



Serviço Público Federal
Ministério da Educação

Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS
CURSO DE MESTRADO

MARIA APARECIDA CAVICHIOLI DE SANTANA

**AVALIAÇÃO DE ESTRATÉGIAS DE RASTREAMENTO PARA DIAGNÓSTICO DE
INFECÇÃO LATENTE POR
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS**

Campo Grande – MS
2022

MARIA APARECIDA CAVICHIOLI DE SANTANA

**AVALIAÇÃO DE ESTRATÉGIAS DE RASTREAMENTO PARA DIAGNÓSTICO DE
INFECÇÃO LATENTE POR
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, curso de mestrado, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como exigência parcial para a obtenção do grau de Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora: Prof^a. Dr.^a Anamaria Mello Miranda Paniago.

Coorientadora: Prof^a Dr.^a Sandra Maria do Valle Leone de Oliveira.

**Campo Grande – MS
2022**

**AVALIAÇÃO DE ESTRATÉGIAS DE RASTREAMENTO PARA DIAGNÓSTICO DE
INFECÇÃO LATENTE POR
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS**

Maria Aparecida Cavichioli de Santana

Orientadora Prof.^a Dr.^a Anamaria Mello Miranda Paniago

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, como exigência parcial à obtenção do grau de Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias, curso de mestrado, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Anamaria Mello Miranda Paniago (UFMS/Orientadora)

Prof.^a Dr.^a Ana Paula da Costa Marques (UFMS)

Prof.^a Dr.^a Ângela Carvalho Freitas (USP)

Aos participantes da pesquisa, sem os quais não seria possível a concretização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Talvez essa seção seja um tanto quanto longa, são tantas pessoas que passaram pela minha vida e auxiliaram de alguma forma que eu chegasse até esse momento. Não sei se conseguirei lembrar de todas, mas farei o possível nas próximas linhas.

Primeiramente, ao meu pai, Sr. Roque Dias de Santana (em memória). Talvez o tempo que passei com ele tenha sido curto, mas sei que foi o suficiente para construir toda a minha base. A melhor pessoa que tive o prazer de conhecer, um grande exemplo de pai, marido, filho, irmão e amigo. Alguém que acreditava que o estudo era “a maior herança que ele poderia deixar”, uma vez que “bens” podem ser perdidos, mas o conhecimento levarei sempre comigo. Meu herói, quem devoto tamanha admiração, com todo seu amor, me dedicou tanto tempo, acompanhou meus passos até quando pode, me ensinou, me incentivou e, ao me dar colo após os pesadelos, me mostrou que não devo ter medo.

A minha amada mãe, Dona Meire, que com seu cuidado, amor e zelo em excesso, sempre me protegeu como seu maior tesouro e me defendeu com afinco até quando não era necessário. Nunca deixou de apoiar todos meus sonhos e me dar base, apesar de todos os percalços, para que eu pudesse segui-los. Minha companheira em todos os momentos e que está ao meu lado todos os dias, que me mima até hoje quando estou mal e se esforçar para me aconselhar em todas as dúvidas.

Ao meu irmão mais velho, meu tato, Marco Antonio, que apesar da grande diferença de idade, sempre esteve presente, participou da minha criação, me apoiou, foi exemplo e influenciou grande parte dos meus gostos e me ensinou a ver a vida de outra forma.

A minha tata, Ronilce, que sempre foi minha melhor amiga e confidente. Por sempre estar comigo, me incentivar e estimular ser melhor a cada dia, acreditar em mim em todos os momentos, me proteger, aconselhar, escutar e dar colo. É meu espelho, e apesar das broncas necessárias ao longo da minha criação, me deu autonomia e asas para voar.

Ao meu cunhado, Ari Monteiro, com suas brincadeiras bobas alegrando a casa e seu jeito esforçado e dedicado, me ensinou sobre a vida acadêmica, acreditou em mim e me incentivou a melhorar.

A Bruna Yonamine, com seu jeito doce, mostrou-se sempre atenciosa, preocupada e disposta a ajudar em tudo que fosse necessário e faz parte de excelentes memórias que sempre carregarei comigo.

Ao meu cachorro, Dexter, meu filho canino de quatro patas, que sempre alegra meus dias, deixa tudo mais leve e enche a casa de amor e bagunça.

A todos os parentes, que apesar da distância, se fizeram presentes em minha vida, em especial ao meu tio Odair (em memória), que dedicava grande amor e admiração por seus sobrinhos.

A todos os meus amigos que fizeram parte da minha jornada, sejam eles do fundamental ao mestrado, todos vocês fizeram meus dias melhores de alguma forma.

Ao Antonio Junior, Hiro, Pamela Kamazaki, Ana Carolina, Fernanda Nogueira e Lígia, por fazerem parte da minha vida desde o ensino médio. Em especial a Ana, por ser uma excelente amiga e irmã postiça, estar ao meu lado sempre que precisei, por sempre acreditar, incentivar, e ver o lado positivo. E a Fernanda Nogueira, por ser minha parceira para todos os momentos.

Aos meus amigos do OMG, por comporem parte da minha história e tornarem meus sábados e finais de semana especiais desde a adolescência.

Ao Alison Vinicius e Mateus Cassiano, por toda a paciência, me escutarem, aconselharem e estarem presentes, mesmo com a distância física durante a pandemia.

Às Luluzinhas: Aline Almeida, Bianca Oliveira, Camila Costa, Isabela Pavão, Emille, Hellen, Julia Nascimento, e a baby Clarisse, que tornaram mais leve e divertido meus quatro anos de graduação e por seguirem próximas mesmo após esses anos de formatura.

A Dr.^a Ana Paula da Costa Marques, que além de professora, foi orientadora e uma grande amiga, tanto durante a graduação, quando ao longo do mestrado, que não só orientou na academia como na vida e me acolheu. Alguém pela qual tenho enorme admiração.

A Karina Cestari e Claudia Marcondes, por todo apoio emocional durante este processo.

Aos professores do colégio Múcio Teixeira Júnior, por todos os ensinamentos e dedicação ao longo dos meus 9 anos ali dentro, em especial a diretora Cléia Aparecida, que com sua teimosia, abriu portas para o meu futuro e acreditou em mim, quando eu mesma não acreditava.

A todos os professores, funcionários e amigos do Colégio Salesiano Dom Bosco noturno. No primeiro dia do ensino médio, nos falaram que todos os alunos que passavam por ali eram guiados pelas mãos de nossa senhora Auxiliadora. Assim, acredito que graças a ela pude conhecê-los. Agradeço por terem me proporcionado viver ótimas experiências e por tudo que foi ensinado.

Aos professores da graduação, os quais admiro pela competência e por transmitirem seus conhecimentos da melhor maneira e permitir meu crescimento profissional e pessoal.

À botânica, em especial a Anatomia vegetal, por todos os amigos que pude fazer por lá e as experiências que pude vivenciar.

À professora Dr.^a Edna Scremin-Dias e a Dr.^a Gisele Catian, por me permitirem ingressar no mundo da pesquisa, por tudo que me ensinaram e proporcionaram quando estive ao lado de vocês.

À Microbiologia, por me acolherem e me tornarem parte desta família.

Aos meus colegas e amigos de pós-graduação, em especial as meninas do LabDip (Amanda Ribeiro, Camila Aoyama, Eliana Alvarenga e Sarah Rosa), por fazerem parte dessa jornada, pelos bons e maus momentos juntas e por todas as experiências compartilhadas.

Ao PPGDIP e aos seus professores, por todas as oportunidades e conhecimentos que tive o prazer de receber nestes três anos que fui aluna.

Aos funcionários do HDIA, desde os médicos, enfermeiros, recepcionistas, residentes e estagiários, todos foram fundamentais nesta pesquisa.

A todos que trabalharam neste estudo, Thalitta, Carolina, Henrique, Camila, Amanda, Igor, Eluana, Lívia, Fernanda e Kássia por toda dedicação.

A Eliana Alvarenga, pela imensa ajuda com as análises estatísticas, essa parte não seria possível sem você.

A professora Dr.^a Sandra Leone, por todo conhecimento compartilhado e dedicação à ciência e a esse estudo, ele só foi possível em grande parte pelo seu trabalho.

A professora Dr.^a Anamaria Paniago, minha orientadora, com toda sua paciência e dedicação, me orientou e guiou ao longo destes três anos de estudo e me ensinou mais do que eu poderia imaginar.

Aos pacientes deste estudo, por aceitarem participar desta pesquisa e terem se envolvido com ela, caso contrário, as informações que construímos ao longo desse processo não seriam possíveis.

“Não é esplêndido pensar em todas as coisas que há por descobrir? Isso simplesmente me deixa feliz por estar viva... O mundo é interessante demais. E ele não seria assim se já soubéssemos de tudo, não é mesmo? Não haveria nenhum escopo para a imaginação, haveria?”

(Lucy Maud Montgomery, 1908)

RESUMO

A tuberculose (TB) é uma das principais causas de óbito em pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) e o tratamento da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) é um dos pilares do controle da TB. Avaliamos duas diferentes estratégias para a triagem de ILTB em PVHA atendidas em centro de referência de doenças infecciosas em Campo Grande, MS. Os participantes do estudo eram PVHA com 18 anos ou mais. Foram excluídos casos com TB ativa; história de tratamento de ILTB; teste tuberculínico (TT) realizado há menos de 6 meses; indisponibilidade para retornar para leitura do TT e indisponibilidade ou impossibilidade de coleta de sangue para a realização do ensaio de liberação de interferon gama (IGRA). Foram realizados IGRA com QuantiFERON® TB Gold Plus (QFT-Plus), TT e radiografia de tórax posteroanterior e perfil. Foram considerados casos de ILTB aqueles com QFT-Plus positivo ou TT positivo e descartada TB ativa na avaliação médica e radiológica. Foram incluídos 296 participantes, com mediana de idade de 44 (IQR1 =33,3 e IQR3= 54) anos, com predomínio de homens (60,8%), não brancos (67,2%). Tinham mediana de contagem de CD4+ de 556 (IQR1 =395 e IQR3= 774,5) células/mm³ e 88,2% tinham carga viral não detectável. A prevalência de ILTB foi 15,9% (Intervalo de Confiança IC 95%: 11,9% – 20,6%). A positividade do TT foi de 7,4% (IC 95%: 4,7%-11,0%) e do QFT-Plus foi de 12,8% (IC 95% 9,3%- 17,3%). A prevalência de ILTB foi mais alta nos com contagem de CD4+ igual ou superior a 350 células/mm³ do que entre aqueles com CD4+ menor do que 350 células/mm³ (6,8% vs 18,1%; p=0,033). Enquanto a positividade do TT foi mais frequente nos com contagem de CD4+ igual ou superior a 350 células/mm³ (p=0,010), isso não foi observado com o QFT-Plus (p=0,116). Trinta e quatro (11,5%) pacientes apresentaram discordância entre os resultados dos testes IGRA e TT, sendo que 25 eram IGRA positivo e TT negativo e 9 eram IGRA negativo e TT positivo. O coeficiente kappa dos testes revelou uma concordância apenas razoável (k=0,374; IC95%: 0,177 – 0,572, p= 0,001). Não observamos associações entre variáveis clínicas e epidemiológicas e a ocorrência de testes discordantes. O IGRA identificou mais casos de ILTB quando comparado ao TT, no entanto 9 dos 48 pacientes só puderam ser diagnosticados com ILTB pelo TT. Conclui-se que a utilização dos dois testes, QFT-Plus e TT em paralelo, em PVHA foi capaz de detectar mais casos de ILTB do que o TT isoladamente e os resultados apontam para a superioridade do QFT-Plus entre os com CD4+.

PALAVRAS-CHAVE: Tuberculose latente. HIV. Testes de liberação de interferon-gama.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is one of the main causes of death in people living with HIV/Aids (PLHA) and the treatment of latent infection by *Mycobacterium tuberculosis* (LTBI) is one of the pillars of TB control. We evaluated two different strategies for screening for LTBI in PLHA treated at an infectious disease referral center in Campo Grande, MS. Study participants were PLHA aged 18 years or older. Cases with active TB, previous LTBI treatment, tuberculin skin test (TST) performed less than 6 months ago, unavailability to return for TST reading and unavailability or impossibility of collecting blood to perform the interferon gamma release assay (IGRA) were excluded. IGRA with QuantiFERON® TB Gold Plus (QFT-Plus), TST and posteroanterior and lateral chest radiography were performed. Cases of LTBI were those with positive IGRA or positive TST (test in parallel) and ruled out active TB in the medical evaluation. A total of 296 participants were included, with a median age of 44 (IQR1 =33.3; IQR3= 54) years, with a predominance of men (60.8%), non-white (67.2%). They had a median CD4+ count of 556 (IQR1 =395; IQR3= 774.5) cells/mm³ and 88.2% had an undetectable viral load. The prevalence of LTBI was 15.9% (95% CI: 11.9% – 20.6%) TT positivity was 7.4% (95% CI: 4.7%-11.0%) and QFT-Plus was 12.8% (95% CI 9.3%-17.3%). The prevalence of LTBI was higher in those with a CD4+ count equal to or greater than 350 cells/mm³ than among those with a CD4+ count of less than 350 cells/mm³ (6.8% vs 18.1%; p=0.033). While TT positivity was more frequent in those with a CD4+ count equal to or greater than 350 cells/mm³ (p=0.010), this was not observed with the QFT-Plus (p=0.116). Thirty-four (11.5%) patients showed disagreement between the results of the IGRA and TST tests. The kappa coefficient of the tests revealed only a reasonable agreement (k=0.374, CI 95% 0.177 – 0.572; p=0.001). We did not observe associations between clinical and epidemiological variables and the occurrence of discordant tests. The IGRA identified more cases of LTBI when compared to the TST, however 9 of the 48 patients could only be diagnosed with LTBI by the TST. In conclusion, the use of the two tests, QFT-Plus and TT in parallel, in PLHA was able to detect more cases of LTBI than the TT alone and the results point to the superiority of QFT-Plus among those with CD4+.

