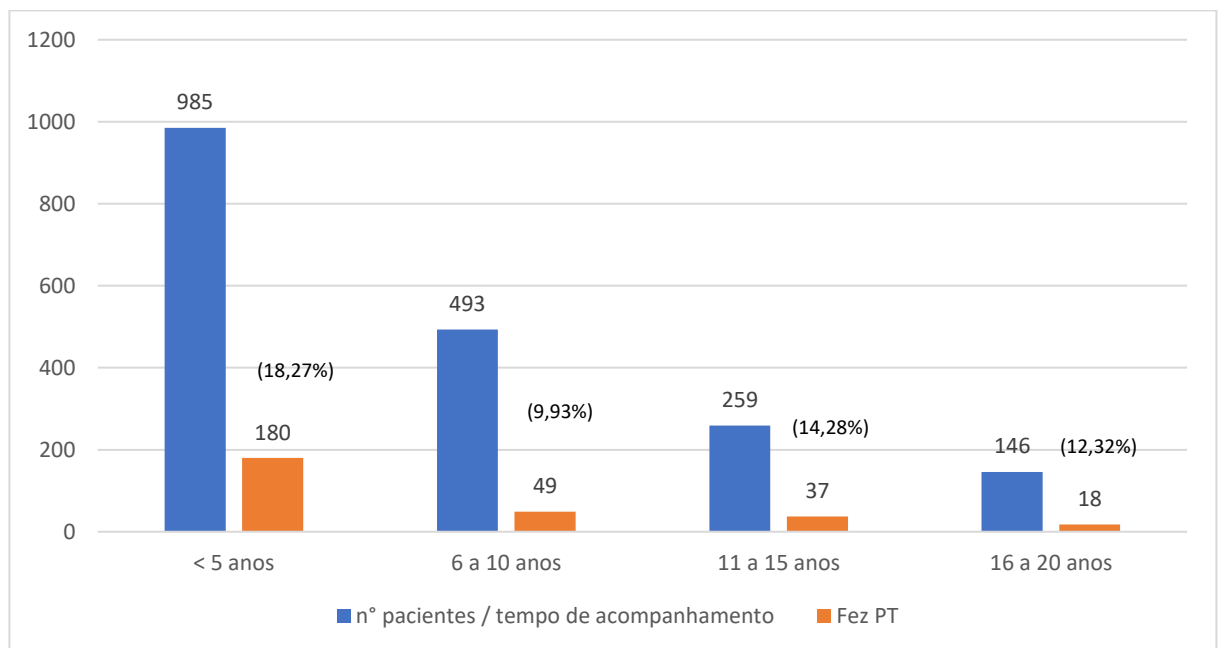


Figura 2. Frequência de realização da prova tuberculínica por tempo de acompanhamento em pacientes com HIV, no ambulatório de tuberculose/HIV, realizados em 2019, Campo Grande/MS.

Quanto ao tempo de acompanhamento no serviço, entre os que tinham ≤ 5 anos de acompanhamento na atenção especializada, 18,27% (180/985) fizeram o TT, 9,93% (49/493) tinham entre 6 a 10 anos de acompanhamento, 14,28% (37/259) de 11 a 15 anos e 12,32% (18/146) de 16 a 20 anos, como observado na Figura 2.

Houve uma associação significativa entre o tempo de tratamento e ter ou não realizado o teste em 2019 (teste do qui-quadrado, $p < 0,001$), sendo que o percentual com menos de 5 anos de acompanhamento que fizeram o teste foi maior que o percentual daqueles pacientes com 6 a 10 anos que também fizeram o teste em 2019 (teste qui-quadrado com correção de bonferroni, $p < 0,005$). Não houve diferença entre os demais grupos de acordo com o tempo de acompanhamento ($p > 0,005$).

Entre os casos da 3 etapa, que tiveram exclusão da TB ativa:

Todos os pacientes que iniciaram tratamento tiveram raio-x de tórax realizados.

Identificamos que, entre aqueles com teste tuberculínico positivo, 10,25% (8/78) foram diagnosticados com TB ativa.

Quanto aos indivíduos que foram prescrito tratamento, 4ª etapa:

O número de pessoas tratadas foi 2,6% (52/1966) pacientes, que incluíram testes positivos, negativos ou por outros critérios.

Em 2018, a partir da recomendação brasileira para início de tratamento em todas as PVHIV com TCD4 <350 células/mm³, as indicações de tratamento foram 89,65% (26/29) dos casos, foi utilizado uma evidência laboratorial (testes tuberculínicos/e ou IGRA) para indicar tratamento. O tratamento foi instituído em 6,89% (2/29), quando foi utilizado exclusivamente a contagem de TCD4 <350 células/mm³, e 3,44% (1/29) com TCD4 <350 células/mm³, TT negativo e contato de TB ativa. Totalizando 10,34% (3/29) tratamentos seguindo as novas recomendações. Todos os tratamentos foram com isoniazida.

Destes 52 pacientes que foram diagnosticados e iniciado tratamento para ILTB, 44,23% (23/52) foram entre 2011 e 2017 (cinco anos), e 55,76% (29/52) pacientes de 2018 a julho de 2020 (dois anos). Para as análises do desfecho do tratamento, excluímos nove pacientes que no período do estudo ainda estavam em tratamento, pois não foi possível analisar o desfecho do tratamento, restando 43 pacientes para a análise.

Quanto aceitação do tratamento, 5ª etapa:

Dos pacientes elegíveis para tratamento com resultado positivo do TT, não iniciaram o tratamento 37,14% (26/70), pois o resultado do TT não foi visto pelo médico em 26,92% (7/26), o paciente não retornou para as consultas em 42,3% (11/26) dos casos; nestes dois grupos de pacientes não houve a prescrição do tratamento.

Em 19,23% (5/26) foi diagnosticado ILTB pelo prescritor, porém o tratamento não foi iniciado devido ao quadro clínico do paciente e foi justificado que seria iniciado assim que possível.

Em 11,53% (3/26) o resultado do TT foi visto pelo médico, porém não houve justificativas relatadas da não prescrição de tratamento para ILTB (este dado será discutido na etapa 4).

Casos de conclusão do tratamento, 6ª etapa e dados adicionais:

Com relação ao desfecho do tratamento para ILTB, 67,44% (29/43) dos pacientes completaram o tratamento, 30,23% (13/43) abandonaram, 2,32% (1/43) o tratamento foi

suspensão por reação adversa, enquanto do total 17,30% (9/52) ainda estavam em tratamento, não sendo possível avaliar o desfecho.

Na Tabela 1, estão apresentados a análise da associação entre as variáveis epidemiológicas e o desfecho do tratamento de ILTB.

A idade variou entre 17 e 69 anos, sendo a idade média de $41,51 \pm 1,74$ anos (média \pm erro padrão da média). O sexo masculino representou 69,8% (30/43), e a raça branca 69,8% (30/43).