KEY WORDS: Tuberculosis latent. HIV. Interferon-gamma release assay.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Esquema da distribuição em placa para ensaio de imunoabsorção enzimática..... 33
- Figura 2. Fluxograma dos pacientes convidados para o estudo no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande – MS durante o período de outubro de 2019 a março de 2021..... 37
- Figura 3. Taxas de prevalência e intervalo de confiança de 95% de ILTB em pessoas vivendo com HIV/Aids, considerando três abordagens diagnósticas: teste tuberculínico (TT), ensaio de liberação de interferon gama (IGRA) e testagem em paralelo de ambos. Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande - MS. De outubro de 2019 a março de 2021 (n=296)..... 41
- Figura 4. Correlação pelo teste de Pearson entre os resultados de TT (c) ou IGRA (a, b) e contagem de células CD4+ em população vivendo com HIV/Aids. Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande - MS. De outubro de 2019 a março de 2021 (n=296)..... 42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Critérios de interpretação dos resultados do QuantiFERON®-TB Gold Plus, Qiagen, Hilden, Alemanha – 2019.....	34
Tabela 2.	Distribuição de pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) segundo variáveis sociodemográficas e presença de infecção por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (ILTB). Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande - MS. De outubro de 2019 a março de 2021 (n=296).....	39
Tabela 3.	Distribuição de pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) segundo variáveis de exposição à infecção por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (ILTB). Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande - MS. De outubro de 2019 a março de 2021 (n=296).....	40
Tabela 4.	Concordância entre Teste Tuberculínico e IGRA em PVHA do HUMAP entre outubro de 2019 a março de 2021. (n=296).....	41
Tabela 5.	Pessoas vivendo com HIV/Aids segundo os resultados de testes para diagnóstico de ILTB e nível de células CD4+. HUMAP entre outubro de 2019 a março de 2021. (n=296).....	43
Tabela 6.	Alterações observadas à radiografia de tórax sugestivas de infecção latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (ILTB). HUMAP entre outubro de 2019 a março de 2021. (n= 13).....	43
Tabela 7.	Distribuição de pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) segundo variáveis sociodemográficas e clínicas e os grupos de concordantes e discordantes nos testes TT e IGRA. HUMAP entre outubro de 2019 a março de 2021 (n=296).....	44

LISTA DE SIGLAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ATP	Adenosina trifosfato
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BCG	<i>Bacillus Calmette Guerin</i>
<i>Booster</i>	Segunda aplicação do teste tuberculínico
CAAE	Certificado de apresentação de apreciação ética
CFP-10	<i>Culture filtrate protein 10</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
CONITEC	Comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS
Covid-19	Coronavírus SARS-CoV-2
CV	Carga viral
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DO	Densidade ótica
DP	Desvio padrão
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
ESAT-6	<i>Early Secretory Antigen Target 6</i>
FAMED	Faculdade de Medicina
g	Força g centrífuga
H	Isoniazida
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HUMAP	Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
IC95%	Intervalo de confiança no nível de 95%
IGRA	Interferon Gamma Release Assay
ILTB	Infecção latente pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
IL2	Interleucina 2
INF- γ	Interferon-gamma
IQR	Intervalo interquartil
IU	Unidades internacionais
LabDIP	Laboratório de Doenças Infecciosas e Parasitárias
LTBI	<i>Latent tuberculosis infection</i>
MNT	Mycobactérias não tuberculosas

MS	Ministério da Saúde
Mtb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
n	Número de participantes
<i>Nil</i>	Nulo
NO	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
p	Probabilidade de se observar uma diferença estatística
PCDT	Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas
PPD	<i>Purified protein derivative</i>
PPD-RT23	<i>Purified protein derivative rhesus twin 23° experiment</i>
PLHA	<i>People living with HIV/Aids</i>
PVHA	População vivendo com HIV/Aids
QFT	QuantiFERON- TB
QFT-Plus	QuantiFERON-TB Gold Plus
RD1	<i>Region of deletion 1</i>
RNA	Ácido ribonucléico
SCTIE	Secretaria de ciência e tecnologia e insumos estratégicos
SD	Standard deviation
SIMC	Sistema de monitoramento clínico de pessoas vivendo com HIV
STLV III	<i>Simiam T-lymphotropic vírus 3</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose
TB7.7	Gene TB7.7
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TPI	Tratamento preventivo da ILTB
T CD4+	Linfócitos T CD4+
T CD8+	Linfócitos T CD8+
T CD14+	Células CD14+
TNF	Fator de necrose tumoral
TST	<i>Tuberculin skin test</i>
TT	Teste tuberculínico
UDIP	Unidade de doenças infecciosas e parasitárias
UFMS	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

UT	Unidade de turbidez
κ	Coeficiente kappa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1	TUBERCULOSE E SUA EPIDEMIOLOGIA.....	20
2.2	AGENTE ETIOLÓGICO E IMUNOLOGIA DA TB	21
2.3	INFECÇÃO LATENTE POR <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (ILTB).....	22
2.4	HIV	23
2.5	COINFECCÃO TB-HIV	24
2.5.1	Epidemiologia	24
2.5.2	Estratégias de controle da TB entre PVHA.....	24
2.6	TRATAMENTO E DIAGNÓSTICO DA ILTB EM PVHA.....	25
2.6.1	Teste Tuberculínico	26
2.6.2	Ensaio de liberação de interferon-gamma	27
2.7	JUSTIFICATIVA	28
3	OBJETIVOS	29
3.1	OBJETIVO GERAL	29
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
4	METODOLOGIA	30
4.1	DESENHO, LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	30
4.2	ASPECTOS ÉTICOS	30
4.3	PARTICIPANTES:.....	30
4.3.1	Critérios de inclusão.....	30
4.3.2	Critérios de exclusão	30
4.3.3	Cálculo amostral.....	31
4.3.4	Seleção de participantes	31
4.4	PROCEDIMENTOS	31
4.4.1	Coleta de dados clínicos, epidemiológicos, sociais e demográficos	31
4.4.2	Teste tuberculínico	31
4.4.3	Ensaio de liberação de interferon-gama (IGRA).....	32
4.4.4	Radiografia de tórax	34
4.5	CRITÉRIO DIAGNÓSTICO.....	34
4.6	ANÁLISE DE DADOS	34
5	RESULTADOS	36
6	DISCUSSÃO	45
7	CONCLUSÃO	49
	REFERÊNCIAS	50

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA UFMS: PROTOCOLO 3.585.001	55
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	61
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO SOBRE DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS, HÁBITOS DE VIDA E EVOLUÇÃO CLÍNICA.	65

1 INTRODUÇÃO

Conforme dados apresentados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que 9,9 milhões de pessoas adoeceram por tuberculose (TB) no mundo em 2020, sendo 1,5 milhão de mortes totais e destas, 214 mil eram pessoas com HIV/Aids. A TB foi a décima terceira causa de morte no mundo, sendo a primeira causa de óbitos por doenças infecciosas depois da COVID-19 e a terceira causa entre pessoas com HIV/Aids (WHO, 2021a). No Brasil os números foram de 68.271 novos casos de TB em 2021 e em 4.543 óbitos registrados pela doença em 2020 (BRASIL, 2022).

A infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) é definida pelo estado de estimulação persistente do sistema imune pelos antígenos de *M. tuberculosis* (Mtb) sem evidência clínica de manifestação ativa da TB. Em média, nos primeiros dois anos do contato inicial com a micobactéria, 10% das pessoas terão evolução para TB ativa (TUFARIELLO; CHAN; FLYNN, 2003; PARRISH; DICK; BISHAI, 1998). A triagem e o tratamento preventivo da ILTB (TPI) em grupos com maior predisposição de progressão da ILTB para doença ativa, tais como as pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA), têm sido recomendados (WHO, 2018). Quando comparadas à população geral, PVHA apresentam risco 18 vezes maior de desenvolver TB ativa (WHO, 2020).

Não existe teste padrão-ouro para o diagnóstico da ILTB. É possível presumir a ILTB por meio de dados epidemiológicos de contato com indivíduo com TB ativa, radiografia de tórax com alterações compatíveis com involução sequelar de TB primária em indivíduos não tratados e por meio de testes imunológicos (OVERTON et al., 2018).

O diagnóstico, através de testes imunológicos da ILTB, pode ser realizado por meio do teste tuberculínico (TT), que estimula a resposta de hipersensibilidade tardia do hospedeiro contra *M. tuberculosis*, por meio da exposição intradérmica ao derivado proteico tuberculínico purificado (PPD). Além disso, o diagnóstico laboratorial da ILTB pode ser realizado em amostra de sangue utilizando-se o *Interferon-gamma release assay* (IGRA), que quantifica a produção do interferon-gama (IFN- γ) produzido como resposta imune mediada por células a antígenos que simulam proteínas de *M. tuberculosis*. Tanto o TT quanto o IGRA possuem pior performance quando realizados em indivíduos com baixa imunidade celular (BRASIL, 2014a; PAI et al., 2014; OVERTON et al., 2018).

O IGRA traz vantagens frente ao TT, tais como a necessidade de visita única ao serviço de saúde (em contraste com a necessidade de visita adicional para leitura do resultado do TT), menor variação de leitura inter-examinador e menor interferência dos resultados pela

exposição a micobactérias não-TB (MNT). No entanto é um método mais caro, frequentemente indisponível em serviços públicos no Brasil, e que necessita de laboratório e profissionais capacitados para realização de uma metodologia mais complexa do que para a realização do TT (BRASIL, 2019).

O protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) para tratamento do HIV/AIDS do Ministério da Saúde (MS) do Brasil já recomendava desde 1995 a triagem da ILTB, com TT, em todas as PVHA sem diagnóstico atual ou prévio de TB ou de ILTB, independentemente da contagem de células CD4+, com periodicidade anual (BRASIL, 2013b). No entanto, a cobertura de realização do TT, bem como a taxa de tratamentos instituídos para ILTB nessa população, são menores do que o preconizado (WHO, 2018). Como agravante, em 2014 diversas regiões do país apresentaram períodos de escassez e dificuldades no fornecimento do PPD-RT23 para realização do TT (BRASIL, 2018).

Desde 2018 o MS recomenda o TPI para PVHA, após exclusão da TB ativa, nas seguintes situações: i) CD4+ de 350 ou mais céls/mm³ com TT \geq 5mm; ii) CD4J+ de 350 ou mais céls/mm³ sem disponibilidade de realizar TT e risco epidemiológico acrescido; e, iii) todas as PVHA com CD4+ < 350 céls/mm³, independentemente da realização ou do resultado do TT (BRASIL, 2018; BRASIL, 2020b).

O Brasil figura entre os países com maior número de casos de TB e entre países com alta prevalência de coinfeção TB-HIV (WHO, 2021a), assim este estudo teve como objetivo avaliar o TT e o IGRA como ferramentas de diagnóstico de ILTB em PVHA, com vistas a preencher as lacunas de conhecimento das estratégias de triagem de ILTB nessa população e contribuir na adoção de medidas da Estratégia pelo Fim da Tuberculose (*The End TB strategy*) (WHO, 2018).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 TUBERCULOSE E SUA EPIDEMIOLOGIA

A TB é uma doença infecciosa transmitida por vias aéreas e que acompanha a humanidade há milhares de anos. Estima-se que o bacilo *Mycobacterium* spp. seja anterior ao próprio homem, oriundo do solo e adaptando-se a hospedeiros mamíferos. Populações do antigo Egito já enfrentavam óbitos em virtude desta doença e registros fósseis há mais de 4000 anos a.C. evidenciam a presença deste em tecidos ósseos humanos (BERTOLLI FILHO, 2001).

A TB pode ser causada por qualquer uma das sete espécies do complexo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae.*, sendo a espécie de maior importância *M. tuberculosis*, bactéria álcool-ácido resistente (BAAR), identificável pela coloração de Ziehl-Neelsen e sendo descoberta como agente causador da doença por Robert Koch em março de 1882 (BRASIL, 2019; SAKULA, 1982).

A transmissão ocorre, principalmente, pela aspiração de aerossóis eliminados pela tosse de uma pessoa com a forma pulmonar ou laríngea e, embora seja comumente caracterizada por infecção que acomete o pulmão, ela pode ser disseminada para qualquer outro local do corpo. Após a infecção, Mtb pode tornar-se latente ou desenvolver uma infecção ativa, dependendo do sistema imune do hospedeiro (BRASIL, 2019).

No ano de 2020, 9,9 milhões de pessoas adoeceram pela TB no mundo, 1,5 milhões vieram a óbito e destas 214 mil eram PVHA, sendo até 2019, a primeira causa de óbito por um único agente infeccioso e desde 2020 sendo ultrapassada apenas pela COVID-19 (WHO, 2021a).

Mais de 66% da TB do mundo é dividida em apenas oito países: Índia, Indonésia, China, Filipinas, Paquistão, Nigéria, Bangladesh e África do sul. Os outros 22 países da lista da Organização Mundial da Saúde de “30 países com alta carga de TB” representam 21%. O Brasil encontra-se nesta lista e na de “30 países com maior incidência de coinfeção TB-HIV” (WHO, 2020).

No ano de 2021, foram notificados 68.271 novos casos de TB no Brasil (32 casos por 100 mil habitantes) e em 2020 ocorreram 4.543 óbitos pela doença (2,1 óbitos por 100 mil hab.). No país, entre os anos de 2012 e 2015, houve uma queda na taxa de incidência da doença, no entanto, esta taxa teve uma alta nos anos de 2016 a 2019. Por outro lado, nos anos

de 2020 e 2021, essa taxa teve uma redução acentuada, o que se acredita ser em virtude da diminuição da notificação durante o período da pandemia (BRASIL, 2022).

No estado de Mato Grosso do Sul, em 2021 a taxa de incidência da doença foi de 34,9 (por 100 mil hab.) e em 2020 o de mortalidade foi de 2,6 (por 100 mil hab.) sendo o oitavo e quinto estado com maior incidência e mortalidade no país, respectivamente (BRASIL, 2022).

O Ministério da Saúde publicou, em 2021, um documento para a segunda fase do “Plano Nacional pelo fim da TB como problema de saúde pública”, com recomendações para os anos de 2021 a 2025, onde busca, como objetivo, diminuir a incidência de TB no país até 2035 para menos de 10 casos por 100 mil habitantes e 230 óbitos (BRASIL, 2021b).

Esse plano é dividido em três pilares principais, onde o pilar 1 “Prevenção e cuidado integrado centrados nas pessoas com TB” busca diagnosticar todas as formas de TB e tratar todos os diagnósticos positivos; o pilar 2 “Políticas arrojadas e sistema de apoio”, fortalecer o compromisso político para garantir recursos adequados e a participação da sociedade civil; e o pilar 3 “Intensificação da pesquisa e inovação”, fomentar a realização de pesquisas e promover a incorporação de tecnologias para aprimorar o controle da TB (BRASIL, 2021b).

2.2 AGENTE ETIOLÓGICO E IMUNOLOGIA DA TB

O *Mtb* é álcool - ácido resistente, aeróbico, com a parede rica em lipídios e caracterizado por bacilos retilíneos e delgados que podem apresentar formas curvas e com extremidades ligeiramente arredondadas, medindo entre 2 e 4 μm de comprimento por 0,4 a 0,5 μm de largura e podem se apresentar isolados ou em pequenos grupos (BRASIL, 2019; FUNDAÇÃO OSVALDO CRUZ, 2008).

Dentre o complexo *Mycobacterium*, a espécie mais frequente é a *M. tuberculosis*. No entanto, em locais onde ocorre o consumo de leite não pasteurizado e seus derivados, a *M. bovis* apresenta relevância, pois pode ser transmitida através do consumo desse alimento extraído de animais infectados, e por se apresentar de forma idêntica ao *Mtb*, infecta seres humanos e causa, com maior frequência, as formas ganglionares e extrapulmonares da doença (BRASIL, 2019).

A imunidade da TB é mediada por células, sendo o macrófago alveolar a principal célula de defesa. Ao adentrar o organismo do hospedeiro, os bacilos alojam-se nos alvéolos pulmonares e neste local entram em contato com as células T (CD4+, CD8+, CD14+), as quais liberam linfocinas, interleucinas e citocinas, sendo os principais a interleucina 2 (IL2) e o INF- γ , que atraem os macrófagos até a região do patógeno, os quais irão fagocitá-lo (ROSEMBERG, 2001).

Após a fagocitose, o bacilo será contido ou morto através de quatro mecanismos, sendo eles a morte através de oxidantes, formação de granuloma, apoptose ou a latência. Para a morte dos bacilos, os macrófagos os fagocitam e matam com o auxílio do INF- γ e do fator de necrose tumoral (TNF), os quais o dão a capacidade de produzir peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e óxido nítrico (NO) que liberam oxidantes lesivos à micobactéria. Na formação do granuloma, as células monocitárias se fundem com as células epitelióides, formando os gigantócitos multinucleados (células de Langhans). Ao formar o granuloma, o TNF participa no processo de evolução para a necrose caseosa no centro com a finalidade de conter os bacilos. Na apoptose, o macrófago fagocita o bacilo com auxílio do INF γ e da adenosina trifosfato (ATP), e os bacilos morrem juntamente com os macrófagos, pois nestas células ocorre a mudança do metabolismo para a degradação do bacilo e em consequência a própria célula tem seu DNA fragmentado. Durante estes processos, muitos bacilos permanecem viáveis em estado de latência (ROSEMBERG, 2001).

2.3 INFECÇÃO LATENTE POR *Mycobacterium tuberculosis* (ILTb)

A ILTB caracteriza-se por ausência de sinais clínicos da doença ativa e ocorre depois que um indivíduo foi exposto ao Mtb, na qual a infecção foi estabelecida e uma resposta imune foi gerada para controlar o patógeno e forçá-lo a um estado de latência (PARRISH; DICK; BISHAI, 1998).

Estima-se que pouco menos de um quarto da população mundial esteja infectada pelo Mtb (23% com IC: 20,4% - 26,4%), com um total aproximado de 1,7 bilhão de pessoas (HOUBEN e DOOD, 2016). Destes, aproximadamente 10% terão o risco de desenvolver a forma ativa ao longo da vida, sendo a maioria nos primeiros dois anos após a infecção, já na PVHA, essa porcentagem aumenta para até 10% ao ano (TUFARIELLO; CHAN; FLYNN, 2003; PARRISH; DICK; BISHAI, 1998).

Após a inalação dos bacilos, eles irão se proliferar nos macrófagos dos alvéolos pulmonares. Para a sobrevivência intracelular do Mtb, ele precisa ter a capacidade de interromper a acidificação interna dos macrófagos, com isso, a imunidade inadequada do hospedeiro permite o escape dos bacilos que ocasionará uma bacteremia transitória no organismo e sua disseminação por todo o corpo. Nesse processo, o indivíduo é assintomático e após essa disseminação, o organismo pode recrutar novamente as células T e os macrófagos, ocasionado pela resposta imune secundária, e controlar a infecção (PARRISH; DICK; BISHAI, 1998).

Existem quatro modelos de hipóteses para a localização e estado fisiológico do Mtb durante sua latência. O primeiro é o modelo focal, onde os bacilos ficam alojados em lesões granulomatosas antigas e nos linfonodos regionais. No segundo modelo, os bacilos são disseminados durante a infecção primária e podem residir em locais difusos ao longo dos pulmões e outros tecidos do organismo. No terceiro modelo, de crescimento não proliferativo, os bacilos são metabolicamente ativos e se dividem, mas não se proliferam devido a contenção parcial pelo sistema imunológico que elimina a maioria dos novos bacilos. E no último modelo, de inatividade metabólica, os bacilos entram em um estado semelhante ao esporo sem divisão celular ou função metabólica, onde são viáveis, mas inativos (PARRISH; DICK; BISHAI, 1998).

Os fatores associados à reativação da doença estão relacionados à incompetência do sistema imune, como a infecção pelo HIV, doenças ou tratamentos imunossupressores, idade menor que dois anos e maior que 60, diabetes mellitus, desnutrição, uso de drogas e insuficiência renal crônica (PARRISH; DICK; BISHAI, 1998; BRASIL, 2018).

2.4 HIV

Os primeiros relatos de caso da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids) datam de 1981, em homossexuais do sexo masculino, nos Estados Unidos. Acredita-se que a doença se originou de retrovírus não patogênico de primatas (STLV III - *simian T-lymphotropic vírus type III*) transmitido através de mordida de animal infectado ou consumo alimentar de partes mal-cozidas, com o início da pandemia no continente africano. No Brasil, o primeiro caso ocorreu em 1982 no estado de São Paulo (CEZAR; DRAGANOV, 2014).

O HIV é uma partícula esférica, que mede de 100 a 120 nm de diâmetro, pertencente à família Retroviridae e ao gênero *Lentivirinae* e, apresenta em seu núcleo duas cópias de RNA de cadeia simples, encapsuladas por uma camada proteica, capsídeo e um envelope externo composto por uma bicamada fosfolipídica (BRASIL, 2013a).

As pessoas que contraem o HIV evoluem para uma grave disfunção do sistema imunológico em virtude da constante destruição dos linfócitos T CD4+, que são as principais células alvo deste vírus. A contagem destas células é um importante marcador para estimar o prognóstico da doença e acompanhamento do uso dos antirretrovirais (BRASIL, 2010). Ao destruir essas células, a imunidade do organismo é enfraquecida, permitindo o surgimento de infecções oportunistas como a TB, infecções fúngicas, infecções bacterianas graves e alguns tipos de câncer (WHO, 2021b).

A infecção pelo HIV apresenta quatro fases, sendo elas a infecção aguda, que ocorre nas primeiras semanas após o contágio, a latência clínica ou fase assintomática, a fase sintomática e por fim o desenvolvimento da síndrome da imunodeficiência adquirida. Em indivíduos não tratados, estima-se que o tempo médio entre o contágio e o aparecimento da doença esteja em torno de dez anos (BRASIL, 2013a).

Conforme a OMS, 38,4 milhões de pessoas no mundo viviam com o HIV em 2021, 75% dessas pessoas tiveram acesso à terapia antirretroviral e 15% das pessoas infectadas não sabiam do diagnóstico (WHO, 2021b). Neste mesmo ano, 1,5 milhão de pessoas se tornaram recém infectadas e 650 mil vieram a óbito por doenças relacionadas à AIDS (UNAIDS, 2022).

No Brasil, 920 mil pessoas viviam com HIV em 2021, destes 89% tiveram o diagnóstico, 77% faziam o tratamento com antirretroviral e 94% estava com a carga viral (CV) indetectável (BRASIL, 2021a).

2.5 COINFECCÃO TB-HIV

2.5.1 Epidemiologia

Ao longo dos anos o perfil da TB modificou-se com o surgimento do HIV na década de 80, sendo este o principal fator de risco para o adoecimento pelo bacilo (PARRISH; DICK; BISHAI, 1998).

Segundo a OMS, PVHA tem 18 vezes mais chances de desenvolver a TB ativa do que pessoas sem HIV, sendo sua principal causa de morte. No ano de 2019, dos estimados 10 milhões de pessoas que desenvolveram a TB no mundo, 8,2% eram PVHA e neste mesmo ano, dos 1,4 milhão de mortes pelo bacilo, 15% foram em virtude da coinfeção (WHO,2020). No Brasil, em 2021, 8,3% dos casos novos de tuberculose eram coinfeção entre TB-HIV, sendo o Distrito Federal com o maior índice (14,5%) (BRASIL, 2022).

2.5.2 Estratégias de controle da TB entre PVHA

Em decorrência do maior risco de desenvolvimento de TB em PVHA, algumas estratégias para o controle da infecção foram instituídas. No Brasil, desde 1997, a testagem para HIV passou a ser recomendada para todos os doentes com TB e, em 2013, o tratamento com antirretrovirais passou a ser indicado para todas as pessoas diagnosticadas com HIV (BRASIL, 2021a). Também é indicado a realização do teste tuberculínico anualmente e a

efetuação do tratamento preventivo em caso de infecção latente, após descartada doença ativa (BRASIL, 2019).

Após a constituição do programa de estratégia pelo fim da TB pela OMS, em 2014, o Brasil, sendo o principal proponente, realizou a criação de um “Plano Nacional para o fim da TB”. Neste plano, dentro do primeiro pilar, onde encontra-se as recomendações de “prevenção e cuidado integrado centrados na pessoa com tuberculose”, o objetivo três é destinado aos cuidados com TB-HIV (BRASIL, 2021b).

Neste objetivo encontra-se seis principais estratégias, sendo elas:

- a) Fortalecer o diagnóstico oportuno do HIV entre pessoas com TB e da TB em PVHA;
- b) Promover ações que viabilizem o cuidado das pessoas com coinfeção TB-HIV em um mesmo serviço assistencial;
- c) Promover o início oportuno da terapia antirretroviral entre pessoas com coinfeção TB-HIV;
- d) Ampliar a realização do diagnóstico e tratamento da ILTB em PVHA: fomentar o monitoramento do tratamento da ILTB nas PVHA com $CD4+ \leq 350$ céls/mm³ pelo Sistema de Monitoramento Clínico das PVHA (SIMC);
- e) Fortalecer a articulação entre equipes, serviços e coordenações de TB e HIV/AIDS no desenvolvimento de ações colaborativas TB-HIV;
- f) Fortalecer as ações de vigilância e o monitoramento de indicadores relacionados à coinfeção TB-HIV, favorecendo a qualificação das atividades colaborativas TB-HIV (BRASIL, 2021b).

O diagnóstico e tratamento precoce da coinfeção TB-HIV auxilia na redução da morbimortalidade deste grupo, para isso é recomendado a investigação de TB deste em todas as consultas, mediante o questionamento da existência de um dos quatro sintomas principais: febre, tosse, sudorese noturna e emagrecimento. Quando qualquer um dos sintomas presentes, é necessária a investigação da doença ativa (BRASIL, 2013b; BRASIL, 2019).

2.6 TRATAMENTO E DIAGNÓSTICO DA ILTB EM PVHA

A realização da TPI mostra-se necessária em caso de TT igual ou superior a 5 mm e descartada TB ativa com a realização de radiografia de tórax; quando a contagem de $CD4+$ for igual ou inferior a 350 céls/mm³, independentemente do resultado de TT ou IGRA; contato intradomiciliar ou institucional de pacientes com TB pulmonar ou laríngea; registro documental de resultado de TT igual ou superior a 5 mm e não submetido ao tratamento na

ocasião; e radiografia de tórax com cicatriz radiológica de TB sem tratamento anterior e independente do resultado do TT (BRASIL, 2019).

O tratamento é realizado com o uso de isoniazida (H) na dose de 5 a 10 mg/kg de peso até a dose máxima de 300mg/dia, sendo feito por um período mínimo de seis meses, onde a administração entre nove e dose meses se mostrou mais eficiente (BRASIL, 2011).

Não existe um padrão-ouro para o diagnóstico da ILTB, é mais comumente realizado no Brasil o TT, no entanto, um teste mais novo, o IGRA, foi recém implantado pelo MS para a triagem da infecção em PVHA (OVERTON et al., 2018; BRASIL, 2019; BRASIL, 2020a; BRASIL, 2020b).

2.6.1 Teste Tuberculínico

Desenvolvido por Mantoux em 1907, este teste baseia-se em princípios de hipersensibilidade tardia para recrutar células T de memória para o local da inoculação intradérmica de derivado proteico purificado (PPD) de *Mycobacterium* (HERRERA et al, 2011). Após a aplicação do PPD, a leitura é realizada 48 a 72 horas posteriores, podendo ser estendido até 96 horas. A inoculação do antígeno desencadeia uma reação do tipo antígeno-anticorpo, seguida de uma resposta dependente da reatividade celular de linfócitos T sensibilizados, que, após a reexposição às estruturas antigênicas do bacilo, tornam-se ativados e, conseqüentemente, expressam-se no local de aplicação do TT desencadeando um aumento da permeabilidade vascular, com exsudação de fluídos, eritema e edema local na derme, com pico entre 48 a 72 horas após a administração do PPD. A reação evidenciada é chamada de hipersensibilidade tardia (BRASIL, 2014b).

Atualmente, é o exame mais importante no Brasil para o diagnóstico da ILTB e é obtido de um filtrado de cultivo de sete cepas selecionadas de *M. tuberculosis* esterilizado e concentrado, sendo a tuberculina usada o PPD RT-23 (PPD – *Purified Protein Derivatite*, RT: *Reset Tuberculin*, 23: número da partida) de procedência dinamarquesa (*Statens Serum institut de Copenhagen/Dinamarca*) (BRASIL, 2014b).

Apesar da sua grande importância para diagnóstico de ILTB, esse exame apresenta algumas limitações, sendo elas: diferença na administração do teste, podendo influenciar no resultado; subjetividade na leitura em virtude da variabilidade do resultado entre leitores ou em um mesmo leitor; necessidade de uma aplicação *booster*, através da recuperação da imunidade mediada por células após a primeira aplicação; falso positivo devido a sensibilidade a antígeno de MNT; não diferenciar entre infecção ativa ou latente e falso positivo em vacinados com a BCG (Bacilo de Calmette e Guérin) (MENZIES, 1999). Outros

fatores limitantes são o não retorno para a leitura do TT após o tempo estipulado, ocorrendo a perda do resultado do exame (BROCK et al., 2004; LINAS et al., 2011), e a presença de resultados falso negativos em caso de tuberculina mal conservada, leitor inexperiente, TB grave ou disseminada, outras doenças infecciosas agudas virais, bacterianas ou fúngicas, imunodepressão avançada (AIDS, uso de corticosteroides, outros imunossupressores e quimioterápicos), vacinação com vírus vivos em período menor que quinze dias, neoplasias, desnutrição, diabetes mellitus, insuficiência renal e outras condições metabólicas, gravidez, crianças com menos de três meses de vida, idosos acima de sessenta e cinco anos e febre durante o período da realização do teste e nas horas que a sucedem (BRASIL, 2019).

A interferência da BCG após dez anos da vacinação no TT é mínima, no entanto, quando a vacina aplicada após a infância, pode ocorrer reações mais frequentes, persistentes e maiores nos resultados do teste. No Brasil, o protocolo de vacinação é de crianças até cinco anos de idade, não realizando a aplicação após esse período (FARHAT et al., 2006; BRASIL, 2014b).

2.6.2 Ensaio de liberação de interferon-gamma

Os ensaios de liberação de interferon gama (IFN- γ) (IGRA – *interferon-gamma release assays*) são alternativas laboratoriais ao TT para diagnóstico de ILTB. Os IGRAs são ensaios ex vivo que medem a resposta das células T após estimulação com antígenos que são relativamente específicos para Mtb (BANAEI et al., 2016).

O quantiferon (QNF) é capaz de detectar *in vitro*, por meio de ensaio de imunorabsorção enzimática (ELISA), a resposta imune mediada por células. Ele mede a liberação de IFN- γ pelas células T após estimulação por antígenos específicos para o complexo *M. tuberculosis* (com exceção de subcepas BCG). Essas proteínas são o ESAT-6 (*early secreted antigenic target 6*) e CFP-10 (*culture filtrate protein 10*) que não estão presentes em nenhuma das cepas utilizadas na vacina da BCG na maioria das MNT, com exceção do *M. kansasii*, *M. szulgai* e *M. marinum*. Esses antígenos são codificados por genes localizados na região do locus de diferença 1 (RD1) do genoma Mtb (PAI et al., 2014).

A mais nova geração de IGRAs é o QuantiFERON – TB Gold Plus (QFT- Plus). Sua novidade é que ele induz uma resposta das células T CD8+, além das células T CD4+, coletando assim uma resposta mais ampla dos subconjuntos de células T do que os IGRAs anteriores. Foi desenvolvido com o objetivo de melhorar a detecção de ILTB, especialmente entre contatos recentemente expostos, hospedeiros imunocomprometidos e crianças pequenas (SHAFEQUE et al., 2020).