Quanto à escolaridade, 44,2% (19/43) dos pacientes tinham mais de 9 anos de estudo e 39,5% (17/43) tinham ocupação. Nestas últimas duas variáveis, para um percentual relativamente alto de pacientes esta informação não estava disponível (16,3% - (07/43) e 39,5% - (17/43), respectivamente). Eram etilistas 11,6% (5/43), tabagistas 30,2% (13/43) e usuários de drogas 11,6% (5/43), com 4,7% (2/43) relatando passagem pelo sistema prisional.

Os fatores associados ao tratamento de ILTB, não apresentaram diferença estatística em relação a idade, sexo, cor, escolaridade, ocupação, etilismo e tabagismo.

Houve diferença estatística ($p=0,016$), entre usuários de drogas que abandonaram ou suspenderam o tratamento.

Tabela 1. Variáveis epidemiológicas e o desfecho do tratamento de ILTB, em pacientes com HIV/Aids, 2011 a 2020, Campo Grande/MS (n=43)

Variável	Desfecho em relação ao tratamento		Valor de p	Total
	Concluído (n=29)	Abandono ou suspenso por reação (n=14)		
Idade (17 a 69 anos)	40,14±1,80	44,36±3,83	0,261	41,51±1,74
Faixa etária (anos)				
17 a 35	66,7 (8)	33,3 (4)		27,9 (12)
36 a 49	76,2 (16)	23,8 (5)	0,346	48,8 (21)
50 ou mais	50,0 (5)	50,0 (5)		23,3 (10)
Gênero				
Masculino	66,7 (20)	33,3 (10)	0,869	69,8 (30)
Feminino	69,2 (9)	30,8 (4)		30,2 (13)
Cor				
Branco	66,7 (20)	33,3 (10)	0,869	69,8 (30)
Não branco	69,2 (9)	30,8 (4)		30,2 (13)
Escolaridade (anos)				
Até 9	64,7 (11)	35,3 (6)	0,923	39,5 (17)
Mais de 9	63,2 (12)	36,8 (7)		44,2 (19)
Sem informação	6	1		16,3 (7)
Ocupação				
Sim	64,7 (11)	35,3 (6)	0,920	39,5 (17)
Não	66,7 (6)	33,3 (3)		20,9 (9)
Sem informação	12	5		39,5 (17)
Etilismo				
Sim	40,0 (2)	60,0 (3)	0,164	11,6 (5)
Não	71,1 (27)	28,9 (11)		88,4 (38)
Tabagismo				
Sim	69,2 (9)	30,8 (4)	0,869	30,2 (13)
Não	66,7 (20)	33,3 (10)		69,8 (30)
Uso de drogas				
Sim	20,0 (1)	80,0 (4)	0,016	11,6 (5)
Não	73,7 (28)	26,3 (10)		88,4 (38)
Passagem pelo sistema prisional				
Sim	100,0 (2)	0,0 (0)	-	4,7 (2)
Não	100,0 (1)	0,0 (0)		2,3 (1)
Sem informação	26	14		93,0 (40)

Os resultados estão apresentados em média±erro padrão da média ou em frequência relativa (frequência absoluta). Valor de p no teste t-student (idade) ou no teste do qui-quadrado.

Na Tabela 2, estão caracterizados a relação entre as variáveis clínicas e o desfecho do tratamento de ILTB.

Foi verificado o número de faltas às consultas médicas para analisar a completude do tratamento. O número médio de consultas de acompanhamento do HIV, dos pacientes submetidos ao tratamento de ILTB, foi de $23,58 \pm 2,38$ consultas, sendo o número médio de faltas a estas consultas de $6,07 \pm 0,55$ faltas. O percentual médio de faltas por paciente foi de $27,63 \pm 2,10\%$, enquanto que 81,4% (35/43) dos pacientes foram considerados assíduos ao tratamento, com menos de 40% de faltas às consultas. Quatro pacientes (9,3%) tinham recebido tratamento prévio para ILTB, e devido abandono, foi reiniciado.

Nenhuma das variáveis categóricas (doença crônica, uso de TARV ou diagnóstico oportuno, reações adversas, resultado da prova tuberculínica, realização do teste IGRA, assiduidade e tratamento prévio para ILTB) se mostrou associada ao desfecho do tratamento.

Também não houve diferença entre pacientes que concluíram o tratamento e aqueles que abandonaram o tratamento ou o suspenderam por reação adversa, em relação às variáveis número de consultas, número de faltas e percentual de faltas (teste t-student, valor de p variando entre 0,509 e 0,931).

Tabela 2. Variáveis clínicas e o desfecho do tratamento de ILTB, em pacientes com HIV/Aids, 2011 a 2020, Campo Grande/MS (n=43).

Variável	Desfecho em relação ao tratamento		Valor de p	Total
	Concluído (n=29)	Abandono ou suspenso por reação (n=14)		
Doença crônica				
Sim	50,0 (6)	50,0 (6)	0,129	27,9 (12)
Não	74,2 (23)	25,8 (8)		72,1 (31)
Uso de TARV				
Diagnóstico Oportuno	68,8 (11)	31,3 (5)	0,990	37,2 (16)
TARV regular	66,7 (16)	33,3 (8)		55,8 (24)
TARV irregular	66,7 (2)	33,3 (1)		7,0 (3)
Reações adversas				
Sim	60,0 (3)	40,0 (2)	0,706	11,6 (5)
Não	68,4 (26)	31,6 (12)		88,4 (38)
Resultado da prova tuberculínica				
Positiva	70,0 (28)	30,0 (12)	0,291	93,0 (40)
Negativa	50,0 (1)	50,0 (1)		4,7 (2)
Não realizou	0,0 (0)	100,0 (1)		2,3 (1)
Fez teste IGRA				
Sim	50,0 (1)	50,0 (1)	0,590	4,7 (2)
Não	68,3 (28)	31,7 (13)		95,3 (41)
Consultas (n)	24,69±3,17	21,29±3,28	0,509	23,58±2,38
Faltas (n)	6,10±0,68	6,00±0,96	0,931	6,07±0,55
Faltas (%)	27,08±2,72	28,76±3,24	0,711	27,63±2,10
Assiduidade (<40%)				
Sim	68,6 (24)	31,4 (11)	0,741	81,4 (35)
Não	62,5 (5)	37,5 (3)		18,6 (8)
Tratamento prévio para ILTB				
Sim	75,0 (3)	25,0 (1)	0,735	9,3 (4)
Não	66,7 (26)	33,3 (13)		90,7 (39)

Os resultados estão apresentados em média±erro padrão da média ou em frequência relativa (frequência absoluta). Valor de p no teste t-student (consultas, nº de faltas e % de faltas) ou no teste do qui-quadrado.

7. DISCUSSÃO

A cascata do cuidado para o manejo da ILTB propõe que em etapas, os serviços de atendimento a pessoas vivendo com HIV/Aids, estejam organizados para identificar pessoas em risco, para excluir casos de TB ativa, testar para ILTB, tratar adequadamente, acompanhar eventos adversos, avaliar a adesão e a conclusão do tratamento, bem como o monitoramento e avaliação do processo (WHO, 2018b).

Em 2010 no Brasil, em torno de 1,68% (7.972/474.331) dos casos foi testado e 0,6% do esperado foi efetivamente tratado, dados estimados por Oliveira *et.al.* (2011).

A implantação do sistema de vigilância do Ministério da Saúde em 2018, através da notificação de ILTB, pretende unificar as informações e superar a fragmentação nos registros, o que poderá no futuro reduzir a queda pré-tratamento, que segundo Fox *et al.* (2021) são múltiplas e devem analisar as especificidades para cada contexto local.

No serviço avaliado as informações foram levantadas de forma manual, bem como, os livros-registros utilizados para análise dos dados de testagem e tratamento eram passíveis de erro de leitura, por serem escritos manualmente por diversos profissionais, além de ser fragmentado em diferentes locais (farmácia, posto de enfermagem e nos prontuários médicos) não havia uma padronização do registro e dados disponíveis para cruzamento das informações com outras fontes, dificultando a análise dos dados.

No serviço estudado todas as etapas estão presentes e são organizadas. Seguimos a discussão optando por discorrer as etapas conforme Fox *et al.* (2021).

1ª etapa da cascata - Identificação dos casos:

Dentre as ações prioritárias destinadas às PVHIV está garantir a realização da prova tuberculínica anualmente e o acesso oportuno ao tratamento da ILTB, sendo triadas para tuberculose em todas as consultas de acompanhamento (BRASIL, 2018b).

Apesar de estar indicado para todas as PVHIV, apenas 42,82% (842/1966) dos pacientes identificados no estudo fizeram o teste tuberculínico. Taxas no Brasil foram encontradas por Golub *et al.* 2007, em clínicas públicas para HIV de 49,8% e por Picone *et al.*, 2020, onde 56,9% das PVHIV realizaram o TT em serviço de referência de um hospital público.

Os nossos resultados coincidem com os dados da literatura, onde as maiores perdas ocorrem antes do início do tratamento, ainda nas etapas iniciais de identificação de contato, teste inicial para ILTB e avaliação médica (Alsdurf *et al.*, 2016).

Os dados empíricos indicam que parte dos testes tuberculínicos são solicitados para diagnóstico diferencial de outras formas de tuberculose (BAAR negativo, por exemplo ou formas extrapulmonares) e não para diagnóstico da infecção latente.

2ª etapa da cascata - Testagem:

Dos 842 pacientes que fizeram o TT, 88,47% (745/842) retornou para leitura pelo menos uma vez, resultado abaixo dos achados de Alsdurf *et al.*, 2016, onde 94% retornaram para leitura; concluindo em seu estudo, que intervenções específicas devem ser realizadas visando reduzir o abandono antes do início do tratamento. Perda de seguimento semelhante ao nosso estudo (11,52% - 97/842) foi relatado por Picone *et al.*, 2020 de 11,7% e 14,5% descrito por Monteiro *et al.*, 2015.

Não retornar para leitura do teste pode estar relacionado a falta de conhecimento sobre a importância do TT e /ou a não adesão às recomendações dos profissionais da saúde dirigidas aos pacientes. Barreiras como tempo e recurso para o retorno de leitura do teste após 72 horas, dificuldades de falta de registro da equipe de saúde no livro de registro e no prontuário, falta de esclarecimentos sobre o teste ou a ausência de busca ativa desses pacientes são fatores descritos na literatura para as perdas nessa etapa (FOX *et al.*, 2021; MONTEIRO *et al.*, 2015).

Na população de PVHIV do serviço, identificamos 78 TT positivos. A taxa de positividade de testes tuberculínicos de 9,26%, foi a esperada em serviços de acompanhamento de PVHIV, que variam de 8,5% a 20% (Oliveira *et al.*, 2010 Souza *et al.*, 2006, Siqueira, 2012, Picone *et al.*, 2020,).

São atribuídos à baixa positividade em relação à população geral: a variabilidade na técnica de aplicação da tuberculínica e leitura do teste, a diferenças não específicas na resposta biológica à tuberculina (anergia) e também a exposição prévia ao BCG (DOSHI *et al.*, 2012).

Em nosso estudo os pacientes que iniciam o acompanhamento do HIV testam 3,9 vezes mais do que aqueles que já estão acompanhamento. Thindwa *et al.* (2018), sugere que os programas de HIV devem se concentrar no apoio aos pacientes recém-diagnosticados com HIV, pois é o período de maior risco para perda de seguimento em serviços de saúde.

A não realização do teste tuberculínico anual dos pacientes HIV positivos com maior tempo de acompanhamento foi observada. Embora, segundo a revisão sistemática de Alsdurf *et al.* (2016) seja a população (de pacientes imunocomprometidos, incluindo PVHIV) a que mais completa a etapa de triagem, com indicação de realização do TT e que recebe o resultado, comparados a população geral, segundo uma revisão sistemática de Alsdurf *et al.* (2016).

Estratégias como a organização do serviço para realização do teste tuberculínico no dia de coleta de amostras para carga viral e contagem de células CD4 e CD8, é descrita como bem-sucedida por Oliveira *et al.* (2010), para redução de barreira de acesso a testagem.

Em virtude dessas barreiras e das dificuldades de distribuição de PPD, o Brasil aderiu a recomendações do tratamento da ILTB em PVHIV independentemente de diagnóstico laboratorial, o que significa que mesmo na ausência de TT, após excluída a TB ativa pode ser indicado tratamento preventivo (WHO, 2011b).

Não avaliamos as causas da não realização do teste tuberculínico, além do mais os dados podem ter sido prejudicados pela falta de PPD no final do ano de 2017 e início de 2018. Notamos que houve um aumento expressivo nos pacientes testados no ano de 2019, isso ocorreu por ter um profissional específico no serviço para realizar o acolhimento dos recém diagnosticados com HIV, e estes foram triados para TB e ILTB.

Não foi possível levantar todos os indivíduos com taxas de CD4 menores que 350 células que realizaram o tratamento proposto após a nova recomendação.

3ª etapa da cascata - Exclusão da TB ativa:

Dos 52 pacientes que iniciaram o tratamento da ILTB, a TB ativa foi pesquisada e excluída em sua totalidade, por radiografia de tórax ou por baciloscopia do escarro, ao contrário de um estudo encontrado, onde 34,5% dos médicos que prescreveram o tratamento para ILTB, mas não forneceram na triagem a radiografia de tórax para excluir a TB ativa (HIRANSUTHIKUL *et al.*, 2005).

A não realização da radiografia de tórax foi um fator de risco associado a perdas na cascata (de início de tratamento) encontrada na revisão sistemática de Alsdurf *et al.* (2016).

Vale lembrar que dos pacientes com teste tuberculínico positivo, 10,25% (8/78) foram diagnosticados com TB ativa.

Oliveira *et al.* (2011), avaliaram esse mesmo serviço, e destacaram a existência desses eixos operacionais organizados em reconhecimento as diferentes dificuldades dos pacientes em retornar inúmeras vezes ao serviço, e um deles era a realização de exames de imagem no mesmo dia da visita do paciente ao médico.