O ensaio QFT-Plus consiste em quatro tubos, sendo eles um tubo de controle negativo (nil), que mede a resposta de fundo do IFN- γ ; um tubo de controle positivo (mitógeno), que mede a resposta de células T independente de antígeno; o tubo de antígeno TB1, que contém os antígenos peptídicos ESAT-6 e CFP-10 para detectar principalmente a resposta das células T CD4+; e o tubo de antígeno TB2, que contém peptídeos adicionais mais curtos de ESAT-6 e CFP-10 para detectar as respostas de células T CD4+ e CD8+ (SHAFEQUE et al., 2020).

Assim, como vantagens, ele não apresenta resposta cruzada com a BCG e as MNT, resultado não sujeito a interpretação do leitor, ser realizado por amostra biológica (reduzindo riscos de efeitos adversos) e requer apenas uma visita do paciente, não necessitando de retorno para leitura. No entanto, algumas desvantagens são observadas, como o custo elevado comparado ao TT, a necessidade da realização de coleta de sangue e um laboratório bem equipado e com equipe treinada para o correto manuseio do teste visando a viabilidade dos linfócitos (FERRARA et al., 2006).

Em 10 de setembro de 2020, a CONITEC avaliou a incorporação do IGRA no SUS e em 11 de novembro do mesmo ano, uma portaria do Ministério da Saúde SCTIC/MS de número 50, tornou pública a decisão de incorporar o teste IGRA para detectar ILTB em PVHA, crianças em contato com casos de TB ativa e pacientes candidatos a transplante de células-tronco (BRASIL, 2020a; BRASIL, 2020b).

2.7 JUSTIFICATIVA

Considerando a importância da TB em PVHA e as dificuldades do TT para o diagnóstico de rotina da ILTB nos serviços especializados, a substituição do TT pelo IGRA foi uma alternativa encontrada em nível de Saúde Pública. Kussen et al (2006) encontraram uma concordância entre os testes IGRA e TT em PVHA de 0,214, no entanto o IGRA utilizado no estudo foi o QuantiFERON - TB Gold. Não encontramos estudos que analisaram a concordância do QFT- Plus e TT em PVHA. Entendendo que a avaliação do uso de QFT- Plus e TT em PVHA, bem como de fatores associados à não concordância entre os testes, este estudo foi desenvolvido para contribuir com o conhecimento das estratégias de controle da TB em PVHA.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o TT e IGRA QFT- Plus para o rastreamento diagnóstico de ILTB em PVHA atendidas em um centro de referência de doenças infecciosas em Campo Grande, MS.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Estimar a prevalência de ILTB em PVHA e investigar fatores associados;
- b) Avaliar a concordância entre os testes QFT- Plus e TT para diagnóstico da ILTB em PVHA;
- c) Correlacionar o resultado do QFT-Plus e o diâmetro do TT com nível de células CD4+ em sangue periférico;
- d) Avaliar os fatores associados à discordância entre os testes.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO, LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo descritivo transversal que comparou dois métodos de rastreio em PVHA acompanhados na Unidade de Doenças Infecciosas (UDIP) do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP) da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS), no qual os participantes foram submetidos aos testes QFT Plus e TT para diagnóstico de ILTB.

Este hospital é uma referência estadual para tratamento de HIV/AIDS e atualmente atende 1943 pacientes dessa população.

A seleção dos participantes ocorreu no período de outubro de 2019 a março de 2021.

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo compõe parte do projeto “Estudo de custo-efetividade da implementação do teste *Interferon-gama release assay* (IGRA) em comparação com o teste tuberculínico (TT) para o rastreio de tuberculose latente em população vivendo com HIV/Aids” que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFMS, sob CAAE de número 08623219.8.2002.0021 (ANEXO A). Todos os participantes foram informados dos riscos e benefícios do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A).

4.3 PARTICIPANTES:

Os participantes da pesquisa eram adultos PVHA, os quais foram convidados durante o atendimento ambulatorial de rotina, obedecendo aos seguintes critérios:

4.3.1 Critérios de inclusão

- a) ter 18 anos ou mais;
- b) diagnóstico confirmado de HIV em seguimento no local de estudo.

4.3.2 Critérios de exclusão

- a) Suspeita de TB ativa atual ou prévia;
- b) história de tratamento de ILTB prévia;
- c) TT realizado há menos de 6 meses da data de inclusão no estudo;

- d) indisponibilidade para retornar para leitura do TT no tempo adequado (72 a 96 horas da aplicação intradérmica);
- e) indisponibilidade ou impossibilidade de coleta de sangue para a realização do IGRA;
- f) incapacidade para compreender o TCLE.

4.3.3 Cálculo amostral

O tamanho da amostra para a taxa de prevalência de ILTB do local e período do estudo, considerando a população de 1943 indivíduos cadastrados no Serviço, foi estimada em 239 pacientes. Para este cálculo foram considerados: prevalência global de ILTB de 23% (HOUBEN; DOOD, 2016), a amplitude do intervalo de confiança de 0,05 e o nível de confiança de 95%.

Para a análise de concordância, considerando uma probabilidade de tolerância β de 99% e uma taxa de discordância α de 0,05, o tamanho da amostra foi calculado em 130 pacientes (LIAO, 2010)

4.3.4 Seleção de participantes

Os pacientes foram convidados a participar no momento no qual procuravam o serviço para atendimento ou coleta de sangue para exames. Aqueles que concordaram e assinaram o TCLE foram submetidos aos procedimentos do estudo.

4.4 PROCEDIMENTOS

4.4.1 Coleta de dados clínicos, epidemiológicos, sociais e demográficos

Foram coletados, com formulário elaborado para este projeto (APÊNDICE B), dados demográficos, sociais, hábitos de vida, aspectos clínicos, métodos diagnósticos, tratamento, evolução e possível contato com tossidor crônico ou pessoa com diagnóstico de tuberculose.

4.4.2 Teste tuberculínico

Para o TT (MANTOUX, 1912) foi utilizada a proteína tuberculina purificada (PPD-RT 23 SSI AJVaccines®), a qual foi aplicada por via intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1 ml (2UT), utilizando seringa de 1 ml ultra fine da Becton Dickinson – BD® e respeitando o ângulo de 15° entre a agulha e a epiderme. A aplicação era realizada nas segundas, terças e sextas-feiras, para permitir a realização da leitura após 72 a 96 horas (BRASIL, 2014b).

A leitura do resultado do teste positivo foi realizada medindo o maior diâmetro transversal da área endurecida palpável com auxílio de régua transparente e o resultado registrado em milímetros. Resultados < 5 mm foram classificados como negativos e ≥ 5 mm como positivo, conforme protocolo do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014b).

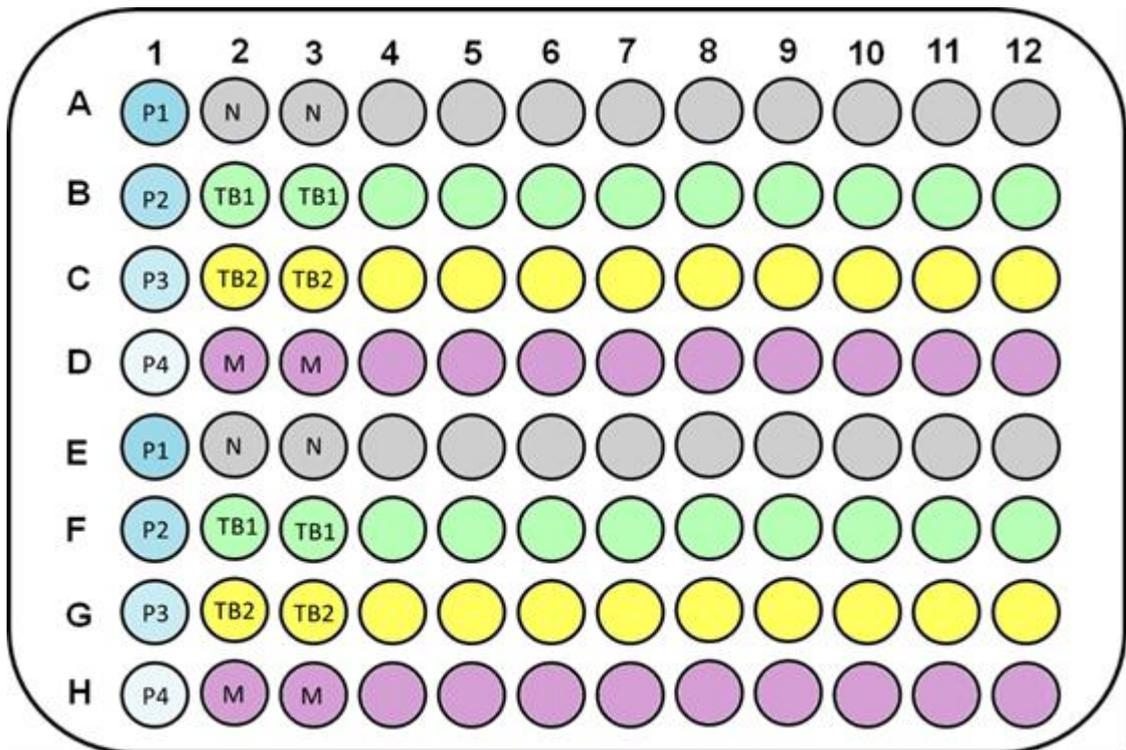
4.4.3 Ensaio de liberação de interferon-gama (IGRA)

Para a realização do QuantiFERON-TB Gold Plus® (QFT-Plus), seguiu-se as recomendações do fabricante (Qiagen, Hilden, Alemanha). Para isto, foi realizado treinamento pela Qiagen Brasil, onde foi apresentado todo o protocolo e correto manejo do teste. As análises dos exames foram realizadas no Laboratório de Doenças Infecciosas e Parasitárias (LabDIP), da Faculdade de Medicina (FAMED) da UFMS.

O sangue dos participantes do estudo foi coletado respeitando a ordem de antes da aplicação do TT, por enfermeiros treinados da UDIP. Foram coletados quatro tubos de exames do kit, com 1 ml de sangue cada, sendo eles um de controle positivo (mitógeno) de tampa roxa, os tubos de antígenos TB1 e TB2 (com coquetéis de peptídeos que simulam as proteínas ESAT-6 e CFP-10, de tampas verde e amarela, os quais estimulam as células CD4+ e CD4+/CD8+, respectivamente) e um tubo de controle negativo (nulo) de tampa cinza. Após a coleta, os tubos foram homogeneizados 10 vezes verticalmente, para misturar o sangue com os componentes aderidos às paredes dos tubos.

Ao final do turno de coletas, os tubos eram encaminhados para o laboratório e incubados em estufa à 37°C (± 1) entre 16 e 24 horas, sendo mantidos em posição vertical durante este período. Ao final da incubação, os tubos eram centrifugados a 2500 g por 15 minutos, o plasma era transferido para microtubos de 2 ml devidamente identificados com os números do estudo (respeitando a sequência do kit) e armazenados em freezer -20° C até serem processados por ELISA, seguindo os protocolos disponibilizados pelo fabricante e mantendo a ordem, na placa, dos controles em duplicata na primeira coluna e dois pacientes por coluna, nas demais (Figura 1).

Figura 1 - Esquema da distribuição em placa para ensaio de imunoabsorção enzimática.



Legenda: P1- padrão 1; P2- padrão 2; P3- padrão 3; P4- padrão 4; N- tubo nulo; TB1- antígeno TB1; TB2- antígeno TB2; M- mitógeno. Cada coluna representa dois participantes (A-D e E-H).

Ao final do processo, era realizada a leitura de Densidade Ótica (DO) em leitora de ELISA através do filtro 450 nm e filtro de referência de 630 nm. Os dados obtidos na leitora eram transferidos para um notebook e inseridos no software da QuantiFERON disponibilizado pelo fabricante (versão 2.72.2). Este programa calcula os dados, verifica a qualidade das análises e disponibiliza um resultado para cada indivíduo, podendo ser positivo, negativo ou indeterminado. No estudo, o resultado indeterminado foi considerado negativo (Tabela 1).

Tabela 1 - Critérios de interpretação dos resultados do QuantiFERON®-TB Gold Plus, Qiagen, Hilden, Alemanha – 2019.

Resultado	Interpretação da probabilidade de infecção por <i>M. tuberculosis</i>	Nulo (IU/ml)	TB1 menos nulo (IU/ml)	TB2 menos nulo (IU/ml)	Mitógeno menos nulo (IU/ml)
Positivo	Provável	≤8,0	≥0,35 e ≥ 25% de Nil	Qualquer	Qualquer
		≤8,0	Qualquer	≥0,35 e ≥25% de Nil	Qualquer
Negativo	Improvável	8,0	≥0,35 e < 25% de Nil	<0,35 IU/ml ou <0,35 IU/ml	≥0,5
Indeterminado	Não é possível determinar a probabilidade de infecção por <i>M. tuberculosis</i>	≤8,0	≥0,35 e < 25% de Nil	<0,35 IU/ml ou <0,35 IU/ml	< 0,5
		> 8,0	Qualquer	Qualquer	Qualquer

Fonte: dados disponibilizados pelo fabricante

4.4.4 Radiografia de tórax

Foi solicitada uma radiografia de tórax simples nas incidências posteroanterior e perfil dos participantes. A avaliação de todas as radiografias foi realizada por um único médico para a padronização das análises, conforme formulário de coleta (APÊNDICE B). Foram consideradas alterações sugestivas de ILTB, nódulos calcificados, nódulos com densidade de fibrose, faixas densas sugestivas de fibrose pulmonar e espessamento pleural (BRASIL, 2019).

4.5 CRITÉRIO DIAGNÓSTICO

Foram considerados casos de ILTB aqueles com IGRA positivo ou TT positivo (teste em paralelo) e descartada TB ativa na avaliação clínica e radiológica.

4.6 ANÁLISE DE DADOS

Os dados obtidos na pesquisa foram tabulados em planilha do Microsoft Excel (Office 365) para a realização das análises estatísticas. As análises foram realizadas nos softwares Jamovi (versão 1.6) e Epi Info (versão 7.2) para Windows.

As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão (DP) ou mediana com intervalo interquartil (IQR). As variáveis categóricas foram descritas como frequências e porcentagens. Utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk para verificar normalidade na distribuição entre os dados.

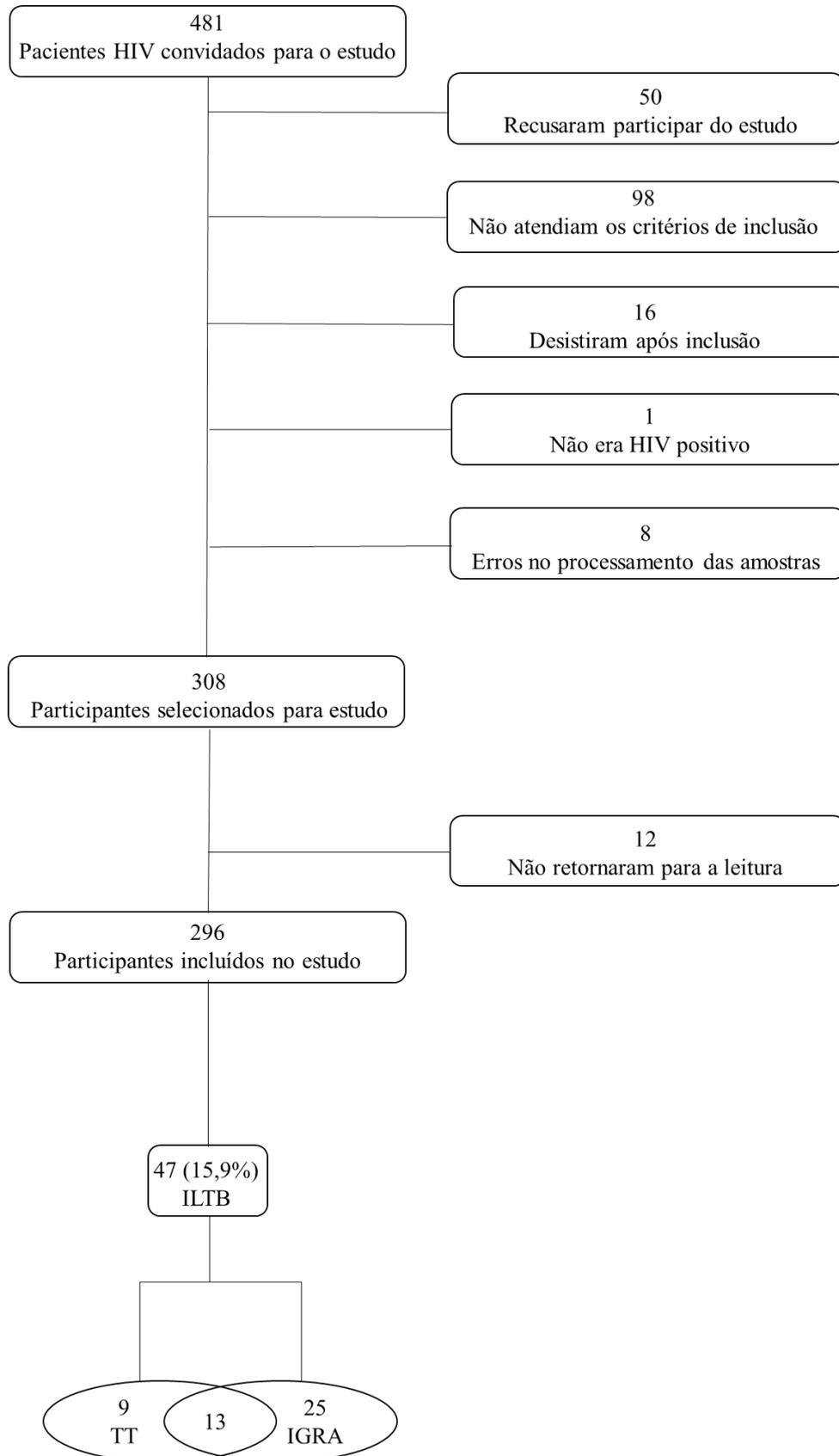
Os testes de qui-quadrado ou exato de Fisher foram usados na comparação entre as variáveis categóricas. Sendo o último usado quando mais de 20% dos valores esperados de uma variável eram menores do que 5. Para a análise das variáveis contínuas utilizou-se o teste Mann-Whitney.

Para avaliar o grau de concordância entre os testes, utilizou-se o coeficiente kappa. O coeficiente kappa foi interpretado como insignificante quando $\kappa < 0,00$; leve $0,00 \leq \kappa \leq 0,20$; razoável $0,21 \leq \kappa \leq 0,40$; moderado $0,41 \leq \kappa \leq 0,60$; substancial $0,61 \leq \kappa \leq 0,80$ e quase perfeito quando $\kappa > 0,80$ (WATSON; PETRIE, 2010).

5 RESULTADOS

Durante o período de seleção dos participantes, 481 PVHA do ambulatório do UDIP foram convidados para o estudo. Destes, 50 recusaram participação, 98 não atendiam aos critérios de elegibilidade, 16 desistiram, em um o diagnóstico de HIV foi descartado após a inclusão e 8 foram excluídos porque houve erro de processamento das amostras. Dos 308 que fizeram o TT, 12 (3,9%) não retornaram para a leitura. Assim, foram incluídos 296 participantes (Figura 2).

Figura 2 - Fluxograma dos pacientes convidados para o estudo no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande – MS durante o período de outubro de 2019 a março de 2021.



A mediana de idade dos participantes foi de 44 (IQR 1 = 33,3; IQR 3 = 54) anos. Observou-se predomínio de homens (60,8%), não brancos (67,2%), com escolaridade igual ou superior a nove anos (67,6%), renda pessoal de até 3 salários-mínimos (75,7%) e 68,2% tinham casa própria. Eles tinham mediana de 556 (IQR 1 = 395; IQR3 = 774,5) células CD4+/mm³ de sangue e a maioria (88,2%) tinham CV de HIV indetectável. Não foram observadas associações entre variáveis sociodemográficas, clínicas e de exposição à tuberculose com a ILTB (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2 - Distribuição de pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) segundo variáveis sociodemográficas e presença de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB). Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande - MS. De outubro de 2019 a março de 2021 (n=296).

VARIÁVEL		Total		ILTB				p
		N	%	Não		Sim		
				N	%	N	%	
Sexo	Feminino	117	39,5	101	40,6	16	30,0	0,402*
	Masculino	179	60,5	148	59,4	31	66,0	
Idade	20-39	120	40,5	105	42,2	15	31,9	0,267*
	40-59	126	42,6	101	40,6	25	53,2	
	≥60	50	16,9	43	17,3	7	16,9	
Cor	Branca	96	32,5	80	32,1	16	34,8	0,724*
	Não branca	199	67,5	169	67,9	30	65,2	
Residência	Aluguel/outra	94	31,8	76	30,5	18	38,3	0,294*
	Própria	202	68,2	179	69,5	30	61,7	
Escolaridade	0-8 anos	96	32,4	81	32,5	15	32,0	0,934*
	9 ou mais anos	200	67,6	168	67,5	32	68,0	
Renda pessoal	Até 3 salários	224	75,7	189	75,9	35	74,5	0,824**
	Acima de 3 salários	46	15,5	39	15,7	7	14,9	
	Não informou	26	8,8	21	8,4	5	10,6	
Renda familiar	Até 3 salários	150	50,7	126	50,6	24	51,1	0,955*
	Acima de 3 salários	74	25,0	63	25,3	11	23,4	
	Não informou	72	24,3	60	24,1	12	25,5	
Tabagismo	Atual	45	15,2	37	14,9	8	17,0	0,308*
	Progresso	91	30,7	81	32,5	10	21,3	
DPOC	Não	160	54,1	131	52,6	29	61,7	0,775*
	Sim	10	3,4	9	3,6	1	2,1	
	Ignorado	4	1,4	3	1,2	1	2,1	
Diabetes mellitus	Não	282	95,3	248	84,4	46	15,6	0,748**
	Sim	18	6,1	16	6,5	2	4,3	
Álcool rotineiro	Atual	30	10,2	28	11,3	2	4,3	0,175*
	Progresso	33	11,2	25	10,1	8	17,4	
	Não	231	78,6	195	78,6	36	78,3	
Drogas ilícitas	Atual	11	3,7	9	3,6	2	4,3	0,938**
	Progresso	33	11,2	28	11,3	5	10,6	
	Não	251	85,1	211	85,1	40	85,1	
Contagem de CD4 +	<350 céls/mm ³	59	29,9	55	22,1	4	8,5	0,033*
	≥350 céls/mm ³	237	80,1	194	77,9	43	91,5	
Carga viral do HIV	Detectada	35	11,8	27	10,8	8	17,0	0,229*
	Não detectada	261	88,2	222	89,2	39	83,0	
RX de tórax#	Sim	13	6,0	8	4,5	5	12,8	0,061**
	Não	205	94,0	171	95,5	34	87,2	

Legenda: ILTB - infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*.

*Teste qui-quadrado. **Teste exato de Fisher. # Radiografia de tórax com calcificação ou lesão sugestiva de cicatriz de TB, sem tratamento anterior para TB.

Tabela 3 - Distribuição de pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) segundo variáveis de exposição e infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB). Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande - MS. De outubro de 2019 a março de 2021 (n=296).

VARIÁVEL		Total		ILTB				p
		N	%	Não		Sim		
		N	%	N	%	N	%	
Número de moradores	≥ 2 pessoas	227	76,7	195	78,3	32	68,1	0,128*
	< 2 pessoas	69	23,3	54	21,7	15	31,9	
Contato de tossidor em casa	Sim	22	7,4	16	6,4	6	12,8	0,134**
	Não	274	92,6	233	93,6	41	87,2	
Contato de TB em casa	Sim	27	9,1	22	8,8	5	10,6	0,782**
	Não	269	90,9	227	91,2	42	89,4	
Contato de tossidor no trabalho	Sim	18	10,8	14	10,0	4	14,8	0,497**
	Não	149	89,2	126	90,0	23	85,2	
Contato de TB no trabalho	Sim	9	5,4	7	5,0	2	7,4	0,639**
	Não	158	94,6	133	95,0	25	92,6	
Encarceramento prévio	Sim	17	5,7	13	5,2	4	8,5	0,324**
	Não	279	94,3	236	94,8	43	91,5	

Legenda: *Teste qui-quadrado; **Teste exato de Fisher.

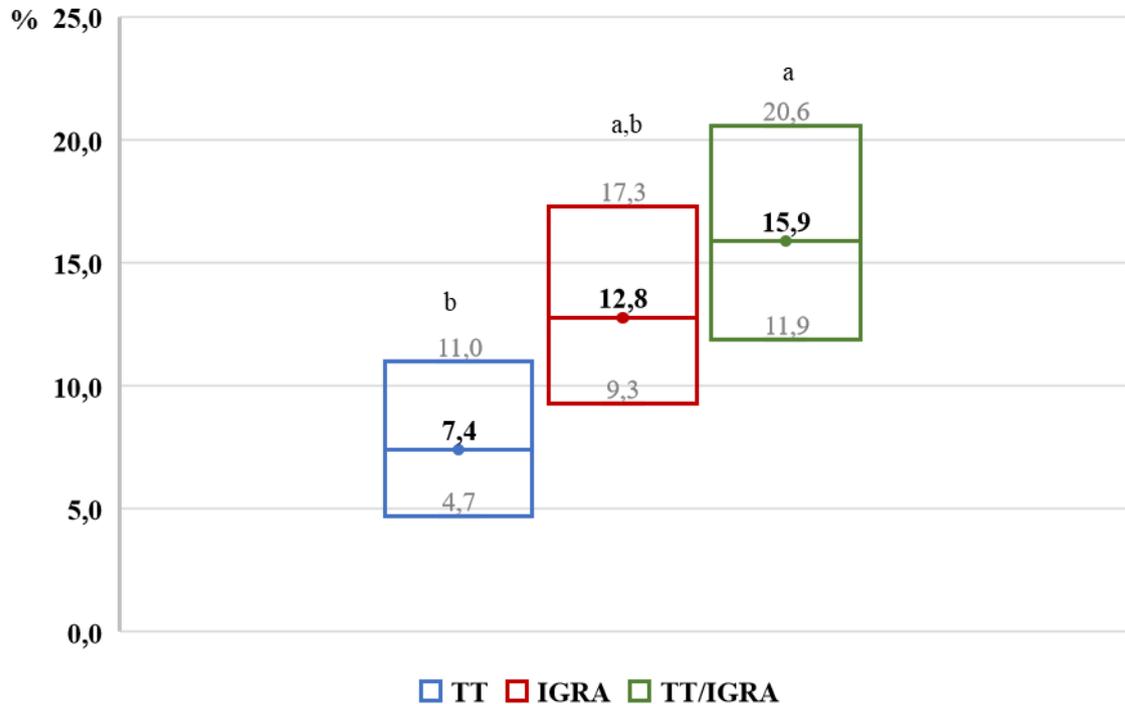
Dos 296 participantes do estudo, 47 apresentaram diagnóstico de ILTB, resultando em uma taxa de prevalência de 15,9% (IC 95%: 11,9 - 20,6%).

A taxa de prevalência da ILTB, se apenas o TT fosse usado para seu diagnóstico, não difere da taxa observada usando apenas o QFT-Plus. No entanto, a utilização dos dois testes em paralelo revelou uma taxa de prevalência de ILTB superior à observada utilizando apenas o TT (Figura 3).

Apenas dois participantes apresentaram resultado indeterminado no IGRA, e ambos apresentavam TT < 5 mm, contagem de CD4+ > 350 céls/mm³ e CV indetectável.

A figura 3 ilustra que a taxa de prevalência de ILTB detectada pela realização de ambos os testes em paralelo foi superior à detectada apenas pelo TT, mas semelhante à detectada apenas pelo QFT-plus.

Figura 3 - Taxas de prevalência e intervalo de confiança de 95% de ILTB em pessoas vivendo com HIV/Aids, considerando três abordagens diagnósticas: teste tuberculínico (TT), ensaio de liberação de interferon gama (IGRA) e testagem em paralelo de ambos. Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande - MS. De outubro de 2019 a março de 2021 (n=296).



A contagem de células CD4+ nos participantes com ILTB foi de 671,4 céls/mm³ (min 107 e máx. 1615) e nos participantes sem ILTB foi de 601 céls/mm³ (min 18 e máx. 1753) (p=0,127).

Dos 296 participantes incluídos, 9 foram positivos apenas para TT, 25 apenas para o IGRA e 13 positivo em ambos. Assim sendo, 34 (11,5%) participantes tiveram resultados discordantes entre os testes. O coeficiente kappa apresentado foi razoável ($\kappa = 0,374$ IC95%: 0,177 – 0,572, p= 0,001) (Tabela 4).