O Hospital Dia Profa. Esterina Corsini- HUMAP-UFMS, está atrelado a um serviço de atenção terciária, o que parece ser um fator facilitador na solicitação de exames de imagem pelo médico devido a disponibilização de aparelho de raios-x e tomografia computadorizada. Outro fator de sucesso é o fato de que o exame pode ser solicitado no mesmo dia, e o paciente pode retornar ao médico solicitante, de forma que a prescrição medicamentosa possa ser iniciada no

mesmo momento, evitando-se um retorno a mais. A Farmácia é no mesmo local, o que significa que pode ser retirado no mesmo momento da prescrição médica.

4ª etapa da cascata - Prescrição de tratamento:

Dos pacientes elegíveis, o tratamento com isoniazida foi iniciado em apenas 62,85% (44/70) dos casos com PT positiva. Resultados melhores são encontrados por outros autores como Picone *et al.* (2020), onde 88,3% com TT positivo tiveram acesso ao tratamento; Diaz *et al.*, (2010) e na Espanha em que 67,85% iniciaram o tratamento para ILTB (sendo 66,8% deles elegíveis por TT positivo). E taxa mais baixa por Golub *et al.* (2007), onde apenas 59,8% com TT positivo iniciaram o tratamento.

Quanto a implementação da recomendação, que se refere ao tratamento de ILTB sem a realização do teste tuberculínico, a partir de 2018, houve apenas 10,34 % (3/29) seguindo a recomendação. Quase a totalidade de tratamentos 89,65% (26/29) foram utilizados os testes tuberculínicos/e ou IGRA como evidência; isso nos mostra uma falha na barreira da cascata.

Possíveis explicações podem estar relacionadas às dificuldades no diagnóstico da Tb latente, descartar a tuberculose ativa, preocupações com a adesão inadequada ao tratamento, a toxicidade do medicamento e desenvolvimento da resistência à isoniazida, podem ter contribuído para este fator (GOLUB *et al.*, 2007 e DATE *et al.*, 2010). Porém, estudos demonstram que não há aumento significativo de resistência da isoniazida após terapia preventiva (HALSEMA *et al.*, 2010).

Em 11,53% dos casos, não houve justificativas relatadas da não prescrição de tratamento para ILTB. Dado superior foi encontrado por Picone *et al.* (2020), de 25%, reforçando a necessidade de um treinamento contínuo dos profissionais de saúde, mesmo em um local de formação acadêmica.

As barreiras para o tratamento preventivo da tuberculose de acordo com Fox *et al.* (2021) incluem: conhecimento insuficiente da importância da terapia preventiva pelos profissionais da saúde, baixo envolvimento em estratégias preventivas, capacidade limitada em diagnosticar ILTB e excluir a TB ativa, assim como disponibilidade e duração das opções de tratamento. São necessárias mais pesquisas adaptadas aos contextos locais, além de desenvolver tratamentos mais curtos e adequados para a população de maior risco.

A possibilidade de tratamentos eficazes para ILTB, permite uma escolha adequada para cada paciente (WHO, 2018b). A tecnologia digital pode ajudar neste aspecto, entretanto, faltam estudos de cálculos de estimativas de risco de TB individualizadas e estão sendo estudados, como o PERISKOPE-TB, uma ferramenta digital para direcionar o tratamento preventivo,

avaliando o risco-benefício individual; porém, mais pesquisas são necessárias neste contexto (Gupta *et al.*, 2020).

A adesão dos médicos para detecção e tratamento da tuberculose latente entre infectados pelos HIV é baixa segundo Saraceni, *et al.* (2011) e Golub *et al.* (2007), e esforços para melhorar essa problemática são extremamente necessários (Saraceni *et al.* 2011).

5ª etapa da cascata - Aceitação do tratamento:

Dos pacientes elegíveis para tratamento com resultado positivo do TT, não iniciaram o tratamento 37,14% (26/70), pois o resultado do TT não foi visto pelo médico em 26,92% (7/26), o paciente não retornou para as consultas em 42,3% (11/26) dos casos; e nestes dois grupos de pacientes não houve a prescrição do tratamento.

Os motivos para o não retorno dos pacientes às consultas não foram abordados em nosso estudo, e talvez possa ter sido pela não aceitação ao início do tratamento da ILTB, porém este foi um fator limitante do nosso estudo.

Este dado nos mostra que esforços devem ser realizados nessa sistemática, pois os pacientes são perdidos ainda na etapa inicial da cascata do cuidado, impedindo que o tratamento seja prescrito; por falta de integração do serviço, onde o resultado da PT não chega até o prescritor, ou por perda de acompanhamento do paciente, não retornando à consulta.

Para Alsdurf *et al.* (2016), as razões principais para essa perda seriam situações sociais (como barreiras culturais e clínicas) impedindo a conclusão da triagem e questões do sistema de saúde, como dificuldade de acesso ao serviço.

6ª etapa da cascata - Conclusão do tratamento:

As taxas de conclusão da terapia preventiva são altamente variáveis entre as populações em risco para TB (PATHMANATHAN *et al.*, 2018).

A taxa de conclusão do tratamento, 67,44%, é superior à estimativa geral de 50% encontrada em uma metanálise por Alsdurf *et al.* (2016), e em um estudo espanhol 57,4% (DIAZ *et al.*, 2010), e semelhante a encontrada no Sul do Brasil, onde 66,6% concluíram, segundo Santos *et al.* (2017), porém é significativamente menor do que em dois estudos realizados no Rio de Janeiro, onde 85% e 76,1% completaram o tratamento, respectivamente (DUROVNI, *et al.* 2010 e GOLUB, *et al.*, 2007), e em Malawi de 75,1% (THINDWA *et al.*, 2018); mostrando que o percentual encontrado em nosso estudo pode melhorar bastante.

Durovni, *et al.* (2010), atribuíram a alta taxa de conclusão a treinamentos das equipes assistenciais e reorganização dos serviços TB/HIV e concluiu que o uso expandido da terapia com isoniazida é alcançável.

O percentual de pacientes que abandonaram o tratamento em nosso estudo foi de 30,23%, superior ao estudo de Santos *et al.* (2017), em que 25,6% abandonaram e inferior a encontrada no estudo de Diaz *et al.* (2010), de 32% na Espanha.

Por se tratar de um tratamento preventivo, a adesão pode ser difícil, pois os pacientes não estão doentes e o regime de tratamento é prolongado (PATHMANATHAN *et al.*, 2018). Além disso, o abandono do tratamento pode estar relacionado a fatores individuais, socioculturais e de acesso aos serviços de saúde (ARAKAWA *et al.*, 2011; BRASIL, 2019).

O tratamento foi suspenso por reação adversa em apenas 2,32%, comparável ao estudo TB/HIV no Rio de Janeiro (THRio) com 1,2% (DUROVNI *et al.*, 2010) e inferior ao estudo de Diaz *et al.*, 2010, com 5,7% de abandono por reação adversa, mas as diferenças nas taxas de eventos adversos encontradas podem estar relacionadas a diferentes esquemas de tratamentos usados ou ao acompanhamento mais próximo do paciente.