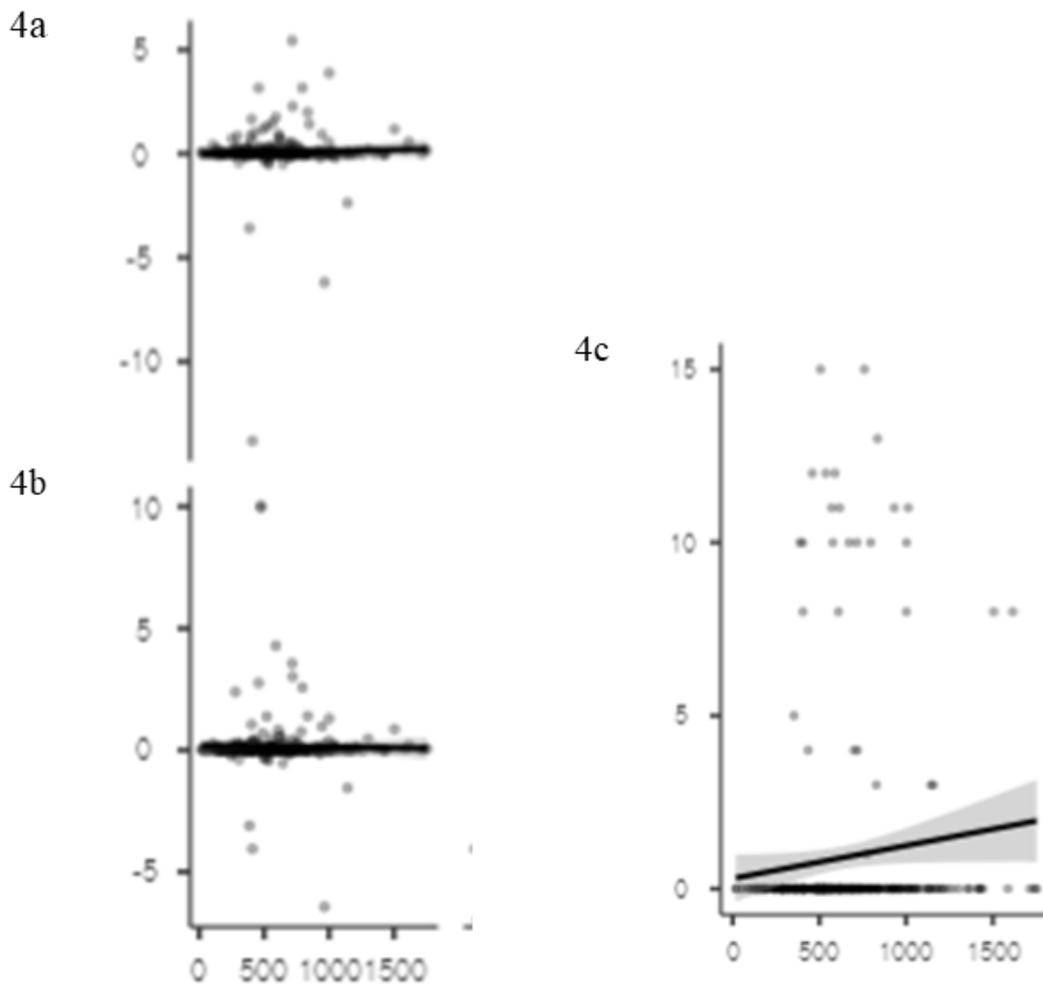
Tabela 4 - Concordância entre Teste Tuberculínico e IGRA em PVHA do HUMAP entre outubro de 2019 a março de 2021. (n=296).

IGRA	TT		Total
	Negativo	Positivo	
Negativo	249	9	258
Positivo	25	13	38
Total	274	22	296

Legenda: TT - teste tuberculínico; IGRA - ensaio de liberação de interferon-gama. $\kappa = 0,347$, p= 0,001

A Figura 4 mostra a correlação entre o diâmetro do TT e os valores do IGRA com as células CD4+. Não se observou correlação entre o resultado do IGRA e do diâmetro do TT e os níveis de células CD4+.

Figura 4 - Correlação pelo teste de Pearson entre os resultados de TT (c) ou IGRA (a, b) e contagem de células CD4+ em população vivendo com HIV/Aids. Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Campo Grande - MS. De outubro de 2019 a março de 2021 (n=296).



(a) Contagem de células CD4+ e IGRA (nulo menos tb1) – $R=0,039$; $p=0,503$; (b) Contagem de células CD4+ e IGRA (nulo menos tb2) – $R= -0,021$; $p= 0,720$; (c) Contagem de células CD4+ e o diâmetro em milímetros do teste tuberculínico – $R= 0,109$; $p=0,062$.

A Tabela 5 mostra que a positividade do TT e da testagem em paralelo do TT e IGRA foram menos frequentes nos pacientes com contagem de CD4+ <350 céls/mm³ do que nos com 350 ou mais céls/mm³. Já com o IGRA QFT-Plus a positividade foi similar nos dois grupos de pacientes.

Tabela 5 - Pessoas vivendo com HIV/Aids segundo os resultados de testes para diagnóstico de ILTB e nível de células CD4+. HUMAP entre outubro de 2019 a março de 2021. (n=296)

Testes	CD4 de <350 céls/mm ³	CD4 ≥350 céls/mm ³	p
	n (%) N=59	n (%) N=237	
TT			0,010**
Positivo	- (-)	22 (9,3)	
Negativo	59 (100,0)	215 (90,7)	
IGRA			0,116 ^a
Positivo	4 (6,8)	34 (14,4)	
Negativo	55 (93,2)	201 (84,8)	
Indeterminado	- (-)	2 (0,8)	
TT e IGRA em paralelo			0,033*
Positivo	4 (6,8)	43 (18,1)	
Negativo	55 (93,2)	194 (81,9)	

Legenda: TT - teste tuberculínico; IGRA - ensaio de liberação de interferon gama; a= os indeterminados foram excluídos das análises. *Teste qui-quadrado; **Teste exato de Fisher.

Dos 218 participantes cujas radiografias de tórax puderam ser recuperadas para análise, 13 (6,0%) apresentaram alterações pulmonares sugestivas de ILTB. Nota-se, que entre esses 13, apenas 5 (38,5%) foram diagnosticados como ILTB. A Tabela 6 mostra as alterações radiográficas sugestivas de ILTB observadas nos 13 pacientes.

Tabela 6 –Alterações observadas à radiografia de tórax sugestivas de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB). HUMAP entre outubro de 2019 a março de 2021. (n= 13)

Alterações sugestivas de ILTB	n	%
Nódulos calcificados	1	7,7
Nódulos residuais não calcificados	2	15,4
Faixas de fibrose	4	30,8
Fibrose pleural	6	46,1

Nas análises mostradas na tabela 7, não foram observadas associações entre as variáveis estudadas e os casos que apresentaram discordância entre os testes TT e IGRA.

Tabela 7 - Distribuição de pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) segundo variáveis sociodemográficas e clínicas e os grupos de concordantes e discordantes nos testes TT e IGRA. HUMAP entre outubro de 2019 a março de 2021 (n=296)

Variáveis	Concordantes (262)		Discordantes (n=34)		p
	N	%	N	%	
Sexo masculino	157	59,9	22	64,7	0,592*
Idade > 60 anos	46	17,6	4	11,8	0,243*
Faixa de CD4+ <350 céls/mm ³	55	21,0	4	11,8	0,205*
≥350 céls/mm ³	207	79,0	30	88,2	
CV detectada	29	11,1	6	17,6	0,262**
Tabagismo	41	15,6	4	11,8	0,235**
Etilismo	28	10,7	2	6,1	0,799**
DPOC	9	3,4	1	2,9	0,448**
Drogas ilícitas	10	3,8	1	2,9	0,771**
Diabetes mellitus	17	6,5	1	2,9	0,705**
Encarceramento	15	5,7	2	5,9	1,000**

Legenda: *Teste qui-quadrado **Teste exato de Fisher.

6 DISCUSSÃO

O tratamento de ILTB reduz o risco da principal causa de morte em PVHA, a tuberculose ativa (WHO, 2020). O presente estudo analisa a concordância entre as duas atuais estratégias disponíveis de triagem de ILTB, o TT e o IGRA, seus fatores associados e a prevalência desta infecção em PVHA.

Dos 308 participantes elegíveis para o estudo, 12 (3,9%) não retornaram para a leitura do TT. Esta taxa tem sido reportada na literatura com valores variando de 4,7 % a 14,5% (LINAS et al., 2011; MONTEIRO et al., 2015; KUSSEN et al., 2016; KLAUTAU et al., 2018). O não retorno para a leitura deste teste é um dos seus inconvenientes apresentados, sendo necessário para evitá-la a ênfase pelo profissional da saúde sobre a sua importância e a busca ativa dos indivíduos faltantes (BROOK et al., 2004; MONTEIRO et al., 2015).

A maioria dos participantes incluídos nesse estudo eram homens, não brancos, com idade mediana de 44 anos e escolaridade igual ou superior a 9 anos. Essas características correspondem às de PVHA no Brasil, onde 73% das pessoas com TB-HIV são do sexo masculino, 61% são negros, 77% com idade entre 20 e 49 anos e 63% com escolaridade superior a 7 anos (BRASIL, 2019; ALVES et al., 2021). Ressalta-se que os participantes tinham uma mediana de células CD4+ alta, de 556 células/mm³, e a grande maioria (88,2%) tinha carga viral do HIV indetectável, portanto eram pacientes em tratamento adequado. Não foram incluídos pacientes internados ou com sintomas que pudessem estar relacionado com TB ativa.

Nos anos de 2020 e 2021, houve uma redução do acompanhamento e notificação de casos de HIV/Aids no país, em virtude da mobilização dos profissionais de saúde para pandemia de Covid-19, o que pode ter influenciado no perfil dos participantes do estudo e selecionado os com maior adesão ao tratamento (BRASIL, 2021a).

Fatores de risco conhecidos para ILTB, como ser um contactante de caso de TB ou encarceramento prévio (BRASIL, 2019) não se mostraram associados à ILTB neste estudo.

A prevalência de ILTB foi de 15,9% (IC95%:11,9 a 20,6), similar à observada no mesmo hospital em 2008, com 13,9% (IC95%: 8,2 a 22,2) em Mato Grosso do Sul (OLIVEIRA et al., 2010). Em comparação ao estudo da Kussen et al (2016), realizado no estado do Paraná, com a população semelhante, a prevalência de ILTB considerando os testes TT e IGRA foi de 17,86%. Em outros estados brasileiros, as médias de ILTB encontradas, utilizando-se apenas o TT, foram de 9,6% no Paraná (SANTOS et al, 2017), e 21,5% em

Pernambuco (MOURA et al., 2012). A estimativa da prevalência de ILTB na população global é de 23%, além da brasileira ter uma variação estimada entre 10 e 20% (HOUBEN; DODD, 2016). A prevalência de ILTB em PVHA é subestimada, pois os métodos para o diagnóstico de ILTB requerem uma resposta celular do hospedeiro adequada, o que não ocorre nesta população (BRASIL, 2018).

Neste estudo, com a utilização do IGRA como complemento, foi possível diagnosticar 25 casos de ILTB a mais do que se usássemos apenas o TT, representando um incremento de 8,5% no diagnóstico de ILTB, o que foi observado também por Kussen et al (2016), que encontrou uma melhora de 8% na identificação. No entanto, usando apenas o IGRA no nosso estudo, nove casos de ILTB não seriam detectados. Cabe ressaltar que esses nove casos tinham $CD4+ \geq 350$ céls/mm³.

A taxa de prevalência da ILTB utilizando os dois testes em paralelo revelou-se superior à observada utilizando apenas o TT. O uso combinado dos dois testes pode promover a identificação de mais casos de infecção do que se usados separadamente e em substituição um do outro, melhorando a detecção de casos de ILTB em populações vulneráveis, como moradores de rua, usuários de drogas ou álcool, pessoas privadas de liberdade e PVHA (SANTOS; DUARTE; NUNES, 2020).

Apenas dois participantes apresentaram resultado indeterminado no teste IGRA, nos quais o TT <5mm, $CD4+ > 350$ céls/mm³ e CV indetectável. Algumas variáveis podem ser responsáveis pelo resultado indeterminado no IGRA, como fatores imunossupressores do paciente, ser crianças, adolescente ou idoso, uso de álcool, presença de TB pulmonar ativa ou erros de processamento das amostras (BROWN et al., 2017; SANTOS, DUARTE; NUNES, 2020; OLIVEIRA et al., 2017). Em relação aos dois participantes indeterminados deste estudo, um era idoso e com relato de alcoolismo progressivo. Nenhum dos dois apresentava alterações radiológicas sugestivas de ILTB.

Nenhum caso de TT positivo foi observado em participantes com menos de 350 células $CD4+$, enquanto o IGRA resultou positivo em quatro deles. Dados apresentados por Kussen (2016) e Klautau (2018) mostraram dados similares, onde o IGRA foi melhor para identificar diagnóstico de ILTB em pacientes com $CD4+$ abaixo de 300. Estes dados apontam para uma maior sensibilidade do QFT- Plus em PVHA e imunossupressão.

Em países de alta carga de TB tem sido proposta a instituição de TPI para todos aqueles com contagem de células $CD4+$ menor do que 350 células/mm³, considerando a baixa sensibilidade do TT e mesmo do IGRA nessa população, com boas evidências de sua efetividade (BRASIL, 2019). Com esta estratégia mais de um terço dos indivíduos estariam

usando TPI sem terem ILTB. Assim ressalta-se que apesar do QFT-Plus detectar mais casos de ILTB do que o TT em imunossuprimidos pelo HIV, ainda há necessidade de testes diagnósticos mais acurados.

A concordância analisada pelo teste kappa de Cohen foi classificada como apenas razoável ($k=0,374$, $p=0,001$). Dados encontrados na literatura mostram que a concordância entre os dois testes em PVHA era semelhante ao deste estudo, com coeficiente kappa de 0,214 (KUSSE et al., 2016).

Não encontramos variáveis que pudessem prever a discordância entre os testes nesta PVHA, Kussen (2016) e Klautau (2018), também não observaram fatores associados as discordâncias dos testes. Vale ressaltar, que nesses estudos, as populações possuíam características semelhantes ao do presente estudo.

Apesar da alteração da resposta imune em PVHA ser citada como um fator que influencia no desempenho do TT para o diagnóstico da ILTB, não se observou correlação entre o diâmetro do TT e os valores de IGRA com as células CD4+ neste estudo. Resultado semelhante foi encontrado por Kussen (2016) em seu estudo.

Dos participantes do estudo, 6,0% apresentaram alterações radiológicas que sugeriam um comprometimento pulmonar por Mtb, que em pessoas nunca tratadas para TB são consideradas indicativas de ILTB (FUJIKAWA et al., 2014). Observou-se que entre os que apresentavam as alterações radiológicas, 38,5% tiveram diagnóstico de ILTB pelos critérios do estudo, com tendência de significância estatística. Esse resultado reforça seu grande auxílio na identificação e decisão de tratamento de ILTB em PVHA, independentemente dos resultados do TT e do IGRA.

Em populações imunocompetentes, o IGRA tem mostrado ser mais específico e mais sensível que o TT (BRASIL, 2020a). Entre PVHA são poucos os estudos que comparam o desempenho de ambos os testes (CATTAMANCHI et al, 2011). Cabe ressaltar que a falta de um teste “padrão-ouro” é um limitador para a avaliação de acurácia, assim a concordância entre os dois testes tem sido analisada mais do que os parâmetros de acurácia (KLAUTAU et al., 2018; OVERTON et al., 2018; BRASIL, 2020a).

Atualmente o IGRA foi inserido nas recomendações do Ministério da Saúde para a detecção de ILTB em PVHA (BRASIL, 2020b). Isto posto, junto aos resultados aqui apresentados, reforça-se as evidências da melhor acurácia do IGRA neste grupo, especialmente nos com níveis mais baixos de células CD4+ (KLAUTAU, et al. 2016; BRASIL, 2020a).

Como limitação deste estudo, ressaltamos que a nossa população estava bem controlada do ponto de vista virológico e imunológico, e esses resultados não podem ser extrapolados para todas as PVHA, especialmente as mais imunodeprimidas.

Conforme o apresentado, observa-se que ambos os testes possuem limitações. Inúmeras variáveis apresentadas não se mostraram significantes para explicar os resultados dos testes, apenas a utilização da radiografia de tórax como complemento ao diagnóstico. Visto isso, percebe-se uma necessidade de testes mais acurados para o diagnóstico de ILTB em PVHA.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo, nas condições, local e período em que foi realizado permite as seguintes conclusões:

A taxa de prevalência de ILTB em PVHA foi de 15,9% (IC 95%: 11,9 - 20,6%) e a detecção de ILTB foi mais frequente entre aqueles com contagem de células CD4+ igual ou superior a 350 céls/mm³.

A utilização dos dois testes, QFT-Plus e TT, em paralelo, foi capaz de detectar mais casos de ILTB do que o TT isoladamente.

Enquanto a positividade do TT foi mais frequente nos com contagem de CD4+ igual ou superior a 350 células/mm³, isso não foi observado com o QFT-Plus.

A concordância entre os testes foi apenas razoável ($k=0,374$) e não foi encontrada nenhuma variável associada à discordância entre os testes.

REFERÊNCIAS

ALVES A. P. P. S., et al.. Testes diagnósticos para infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*: avaliação da aceitabilidade do teste tuberculínico e do teste de resposta linfocitária. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, p. 102317, 2022.

BANAEI, N.; GAUR, R. L.; PAI, M. *Interferon gamma release assays for latent tuberculosis: what are the sources of variability?*. **Journal of clinical microbiology**, v. 54, n. 4, p. 845-850, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde. 8ª ed. p. 444, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Tratamento diretamente observado (TDO) da tuberculose na atenção básica**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde. p. 172, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde. p. 72, 2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde. p. 56, 2013b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **AIDS: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde. p. 17, 2014a. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/AIDS_etiologia_clinica_diagnostico_tratamento.pdf>. Acesso em: 28/08/2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Técnica de Aplicação e leitura da prova tuberculínica**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde. p. 58, 2014b.

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. p. 31, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde. v. 2, p. 362, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. CONITEC. **Relatório de recomendação: Teste de liberação interferon-gama (*interferon gamma release assay* - IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos**. Ministério Da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde. p. 25, 2020a.

BRASIL. Portaria SCTIE/MS n.º 50 de 11 de novembro de 2020. **Torna pública a decisão de incorporar o teste de liberação de interferon-gama (*interferon gamma release assay* - IGRA) para detecção de tuberculose latente em pessoas vivendo com HIV, crianças em contato com casos de tuberculose ativa e pacientes candidatos a transplante de células-tronco**. Brasília, DF, ed. 217, p. 144. 13 nov. 2020b. Seção 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Boletim epidemiológico especial: HIV/AIDS 2021**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde. p. 72, 2021a.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública: estratégias para 2021-2025**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde. P. 70, 2021b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Boletim epidemiológico especial: Tuberculose**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde. p. 52, 2022.

BERTOLLI FILHO, C. História social da tuberculose e do tuberculoso: 1900-1950. Editora Fiocruz, p. 248, 2001.

BROCK, I., et al.. *Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts*. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 170, n. 1, p. 65-69, 2004.

BROWN, J., et al.. *Frequency and significance of indeterminate and borderline Quantiferon Gold TB IGRA results*. **European Respiratory Journal**, v. 50, n. 4, 2017.

CATTAMANCHI, A. et al. *Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals—a systematic review and meta-analysis*. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, v. 56, n. 3, p. 230, 2011.

CEZAR, V. M.; DRAGANOV, P. B. A História e as Políticas Públicas do HIV no Brasil sob uma Visão Bioética. **Ensaio e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde**, v. 18, n. 3, 2014.

FARHAT, M., et al.. *False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria?*. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 10, n. 11, p. 1192-1204, 2006.

FERRARA, G., et al.. *Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study*. **The Lancet**, v. 367, n. 9519, p. 1328-1334, 2006.

FUJIKAWA, A., et al.. *Tuberculosis contact investigation using interferon-gamma release assay with chest x-ray and computed tomography*. **PloS one**, v. 9, n. 1, p. e85612, 2014.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. **Controle da Tuberculose: Uma Proposta de Integração Ensino-Serviço**. Rio de Janeiro: EAD/ENSPB. P. 344, 2008.

HERRERA, V. et al.. *Clinical application and limitations of interferon- γ release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection*. **Clinical infectious diseases**, v. 52, n. 8, p. 1031-1037, 2011.

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. e1002152, 2016.

KLAUTAU, G. B., et al.. *Interferon- γ release assay as a sensitive diagnostic tool of latent tuberculosis infection in patients with HIV: a cross-sectional study*. **BMC infectious diseases**, v. 18, n. 1, p. 1-8, 2018.

KUSSEN, G. M. B., et al.. *Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for latent tuberculosis infection among HIV patients in Brazil*. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 20, p. 69-75, 2016.

LIAO, J. J. Z. *Sample size calculation for an agreement study*. **Pharmaceutical statistics**, v. 9, n. 2, p. 125-132, 2010.

LINAS, B. P., et al. *Priorities for screening and treatment of latent tuberculosis infection in the United States*. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 184, n. 5, p. 590-601, 2011.

MANTOUX, M. C. *La voie intradermique en tuberculinothérapie*. **Presse Med**, v. 20, n. 146, p. 48, 1912.

MENZIES, D. *Interpretation of repeated tuberculin tests: boosting, conversion, and reversion*. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 159, n. 1, p. 15-21, 1999.

MONTEIRO, A. T. A. et al.. *Prova tuberculínica: o controle da tuberculose em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)*. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 36, n. 1, Supl., p. 179-188, 2015.

- MOURA, L. C.R.V. et al.. *Predictive factors for repetition of the tuberculin test after a nonreactive test in patients with HIV/AIDS*. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 31, p. 121-128, 2012.
- OLIVEIRA, S.M.V.L. et al.. *Tuberculin skin testing in HIV-infected patients in Campo Grande, Mato Grosso do Sul State, Brazil*. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 16, n. 2, p. 285-297, 2010.
- OLIVEIRA, S. M. V. L., et al. Taxa de resultados indeterminados de ensaio de liberação de interferon-gama entre pessoas infectadas pelo HIV. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, p. 215-218, 2017.
- OVERTON, K.; VARMA, R.; POST, J. J. *Comparison of interferon- γ release assays and the tuberculin skin test for diagnosis of tuberculosis in human immunodeficiency virus: a systematic review*. **Tuberculosis and respiratory diseases**, v. 81, n. 1, p. 59-72, 2018.
- PAI, M., et al.. *Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection*. **Clinical microbiology reviews**, v. 27, n. 1, p. 3-20, 2014.
- PARRISH, N. M.; DICK, J. D.; BISHAI, W. R. *Mechanisms of latency in Mycobacterium tuberculosis*. **Trends in microbiology**, v. 6, n. 3, p. 107-112, 1998.
- ROSEMBERG, J. Mecanismo imunitário da tuberculose síntese e atualização. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 9, n. 1, p. 35-59, 2001.
- SAKULA, A. *Robert Koch: centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882*. **Thorax**, v. 37, n. 4, p. 246-251, 1982.
- SANTOS, D. T., et al.. 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**, v. 33, p. e00050916, 2017.
- SANTOS, J. A.; DUARTE, R.; NUNES, C. *Host factors associated to false negative and indeterminate results in an interferon- γ release assay in patients with active tuberculosis*. **Pulmonology**, v. 26, n. 6, p. 353-362, 2020.
- SHAFEQUE, A., et al.. *Fourth-generation QuantiFERON-TB gold plus: what is the evidence?*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 58, n. 9, p. e01950-19, 2020.
- TUFARIELLO, J. M.; CHAN, J.; FLYNN, J. L. *Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection*. **The Lancet infectious diseases**, v. 3, n. 9, p. 578-590, 2003.
- UNAIDS. **Estatísticas globais sobre HIV 2021**. Disponível: <<http://unAIDS.org.br/estatisticas/>> Acesso em: 27/08/2022.
- WATSON, P. F.; PETRIE, A. *Method agreement analysis: a review of correct methodology*. **Theriogenology**, v. 73, n. 9, p. 1167-1179, 2010.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Latent Tuberculosis Infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management**. Genebra: World Health Organization. p 78, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global tuberculosis report 2020*. Geneva: World Health Organization. p 232, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global tuberculosis report 2021*. Geneva: World Health Organization. p 57, 2021a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections*. p112, 2021b.

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA UFMS: PROTOCOLO 3.585.001



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo de custo-efetividade da implementação do teste Interferon-gama release assay (IGRA) em comparação com o teste tuberculínico (TT) para o rastreamento de tuberculose latente em população vivendo com HIV/aids

Pesquisador: Anamaria Mello Miranda Paniago

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 08623219.8.2002.0021

Instituição Proponente: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Patrocinador Principal: CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO-CNPQ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.585.001

Apresentação do Projeto:

Avaliar o custo-efetividade de duas diferentes estratégias para o rastreamento diagnóstico da Infecção latente por tuberculose (ILTb) e do tratamento preventivo com isoniasida (TPI) em população que vive com HIV e Aids (PVHA) :Avaliação de concordância dos testes IGRA e Teste tuberculínico em PVHA no Brasil e avaliação de custo-efetividade da implantação do uso do teste IGRA no SUS.Primeira etapa, estudo de coorte para avaliação

da concordância dos dois testes e coleta de dados de custos diretos e indiretos das diferentes estratégias de diagnóstico. segunda etapa, realização da análise de custo-efetividade baseado nos dados coletados na primeira etapa do estudo. A tuberculose (TB) continua sendo uma das principais causas de adoecimento entre pessoas que vivem com HIV (PVHIV). O Brasil figura entre os países com maior número de casos de TB e entre países com alta prevalência de coinfeção TB/HIV segundo dados da OMS.- É possível prevenir o adoecimento pela TB ativa com o uso de tratamento medicamentoso para tratar a infecção latente pelo Mycobacterium tuberculosis (ILTb).

Entretanto, não existe teste padrão-ouro para o diagnóstico da ILTB.-O diagnóstico laboratorial da ILTB pode ser realizado por meio do teste tuberculínico (TT), que estimula a resposta de hipersensibilidade tardia do hospedeiro contra M. tuberculosis, por meio da exposição intradérmica ao derivado proteico tuberculínico (PPD). Além disso, o diagnóstico laboratorial da

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: 3.585.001

ILTB pode ser realizado em amostra de sangue utilizando-se o Interferon-gamma release assay (IGRA), que quantifica a produção do interferon-gama (IFN- γ) produzido como resposta imune mediada por células a antígenos que simulam proteínas micobacterianas.- Nesse estudo, iremos avaliar a custo-efetividade das possíveis estratégias para diagnóstico e indicação de tratamento da ILTB entre PVHA no Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS). Uso do IGRA para

diagnóstico da ILTB e TPI entre PVHA; • Uso do TT para diagnóstico da ILTB e TPI entre PVHA. Objetivos Específicos: • Avaliar a concordância entre IGRA e TT para diagnóstico da ILTB em PVHA • Estimar os custos do diagnóstico e tratamento da ILTB em PVHA em três diferentes estratégias: com uso do IGRA; com uso do TT; e, recomendação da TPI para todas PVHA com T CD4+ < 350/mm³. • Custo-efetividade do uso do IGRA em comparação com o TT para o diagnóstico da ILTB em PVHA, independentemente da quantificação de linfócitos T CD4+.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o custo-efetividade de duas diferentes estratégias para o rastreamento diagnóstico da ILTB e TPI em PVHA: Uso do IGRA para diagnóstico da ILTB e TPI entre PVHA; e, Uso do TT para diagnóstico da ILTB e TPI entre PVHA

Objetivo Secundário:

Avaliar a concordância entre IGRA e TT para diagnóstico da ILTB em PVHA; Avaliar a concordância entre o TT, IGRA e critérios clínico-epidemiológicos para o diagnóstico da ILTB em PVHA; Estimar os custos do diagnóstico e tratamento da ILTB em PVHA em três diferentes estratégias: com uso do IGRA; com uso do TT; e, recomendação da TPI para todas PVHA com T CD4+ < 350/mm³.; e, Custo-efetividade do uso do IGRA em comparação com o TT para o diagnóstico da ILTB em PVHA, de acordo com a quantificação de linfócitos T CD4+.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

realização do teste tuberculínico: risco de reação local, no entanto esse teste é o já instituído na recomendação de rastreio da tuberculose latente no Brasil e no mundo; realização do teste IGRA: risco mínimo pela coleta de sangue por flebotomia, que consiste em um pouco de dor ou mancha roxa no local da coleta.

Benefícios:

Realização de um teste diagnóstico não disponível no SUS, com possibilidade de diagnóstico mais preciso da tuberculose latente. Contribuição para o entendimento do desempenho do teste IGRA nas pessoas adultas que vivem com HIV no Brasil. Contribuição com a possibilidade do uso futuro

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:** cepconeppropp@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 3.585.001

de um teste mais cômodo para a investigação anual da tuberculose latente em pacientes que vivem com HIV.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta relevância científica, epidemiológica e social. Trata-se de um estudo multicêntrico, sem cooperação estrangeira, de coorte prospectiva com avaliação da concordância entre os testes diagnósticos e coleta de dados de custos diretos e indiretos do diagnóstico, tratamento, efeitos adversos do tratamento e falha de indicação de tratamento.

O Desfecho Primário é o estudo de custo-efetividade da implantação do teste IGRA em comparação com as estratégias atualmente recomendadas (realização do TT anual ou TPI para PVHA com contagem de linfócitos T CD4+ <350 cel/mm³): desfecho de efetividade será definido como: casos de ILTB adequadamente conduzidos em termos de tratamento (TPI), a RCEI descreverá o custo adicional por caso adequadamente conduzido em termos de TPI.

Desfecho Secundário:

Estudo de concordância entre os testes IGRA e TT: concordância entre o TT, IGRA e critérios clínicos-epidemiológicos para o diagnóstico da ILTB em PVHA e de acordo com a contagem periférica de linfócitos T CD4+.

Tamanho da Amostra no Brasil: 1.220

No Centro de Pesquisa: 520 com realização de TT e de coleta de sangue para IGRA.

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco. Haverá retenção de amostra para armazenamento de biobanco institucional. Será aplicado TCLE específico para biobanco.

Hipótese:

Método hipotético-dedutivo em que a implementação do teste de interferon-gamma release assay no Brasil pelo SUS será custo-efetiva e trará maior conforto e agilidade para o diagnóstico e correto tratamento da tuberculose latente no país, sendo uma boa estratégia a ser adotada pelo SUS.

Critério de Inclusão:

Idade >18 anos; Diagnóstico de infecção por HIV em seguimento em um dos centros participantes do estudo

Critério de Exclusão:

História de TB ativa prévia; Suspeita clínica de TB ativa atual (qualquer dos seguintes sintomas: tosse, temperatura 37,80C, perda de peso ou sudorese noturna); História de TPI prévia por relato do paciente ou em prontuário; TT realizado há menos de 6 meses da data de inclusão no estudo; Indisponibilidade para retornar para leitura do TT; Indisponibilidade ou impossibilidade de coleta

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: 3.585.001

de sangue para a realização do IGRA ; Incapacidade para compreender o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); Outras condições que, ao critério do investigador, inviabilizem a participação no estudo. Haverá obtenção de fontes secundárias de dados. Os Prontuários serão consultados para recuperar histórico de adoecimento por tuberculose anterior, tratamento de tuberculose latente prévio e resultagem de contagem periférica de linfócitos T CD4+.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- 1) Apresenta TCLE segundo as exigências da Resolução n. 466/12-CNS/MS. ATENÇÃO: DEVEM SER RETIRADOS OS DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL
- 2) Apresenta PARECER CONEP-BIOBANCO nº 006/2014 em conformidade à Resolução CNS 466/2012 e Resolução CNS 441/2011.
- 3) Apresenta Autorização para Uso do Laboratório de Doenças Infecciosas e Parasitárias da UFMS.
- 4) Apresenta cronograma do estudo. ATENÇÃO: DEVE SER ATUALIZADO.
- 5) Apresenta orçamento detalhado - Financiamento pela Chamada CNPq/MS-DIAHV Nº 11/2018 - Eixo 1 - Estudos de Avaliação de tecnologias em saúde número de processo 404075/2018-5.
- 6) Apresenta TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES DE PRONTUÁRIOS EM PROJETO DE PESQUISA - Itens III.3.i e III.3.t das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS 466/2012).
- 7) Apresenta Termos de Protocolos de Emendas FMUSP. Centro de Pesquisa principal.
- 8) Apresenta Declaração de Interesse da UNIDIP-HUMAP-UFMS.