As variáveis epidemiológicas (faixa etária, sexo, cor, escolaridade, ocupação, etilismo e tabagismo) não se mostraram associadas ao desfecho do tratamento.

Semelhante ao nosso estudo, Fiske *et al.* (2014) não encontraram associação da falha na conclusão do tratamento de contatos de TB com a idade, sexo e raça, mas ao contrário dos resultados de Robert *et al.* (2020) com relação a idade, onde os pacientes entre 25 a 34 anos tiveram prevalência significativamente mais baixa de conclusão do tratamento.

A baixa adesão ao tratamento prevalece em condições de desemprego, baixa escolaridade e etilismo (BRASIL, 2019). No entanto, em nosso estudo, estas variáveis não se mostraram associadas ao desfecho do tratamento, assim como no estudo de Thindwa *et al.* (2018), que não encontrou a escolaridade e a situação profissional associada a adesão ao tratamento.

Porém, ser usuário de drogas influenciou na conclusão do tratamento, variável descrita também nos estudos de Aguiar *et al.* (2020) no Brasil, Horsburgh *et al.* (2010) e Sentís *et al.* (2019).

Aquino *et al.* (2015) observou uma associação de menor probabilidade de prescrever o tratamento da ILTB quando os pacientes são usuários de drogas, pois se trata de um paciente mais complexo.

As variáveis clínicas: doenças crônicas, regularidade no uso da TARV, reações adversas à isoniazida, diagnóstico laboratorial pela prova tuberculínica, assiduidade nas consultas e não ter feito tratamento prévio para ILTB não se mostraram associadas ao desfecho do tratamento.

Trajman *et al.* (2010), também não encontrou associação da irregularidade do tratamento de ILTB em contatos de TB pulmonar com os eventos adversos. No estudo de Robert

et al. (2020), mostrou que as PVHIV em TARV, ou seja, as que já estão vinculadas ao serviço, são as que mais concluem o tratamento, porém, não encontramos essa característica associada ao desfecho, apesar da maioria estar vinculada ao serviço. A perda de acompanhamento foi o maior motivo de interrupção do tratamento para Thindwa *et al.* (2018).

Adicionalmente, há barreiras operacionais que podem ser discutidas para melhorar o desempenho em todas as etapas da cascata do cuidado em PVHIV na ILTB.

O fato de os dados de registros utilizados para a análise serem escritos manualmente e ausência de padronização dos dados coletados pela equipe, são passíveis de erros de transcrição de dados, apesar de também existirem prontuários eletrônicos. Outros autores também apontaram dificuldades na utilização de dados de prontuários (WYSOCKI *et al.*, 2016 e VASCONCELLOS *et al.*, 2008). Intervenções nesses pontos facilitam a identificação das informações necessárias e o correto manejo desses indivíduos para busca ativa dos casos em tempo oportuno.

8. CONCLUSÕES

Podemos observar que há barreiras nas etapas da cascata do cuidado. Não há falhas relativas à exclusão dos casos de TB (etapa 3), monitoramento e avaliação do processo.

Destaca-se na identificação e na testagem como etapas prioritárias. Identificação da população que deveria ser testada, o acesso ao teste tuberculínico, o retorno para leitura do teste, a testagem anual ao longo do acompanhamento do HIV.

No acesso ao tratamento, destaca-se o fato do resultado não ser acessado pelo prescritor, baixa taxa de prescrição do tratamento e a perda de seguimento dos pacientes acompanhados no serviço, acarretando a não indicação ao tratamento.

Houve uma baixa adesão ao protocolo, no que se refere ao tratamento de ILTB sem a realização do teste tuberculínico, a partir de 2018, evidenciando a importância dada pelo médico de utilizar evidências laboratoriais para indicar tratamento, fato que deve ser melhor investigado por estudos qualitativos.

Ser usuário de drogas é um fator de risco para o abandono e influenciou na conclusão do tratamento. Portanto, ações de treinamento da equipe e atuação compartilhadas com o consultório na rua ou a rede de saúde mental podem ser discutidas.

Estudos qualitativos para identificar as barreiras, crenças e valores relacionados ao tratamento preventivo são fundamentais para implementação de estratégias do manejo da cascata de cuidado na ILTB.

Adicionalmente, é necessário melhorar o registro de informações, não sendo escritos de forma manual, para que facilite a identificação dos dados necessários para o correto manejo desses indivíduos.

Outra intervenção necessária é melhorar a visualização do resultado do teste tuberculínico pelo prescritor, como exemplo colocá-lo no sistema de resultados de exames, para que o acesso ao resultado seja facilitado.

Uma equipe multidisciplinar deve ser pensada, com a inclusão de um assistente social para acompanhar os casos que necessitam de uma atenção social maior, acrescido a ter um profissional enfermeiro exclusivo no acolhimento de abertura de caso do HIV, para implementação de protocolos de triagem para TB e ILTB, e outros protocolos para diagnósticos preventivos que forem julgados necessários pelo serviço.

REFERÊNCIAS

Aguiar RM de, da Silva Vieira MAM, de Almeida IN, de Paula Ramalho DM, Ruffino-Netto A, Carvalho ACC, Kritski AL. Factors associated with non-completion of latent tuberculosis infection treatment in Rio de Janeiro, Brazil: A non-matched case control study. *Pulmonology*. Jun., 2020.

Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016 Nov;16(11):1269-1278.

Aquino, Daniela Silva de *et al*. Factors associated with treatment for latent tuberculosis in persons living with HIV/AIDS. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 31, n. 12, p. 2505-2513, Dec. 2015.

Arakawa, Tiemi *et al*. Accessibility to tuberculosis treatment: assessment of health service performance. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, Ribeirão Preto, v. 19, n. 4, p. 994-1002, Aug. 2011.

BrasiL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância epidemiológica. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. 2 ed., Brasília: Ministério da Saúde, 2017a.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. Manual Técnico de Elaboração da Cascata de Cuidado Contínuo do HIV. Brasília: Ministério da Saúde, 2017b.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2018a.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância. Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV / AIDS e

das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para tratamento da infecção pelo HIV em adultos. Brasília: Ministério da Saúde; 2018b.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota informativa nº 11, de 2018/DIAHV/SVS/MS. Recomendações para o tratamento da Infecção Latente por Tuberculose (ILTb) em Pessoas Vivendo com HIV (PVHIV). Brasília: Ministério da Saúde, 2018c.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

Brasil (Boletim epidemiológico). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasil livre da tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. Boletim epidemiológico. V. 50. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.

Castelo filho, Aauto *et al.* II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, São Paulo, v. 30, supl. 1, p. 57-86, junho, 2004.

Conde, Marcus Barreto *et al.* III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J. bras. pneumol.*, São Paulo, v. 35, n. 10, p. 1018-1048, Out. 2009.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC Messages and Resources: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation on Latent Tuberculosis Infection, 2018.

Date AA, Vitoria M, Granich R, Banda M, Fox MY, Gilks C. Implementation of co-trimoxazole prophylaxis and isoniazid preventive therapy for people living with HIV. *Bull World Health Organ* 2010; 88:253–259.

Diaz, A., Diez, M., Bleda, M.J. *et al.* Eligibility and outcome of treatment for latent tuberculosis infection in a cohort of HIV-infected people in Spain. *BMC Infect Dis* 10, 267, 2010.

Doshi, S., Chen, T. F., Zapata, J., Holzman, R. S., Zapata, L. C., Aberg, J. A., & Sivapalasingam, S. Risk factors for tuberculin skin test conversion among HIV-infected patients in New York City. *Int J Infect Dis.* 16(7): 518-521, 2012.

Durovni B, Cavalcante SC, Saraceni V, Vellozo V, Israel G, King BS, Cohn S, Efron A, Pacheco AG, Moulton LH, Chaisson RE, Golub JE. The implementation of isoniazid

preventive therapy in HIV clinics: the experience from the TB/HIV in Rio (THRio) study. *AIDS*. 24 Suppl 5(Suppl 5):S49-56, Nov, 2010.

Ferreira, K. R. *et al.* Representações sobre a adesão ao tratamento da Tuberculose Multidroga Resistente. *Revista da Escola da Enfermagem. USP, São Paulo*, v. 52, 2018.

Fiske, C. T., Yan, F. X., Hirsch-Moverman, Y., Sterling, T. R., Reichler, M. R., & Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium Task Order 2 Team. Risk factors for treatment default in close contacts with latent tuberculous infection. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 2014, *18*(4), 421–427.

Fox, G. J., Anh, N. T., Coleman, M., Trajman, A., Velen, K., Ben J. Marais. Implementing tuberculosis preventive treatment in high-prevalence settings. *International Journal of Infectious Diseases*, 2021.

Golub J.E., Saraceni V., Cavalcante S.C., Pacheco A.G., Moulton L.H., King B.S., Efron A., Moore R.D., Chaisson R.E., Durovni B. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS*. 2007 Jul 11;21(11):1441-8.

Gupta, R.K., Calderwood, C.J., Yavlinsky, A. *et al.* Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings. *Nat Med*, v. 26, p.1941–1949, 2020.

Halsema CLV, Fielding KL, Chihota VN, Russell EC, Lewis JJ, Churchyard GJ, *et al.* Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting. *AIDS* 2010; 24:1051–1055.

Hiransuthikul N., Hiransuthikul P., Nelson K.E., Jirawisit M., Paewplot R., Kasak S. Physician adherence to isoniazid preventive therapy guidelines for HIV-infected patients in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. Sep; 36(5):1208-15, 2005.

Houben, R. M. G. J.; Dodd, P. J. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Medicine*, v. 13, n. 10, p. 1–13, 2016.

Horsburgh CR Jr, Goldberg S, Bethel J, Chen S, Colson PW, Hirsch-Moverman Y, Hughes S, Shrestha-Kuwahara R, Sterling TR, Wall K, Weinfurter P; Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. *Chest*. 2010 Feb;137(2):401-9.

Kaisemann, M. C., Kritski, A. L.; Pereira, M. F. C; Trajman, A. Dosagem da atividade da adenosina deaminase no líquido pleural para o diagnóstico da tuberculose pleural. *J. bras. pneumol.*, São Paulo, v. 30, n. 6, dezembro, 2004.

Machado. P. C; Valim. A. R. M; Maciel. E. L.N; Prado. T. N; Daronco. A; Carneiro. M; Possuelo. L. G. Comparação do teste tuberculínico e do ensaio de liberação de interferon-gama para diagnóstico de tuberculose latente em agentes comunitários de saúde do Sul do Brasil, Rio Grande do Sul, 2012. *Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília*, 23(4): 675-681 out dez 2014.

Magno, E. S; Saraceni, V.; Souza, A. B.; Magno, R. S.; Saraiva, M. G. G.; Bühner-sékula S. Fatores associados à coinfeção tuberculose e HIV: o que apontam os dados de notificação do Estado do Amazonas, Brasil, 2001-2012. *Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro*, v. 33, n. 5, 2017.

Morisson, P.; Neves, D. D. Avaliação da adenosina desaminase no diagnóstico da tuberculose pleural: uma metanálise brasileira. *Jornal Brasileiro de Pneumologia. São Paulo*, v. 34, n. 4, p. 217–224, 2008.

Monteiro, A. T. A., Guariente, M. H. D. M., Costa, A. A. N. F., Santos, D. T., Alves, E., Dessunti, E. M. Prova tuberculínica: o controle da tuberculose em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). *Semina: ciências biológicas e da saúde, Londrina*, v.36, n 1, supl, ago. 2015.

Oliveira, S.M.V.L *et al.* Tuberculin skin testing in HIV-infected patients in Campo Grande, Mato Grosso do Sul State, Brazil. *J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis, Botucatu*, v. 16, n. 2, p. 285-297, 2010.

Oliveira, S.M.V.L *et al.* Teste tuberculínico: pesquisa operacional no Mato Grosso do SUL. *J. bras. Pneumol.* v. 37, n 5. Publicado em outubro 2011.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). HIV Continuum of Care Monitoring Framework, Addendum to meeting report: Regional consultation on HIV epidemiologic information in Latin America and the Caribbean. Washington: PAHO, 2014.

Pathmanathan, I., Ahmedov, S., Pevzner, E., Anyalechi, G., Modi, S., Kirking, H., & Cavanaugh, JS. TB preventive therapy for people living with HIV: key considerations for scale-up in resource-limited settings. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease.* 2018 Jun 1; 22(6):596-605.

Picone, Camila Melo et al. Access and adherence to isoniazid preventive therapy and occurrence of active TB in a cohort of people living with HIV: a retrospective cohort study in São Paulo, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 62, e8. Publicado em 7 de fevereiro de 2020.

Rieder, H. L. *Epidemiologic basis of tuberculosis control*. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), 1999.

Robert, M., Todd, J., Ngowi, BJ, Msuya, SE, Ramadhani, A., Sambu, V., Jerry, I., Mujuni, MR, Mahande, MJ, Ngocho, JS e Maokola, W. Determinants of isoniazid preventive therapy completion among people living with HIV attending care and treatment clinics from 2013 to 2017 in Dar es Salaam Region, Tanzania. A cross-sectional analytical study. *BMC Infect Dis*, 2020.

Sant'Anna, C. C. *Quimioprofilaxia da tuberculose*. Rio de Janeiro, Pulmão RJ, 2007.

Santos, Danielle Talita dos; Garcia, Maria Concebida; Costa, Arlete Alves Nunes Fragoso da; Pieri, Flávia Meneguetti; Meier, Denise Andrade Pereira; Albanese, Silvia Paulino Ribeiro; Arcêncio, Ricardo Alexandre; Dessunti, Elma Mathias. Infecção latente por tuberculose entre pessoas com HIV/AIDS, fatores associados e progressão para doença ativa em município no Sul do Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, Ago 2017, Volume 33 n° 8.

Saraceni, Valeria *et al.* Physician adherence to guidelines for tuberculosis and HIV care in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis*, Salvador, v. 15, n. 3, p. 249-252, June 2011.

Sentís, A., Vasconcelos, P., Machado, R.S. *et al.* Failure to complete treatment for latent tuberculosis infection in Portugal, 2013–2017: geographic-, sociodemographic-, and medical-associated factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 39, 647–656, 2019.

Silva Junior, J. B. *Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica*. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. São Paulo, v. 30, supl. 1, p. S57-S86, junho, 2004.

Siqueira, K. Z.; Mendonca, S. A.; Penedo, C. C. Indicação da prova tuberculínica e infecção latente da tuberculose em HIV-positivos, Município de Blumenau, Estado de Santa Catarina, Brasil, 2004-2009. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, v. 21, n. 4, p. 635-644, dez. 2012.

Souza, L. do R. de *et al.* Teste tuberculínico em indivíduos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana: relação com número de linfócitos T periféricos e atividade tuberculosa. *J. bras. pneumol.*, São Paulo, v. 32, n. 5, p. 438-443, Oct. 2006.

Trajman A, Long R, Zylberberg D, Dion MJ, Al-Otaibi B, Menzies D. Factors associated with treatment adherence in a randomised trial of latent tuberculosis infection treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 May;14(5):551-9.

Thindwa, D., MacPherson, P., Choko, A. T., Khundi, M., Sambakunsi, R., Ngwira, L. G., Kalua, T., Webb, E. L., & Corbett, E. L. Completion of isoniazid preventive therapy among human immunodeficiency virus positive adults in urban Malawi. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 22(3), 273–279, 2018.

(UNAIDS) The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 90–90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Geneva: UNAIDS, 2014.

Vasconcellos, Miguel Murat; Gribel, Else Bartholdy; Moraes, Ilara Hammerli Sozzi de. Registros em saúde: avaliação da qualidade do prontuário do paciente na atenção básica, Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 24, supl. 1, p. s173-s182, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Tuberculin reaction size on five consecutive days. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 12, n. 1–2, p. 189–196, 1955.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Policy statement: automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. Geneva: WHO, 2011a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource constrained settings. Geneva: WHO, 2011b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global tuberculosis report 2014. Geneva: WHO, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Implementing tuberculosis diagnostics: policy framework. Geneva, 2015a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The End TB Strategy. Geneva, 2015b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global Tuberculosis Report 2016. Geneva, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global Plan to End TB:2018-2022. Geneva, 2018a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management. The End TB Strategy. Geneva: WHO; 2018b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.

Wysocki, A. D., Villa, T. C., Arakawa, T., Brunello, M. E., Vendramini, S. H., Monroe, A. A., & Kritski, A. L. Latent Tuberculosis Infection Diagnostic and Treatment Cascade among Contacts in Primary Health Care in a City of Sao Paulo State, Brazil: Cross-Sectional Study. *PloS one*, 11(6), 2016.

XIMENES, R. et al. Is it better to be rich in a poor area or poor in a rich area? A multilevel analysis of a case-control study of social determinants of tuberculosis. *Jornal Internacional de Epidemiologia*, v. 38, n. 5, agosto, 2009.

APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS		
Nº questionário: _____ Nº AGHU: _____ Data: ____/____/____		
Responsável pela coleta de dados: _____		
I - DADOS SÓCIODEMOGRÁFICOS		
1. Nome:	2. Nome da mãe:	
3. Data nascimento: ____/____/____		
3. Sexo: () MASCULINO () FEMININO	4. Raça/cor: () Branca () Amarela () Preta () Indígena () Parda () Ignorado	
6. Escolaridade: () 1° fase ensino fund. (Incompleto) () 1° fase ensino fund. (Completo) () 2° fase ensino fund. (Incompleto) () 2° fase ensino fund. (Completo) () Ensino Médio (Incompleto) () Ensino Médio (Completo) () Ensino Superior (Incompleto) () Ensino Superior (Completo) () Sem escolaridade	7. Ocupação: () Empregado () Desempregado () Autônomo () Estudante () Do lar () Aposentado	
II - Vulnerabilidades:		
8. Etilismo: () Sim () Não () sem informação	9. Drogadição: () Sim () Não () sem informação	10. Passagem pelo sistema prisional: () Sim () Não () sem informação
III - Dados clínicos e exames - no momento do diagnóstico da ILTB		
11. HIV/Aids: () Sim () Não OBS:	12. Faz uso de TARV: () Sim () Não () História de abandono Data início: ____/____/____	
13. LT CD4+: _____ Data: ____/____/____	14. Carga Viral: _____ Data: ____/____/____	
15. Doenças crônicas associadas: () Hipertensão (HAS) () Diabetes Mellitus () Hepatites virais () Depressão () Dislipidemia () Outras: _____ _____ () Sem informação	16. Sinais e sintomas clínicos: () Tosse () Febre () Emagrecimento () Cansaço () Gastrointestinais () Cutâneas () Outras: _____ _____ () Sem informação	
17. Realizou prova tuberculínica: () Sim () Não () Sem informação () Foi indicado, mas não realizou		

18. Prova Tuberculínica (Penúltima - anterior ao diagnóstico de ILTB): _____mm. Data: ___/___/___		19. Prova Tuberculínica (Última - anterior ao diagnóstico de ILTB): _____mm. Data: ___/___/___	
20. Radiografia de tórax: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alteração não sugestiva de TB ativa <input type="checkbox"/> Alteração sugestiva de TB ativa <input type="checkbox"/> Não realizado		21. Baciloscopia: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Data: ___/___/___ Resultado: _____	22. IGRA: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Data: ___/___/___ Resultado: _____
23. Contato de bacilífero: <input type="checkbox"/> Sim / Informações sobre o contato: _____ _____ <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informação		24. Outros exames: <input type="checkbox"/> AVALIAÇÃO HEPÁTICA (AST, ALT) <input type="checkbox"/> RENAL (Cr, Ur) <input type="checkbox"/> (Na, K, urina) <input type="checkbox"/> Outros: _____	
25. Descartado TB ativa: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
IV – HISTÓRICO E ACOMPANHAMENTO DA ILTB:			
26. Data diagnóstico ILTB: Data: ___/___/___	27. Notificação ILTB: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Data: ___/___/___	28. Nº SINAN: _____	29. Indicado tratamento: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informação
30. Iniciou tratamento: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informação	31. Se NÃO, qual o principal motivo: _____ _____	32. Se sim, qual o tratamento prescrito: <input type="checkbox"/> Isoniazida <input type="checkbox"/> Rifampicina	33. Tipo de tratamento: <input type="checkbox"/> Autoadministrado <input type="checkbox"/> TDO <input type="checkbox"/> Sem informação
34. Indicação principal para tratamento da ILTB: Sem PT e sem IGRA realizados: (1) Pessoas vivendo com HIV contatos de TB pulmonar com confirmação laboratorial (2) Pessoas vivendo com HIV com contagem de células CD4+ menor ou igual a 350 cel/ μ l (3) Pessoas vivendo com HIV com registro documental de ter tido PT \geq 5mm ou IGRA positivo e não submetido ao tratamento da ILTB na ocasião (4) Pessoas vivendo com HIV com Radiografia de tórax com cicatriz radiológica de TB, sem tratamento anterior para TB. PT \geq 5mm ou IGRA positivo: (7) Contatos adultos e crianças, independentemente da vacinação prévia com BCG (8) Pessoas vivendo com HIV com CD4+ maior que 350 cel/ μ l (9) Alterações radiológicas fibróticas sugestivas de seqüela de TB (10) Indivíduos em uso de inibidores do TNF- α ou corticosteroides (>15mg de Prednisona por mais de um mês)		PT \geq 10mm ou IGRA positivo: (11) Indivíduos em pré-transplante em terapia imunossupressora (12) Silicose (13) Neoplasias de cabeça e pescoço, linfomas e outras neoplasias hematológicas (14) Neoplasias em terapia imunossupressora (15) Insuficiência renal em diálise (16) Diabetes mellitus (17) Indivíduos baixo peso (< 85% do peso ideal) (18) Indivíduos tabagistas (>1 maço/dia) (19) Indivíduos com calcificação isolada (sem fibrose) na radiografia Conversão (segunda PT com incremento de 10mm em relação à 1ª PT) (20) Indivíduos contatos de TB confirmada por critério laboratorial (21) Profissionais de saúde (22) Trabalhadores de instituições de longa permanência (23) Outra: _____ OBS: dados conforme Notificação do SINAN	
35. Dados das retiradas da medicação na farmácia: <input type="checkbox"/> HUMAP <input type="checkbox"/> Unidades de saúde			

ANEXO I – TERMO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: TUBERCULOSE LATENTE EM PACIENTES VIVENDO COM HIV/AIDS: ANÁLISE DA CASCATA DO CUIDADO CONTÍNUO

Pesquisador: JANNAYNA HAMMOUD BRANDAO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 09332419.1.0000.0021

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.227.033

Apresentação do Projeto:

A pesquisadora ressalta o contexto de que a tuberculose é uma doença infectocontagiosa e um grave problema de saúde pública no Brasil, sendo a principal causa de morte entre pessoas vivendo com HIV (PVHIV). A infecção latente por tuberculose (ILTb) é caracterizada por ser assintomática, em que o bacilo se encontra sem replicação, assim não há manifestação clínica e a doença não é transmitida. A infecção pelo HIV é um dos principais fatores de risco para que pessoas infectadas pelo Mycobacterium tuberculosis desenvolvam a tuberculose doença. O conceito da cascata do cuidado contínuo se refere a sequência de etapas que as pessoas vivendo com HIV/Aids precisam passar, desde o acesso à saúde, diagnóstico e tratamento, até a supressão da carga viral. A falha desse processo traz o aumento da prevalência e da mortalidade de PVHIV por tuberculose. Por isso, deve-se saber onde estão as fragilidades do cuidado, para não haver a perda de seguimento e conseqüentemente insucesso do tratamento. Assim, o presente projeto de pesquisa constitui um estudo quantitativo, transversal, analítico, com base em dados secundários, buscando analisar as etapas da cascata do cuidado contínuo da tuberculose latente em PVHIV cadastradas em um serviço de referência (Hospital Dia Prof Esterina Corsini - HUMAP – UFMS, Campo Grande/MS).

Critérios de inclusão: pacientes com HIV/Aids que foram cadastrados no Hospital Dia Prof Esterina Corsini do HUMAP - EBSE RH

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande
Bairro: Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br



Continuação do Parecer: 3.227.033

Critérios de exclusão: pacientes com HIV/Aids que fizeram o teste tuberculínico por outros motivos e ausência de registros.

Tamanho da amostra: 1000 indivíduos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário: Analisar a cascata do cuidado contínuo da tuberculose latente em PVHIV em serviço de referência. / Objetivos secundários: 1. Verificar o número de pessoas vivendo com HIV/Aids diagnosticadas e tratadas com tuberculose latente; 2. Descrever a realização do teste tuberculínico, oferta e o retorno para leitura do teste; 3. Avaliar os desfechos do tratamento, adesão e perda de seguimento; 4. Analisar o número de pacientes tratados após a implementação das recomendações para tratamento da ILTB, a partir de 2018; 5. Analisar o desfecho dos pacientes que não completaram o tratamento ou que não tiveram o tratamento prescrito.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- Afirmação da pesquisadora em relação à previsão dos riscos da pesquisa: "A pesquisa apresenta o risco de identificação dos pacientes devido ao banco de dados, que serão protegidos rigorosamente pois os nomes dos pacientes serão identificados com números e/ou ID."

- Benefícios apontados pela pesquisadora: "Os resultados da pesquisa podem gerar subsídios para políticas públicas mais específicas e voltadas às populações mais vulneráveis, contribuindo para o enfrentamento do controle da TB ativa e latente em pessoas vivendo com HIV/Aids. Será possível analisar as etapas do cuidado em PVHIV e propor ajustes no processo de trabalho."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- Trata-se de projeto de pesquisa relevante para a temática da saúde, com embasamento na literatura científica atual e com metodologia adequada para alcançar os objetivos propostos, porém com pendência de apresentar documento, que é necessário para que possa obter aprovação por este CEP.

- Faltou anexar Termo de Responsabilidade para utilização de informações de Bancos de Dados (os quais foram apontados na Carta de Anuência do Serviço de Doenças Infecciosas).

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande
Bairro: Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 3.227.033

- Cronograma deve sofrer adequação, pois a coleta de dados somente deve iniciar após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Foram anexados projeto detalhado, Carta de autorização da Chefia da Unidade de Doenças Infecciosas do Hospital Universitário da UFMS (autorizando inclusive o acesso aos seus Bancos de Dados), cronograma e orçamento da pesquisa, instrumento de coleta de dados (incluído no corpo do projeto – seção de Introdução e Objetivos secundários), Termo de compromisso para utilização de informações de prontuários.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- Faltou anexar Termo de Responsabilidade para utilização de informações de Bancos de Dados (os quais foram apontados na Carta de Anuência do Serviço de Doenças Infecciosas).

- Cronograma deve sofrer adequação, pois a coleta de dados somente deve iniciar após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1279188.pdf	19/02/2019 14:21:49		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	19/02/2019 14:19:59	JANNAYNA HAMMOUD BRANDAO	Aceito
Outros	Termo_Prontuario.pdf	19/02/2019 13:43:11	JANNAYNA HAMMOUD BRANDAO	Aceito
Outros	CARTA_DE_ANUENCIA.pdf	17/02/2019 22:15:14	JANNAYNA HAMMOUD BRANDAO	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	17/02/2019 21:59:27	JANNAYNA HAMMOUD BRANDAO	Aceito

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande
Bairro: Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 3.227.033

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPO GRANDE, 27 de Março de 2019

Assinado por:
Geraldo Vicente Martins
(Coordenador(a))

Endereço: Cidade Universitária - Campo Grande
Bairro: Caixa Postal 549 **CEP:** 79.070-110
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br