Recomendações:

DEVEM SER RETIRADOS OS DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL DO TCLE. O CRONOGRAMA DO ESTUDO DEVE SER ATUALIZADO.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem declarações.

Considerações Finais a critério do CEP:

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: 3.585.001

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1374760.pdf	27/06/2019 13:00:12		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	LABDipAutoriza.pdf	27/06/2019 12:57:04	SANDRA MARIA DO VALLE LEONE DE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoCERTH_v1_UFMS.docx	26/06/2019 23:15:18	SANDRA MARIA DO VALLE LEONE DE OLIVEIRA	Aceito
Cronograma	cronogramalLTB.docx	26/06/2019 23:14:04	SANDRA MARIA DO VALLE LEONE DE OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto_UFMS.pdf	26/06/2019 23:08:02	SANDRA MARIA DO VALLE LEONE DE OLIVEIRA	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_ILTB.docx	26/06/2019 23:07:02	SANDRA MARIA DO VALLE LEONE DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	termoprontuariosUFMS.pdf	14/06/2019 22:05:40	Anamaria Mello Miranda Paniago	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_UFRN_v1.docx	15/04/2019 10:51:39	Camila de Melo Picone	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_UFMS_v1.docx	15/04/2019 10:51:29	Camila de Melo Picone	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_UFC_v1.docx	15/04/2019 10:50:53	Camila de Melo Picone	Aceito
Outros	protocolo_submissao_emenda1.doc	15/04/2019 10:50:28	Camila de Melo Picone	Aceito
Outros	carta_de_submissao_emenda1.doc	15/04/2019 10:48:50	Camila de Melo Picone	Aceito
Outros	CERTH_SUBM_FR_25_02_2019.docx	25/02/2019 17:24:01	Angela Carvalho Freitas	Aceito
Outros	Projetoassinado.pdf	21/02/2019 16:34:02	Angela Carvalho Freitas	Aceito
Outros	ques_CERTH_v1.docx	15/02/2019 15:38:37	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoCERTH_v1.docx	15/02/2019 15:36:28	Vivian Helena lida Avelino da Silva	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: cepconeppropp@ufms.br



Continuação do Parecer: 3.585.001

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLeprojetocERTH_v1.docx	15/02/2019 15:35:57	Vivian Helena lida Avelino da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Parecer_CONEPBiobancoIMT_006_2014_1.pdf	11/02/2019 15:30:19	Angela Carvalho Freitas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	AnuenciaCERTH_RN.pdf	10/02/2019 22:12:57	Angela Carvalho Freitas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	AnuenciaCERTH_MS.pdf	10/02/2019 22:09:08	Angela Carvalho Freitas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	AnuenciaCERTH_CE.pdf	10/02/2019 22:08:51	Angela Carvalho Freitas	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPO GRANDE, 18 de Setembro de 2019

Assinado por:

Fernando César de Carvalho Moraes
(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

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estudo de custo-efetividade da implementação do teste *Interferon-gama release assay* (IGRA) em comparação com o teste tuberculínico (TT) para o rastreo de tuberculose latente em população vivendo com HIV/aids no Brasil – Estudo CERTH

2. PESQUISADOR DO PROJETO :

Pesquisador responsável: Anamaria Mello Miranda Paniago

3. INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

- b) Serviço de Extensão ao Atendimento de Pacientes HIV/Aids da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- c) Hospital Giselda Trigueiro; Departamento de Infectologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte
- d) Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul

4. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
 RISCO BAIXO RISCO MAIOR

5. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses

A – Estudo e objetivos

Você está sendo convidado a participar de um estudo que irá comparar o desempenho de um teste de sangue com o teste tuberculínico feito por uma injeção na pele (chamado comumente de PPD), que é utilizado na rotina já há muitos anos, para identificar pessoas que tiveram contato com a tuberculose. Nem sempre a pessoa que entra em contato com a tuberculose fica doente; algumas pessoas ficam com a infecção em estado latente, isto é, sem sintomas. Em pessoas que vivem com HIV existe 10% de chance ao ano de adoecer por tuberculose após o contato com a bactéria. Por isso, o exame é importante.

A melhor maneira de prevenir o adoecimento e morte por tuberculose é o tratamento da infecção latente. No Brasil desde 1995 a investigação da tuberculose latente é feita com o teste tuberculínico, que é realizado através de uma injeção na pele do braço e deve ser reavaliado após 3 a 4 dias, quando a enfermeira mede o tamanho do nódulo formado na pele. Algumas pessoas acabam faltando no dia da leitura do resultado, o que pode tornar o teste inconveniente. Além disso, o resultado do teste tuberculínico pode não ser correto principalmente para pessoas que estão com a imunidade baixa.

Existe há alguns anos um novo teste para diagnóstico da tuberculose latente que é realizado com amostra de sangue, o *Interferon-gamma release assay* (IGRA). Ainda não há estudos conclusivos que demonstrem se o IGRA tem bons resultados para o diagnóstico da tuberculose latente na população que vive com HIV no Brasil.

Nesse estudo, iremos comparar os testes PPD e IGRA em relação ao desempenho e custos envolvidos em cada teste. Para esse estudo serão convidadas pessoas adultas que vivem com HIV, fazem acompanhamento médico e com indicação de realizar o PPD para investigação anual de tuberculose latente.

Rubrica do pesquisador _____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Assim, convidamos você a participar deste estudo.

B– Descrição dos procedimentos que serão realizados:

Ao participar deste estudo, não será feito nenhum procedimento ou tratamento diferente do seu tratamento normal, com exceção de uma coleta de sangue e um exame de raio X de tórax a mais. A investigação anual de tuberculose latente a qual você será submetido já faz parte do seu tratamento habitual.

Antes que você decida participar deste estudo os pesquisadores vão explicar tudo a respeito da sua participação. Você deverá ler este termo de consentimento e assiná-lo após o esclarecimento de todas as suas dúvidas. Sua participação acontecerá nos seguintes momentos:

1. No primeiro momento (hoje) você será entrevistado e será coletada amostra de 10 ml de sangue (em um tubo de 10 ml ou em 2 tubos de 5 ml)
2. No mesmo dia ou em um prazo máximo de até 7 dias você fará a aplicação do teste tuberculínico (PPD).
3. Após 3 dias da aplicação do teste tuberculínico você deve retornar para realizar a leitura que permite ter o resultado do teste.
 - a. Você será informado do resultado do teste PPD no mesmo dia da leitura do teste, e caso ele seja positivo, solicitaremos um raio X de tórax e informaremos ao médico que faz o seu seguimento de saúde para que ele avalie a necessidade de você receber uma medicação para prevenir a tuberculose.
4. Pediremos que você faça um raio X de tórax no prazo máximo de 1 mês após a coleta do exame de sangue caso você tenha resultado positivo em um ou nos dois testes de rastreio da tuberculose (teste tuberculínico ou IGRA) e não tenha feito um raio X de tórax há menos de 1 mês da visita de triagem para esse estudo.
5. Você receberá o resultado do teste IGRA em um prazo máximo de 6 meses após a coleta do exame, para que seu médico avalie a necessidade de você receber medicação para prevenir a tuberculose.
6. Você terá que comparecer a uma visita ao nosso serviço após aproximadamente 6 meses da realização dos testes, para conversar sobre sua saúde, medicações que você esteja tomando e possíveis efeitos colaterais relacionados à medicação de prevenção da tuberculose latente.
7. Após 3 meses, 9 meses, 18 meses e 24 meses da realização dos testes entraremos em contato com você por telefone, e verificaremos o seu prontuário em nosso serviço de saúde ou em outros serviços caso você tenha tido alguma internação, para saber informações sobre a sua saúde e detalhes de tratamentos realizados.

C – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos

Os riscos são considerados mínimos e fazem parte da rotina assistencial de pessoas acompanhadas no seu tratamento do HIV.

A coleta de sangue será realizada por enfermeiros treinados, usando material descartável, devidamente identificado. Pode ocorrer dor no local da picada, pequeno sangramento que pode deixar mancha arroxeadas, mas que logo desaparecerá.

Com relação à aplicação do PPD, você poderá sentir dor local no momento da aplicação e, posteriormente, inchaço, vermelhidão, coceira e raramente ferida local. No entanto, esse teste é o que habitualmente é indicado pelo Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS) e foi solicitado pelo(a) seu(sua) médico(a) como procedimento de rotina preventiva contra a tuberculose.

D – Benefícios ao participante

Ao colaborar com este estudo você terá a chance de realizar um teste diagnóstico não disponível no SUS, que pode dar um diagnóstico mais preciso da tuberculose latente. Você irá contribuir para o entendimento do desempenho do teste IGRA nas pessoas adultas que vivem com HIV no Brasil, e assim, com o uso futuro de um teste mais cômodo para a investigação anual da tuberculose latente em pacientes que vivem com HIV.

Rubrica do pesquisador _____

Rubrica do participante de pesquisa ou responsável _____

É importante deixar claro que esse teste diagnóstico ainda não tem garantia de resultado superior ao do teste tuberculínico (PPD) realizado na rotina.

E – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos

Não existem procedimentos alternativos que possam ser vantajosos. Você pode optar por não participar do estudo e realizar apenas o teste tuberculínico solicitado pelo(a) seu(sua) médico(a). Você não terá qualquer prejuízo para o seu tratamento caso decida não participar dessa pesquisa.

F- Confidencialidade

Todas as informações coletadas durante o estudo serão sigilosas, para proteger sua identidade. Se você não comparecer para a realização dos testes, em cada uma das etapas, caso você autorize nós tentaremos fazer contato pelo seu telefone ou WhatsApp pessoal (ou de pessoa indicada por você). Nós só tentaremos contatá-lo nos locais que você nos informar e autorizar.

G – Garantia de acesso

A participação nesse estudo é voluntária - você decide se quer ou não participar do estudo. Se você escolher não participar, você não terá nenhum tipo de prejuízo e continuará sendo acompanhado(a) por seu(sua) médico(médica) sem qualquer restrição.

Se você decidir participar, você poderá se retirar do estudo a qualquer hora, sem qualquer tipo de prejuízo.

A qualquer momento, se você tiver alguma dúvida sobre a pesquisa você pode entrar em contato com os pesquisadores responsáveis pela sua participação no estudo de acordo com as informações abaixo: Anamaria Melo Miranda Paniago. Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias. Campus UFMS. Telefone (67) 33453000 (Hospital Dia Profa. Esterina Corsini). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a sua participação, entre em contato com o CEP– Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMS pelo e-mail: cepconeppropp@ufms.br (067) 3345-7187 / Cidade Universitária, Caixa Postal 549. CEP 79070-900. Campo Grande – MS.

H - Esclarecimentos aos voluntários(as)

- a) Você terá acesso, em qualquer momento, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer dúvidas.
- b) Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem prejuízo ao seu tratamento de saúde.
- c) Manteremos confidencialidade, sigilo e privacidade dos seus dados. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros voluntários, não sendo divulgada a identificação de nenhum voluntário.
- d) Você tem o direito de ser informado sobre os resultados desse estudo. Caso tenha interesse, o pesquisador irá entrar em contato para informar os resultados do estudo quando ele for concluído.
- e) Despesas e compensações: Você não terá despesas em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Caso você tenha despesas relacionadas à sua participação no estudo, como o gasto com transporte, elas serão reembolsadas. Não haverá nenhum pagamento por sua participação.
- f) Caso você apresente algum problema médico decorrente da sua participação no estudo, você poderá receber assistência médica integral no Hospital das Clínicas da FMUSP.
- g) Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados e o material coletado somente fins de pesquisa.

Rubrica do pesquisador _____

Rubrica do participante de pesquisa ou responsável _____

Acredito ter sido suficientemente informado (a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “**Estudo de custo-efetividade da implementação do teste *Interferon-gama release assay* (IGRA) em comparação com o teste tuberculínico (TT) para o rastreamento de tuberculose latente em população vivendo com HIV/aids no Brasil**”.

Eu discuti com _____ (nome do pesquisador que aplica o TCLE) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do participante /representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha (caso não seja alfabetizado ou tenha alguma deficiência visual ou motora que impeça o participante voluntário de assinar esse termo)

Data ____ / ____ / ____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do pesquisador do estudo/

Data ____ / ____ / ____

Rubrica do pesquisador _____

Rubrica do participante de pesquisa ou responsável _____

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO SOBRE DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS, HÁBITOS DE VIDA E EVOLUÇÃO CLÍNICA.

CRF_estudo_CERTH
Aplicar entrevista com participante

1

HOSPITAL DIA PROFESSORA ESTERINA CORSINI

Projeto de pesquisa: Estudo de custo-efetividade da implementação do teste Interferon-gama release assay (IGRA) em comparação com o teste tuberculínico (TT) para o rastreamento de tuberculose latente em população vivendo com HIV/aids no Brasil

Identificação

Alocação nº 300

1. Nome do paciente: _____
2. Iniciais: _____
3. RGHU: _____

Características sócio-demográficas

4. Data de Nascimento: _____ Idade: _____
5. Gênero: mulher mulher trans homem homem trans
6. Cor/Raça auto-referida: branca preta parda amarela indígena outra

Moradia

7. Logradouro: _____
8. Bairro de moradia: _____
9. Cidade de moradia: _____
10. Estado de moradia: _____

Características da habitação:

9. Tipo de residência: casa própria aluguel em situação de rua albergue aluguel de quarto outro
10. Número de moradores: _____
11. Número de moradores com até 5 anos _____
12. Número de moradores com 60 anos ou mais _____
13. Número de cômodos: _____
14. Número de pessoas que compartilham o mesmo quarto: _____
15. Quarto com janela para área externa (rua/área bem ventilada): sim não

Características laborais

16. Anos de estudo: _____
17. Profissão: _____
18. Ocupação: trabalha estuda trabalha e estuda do lar faz bico não trabalha e não estuda aposentado pensionista
19. Função: _____
20. Local de trabalho com janela para área externa (rua/área bem ventilada): sim não
21. Local de trabalho: _____ Não se aplica

Rubrica: _____ data: _____

Renda

22. Renda pessoal mensal: _____
23. Renda familiar mensal: _____

Transportes

24. Transporte que utiliza para deslocamento casa-trabalho ou escola-trabalho: ()
ônibus () trem () metrô () carro próprio
() taxi/uber/fretamento () caminhando () Não se aplica
25. Possui isenção de tarifa de transporte de ônibus no município de Campo Grande?: ()
sim () não
26. Tempo que demora no transporte casa-trabalho ou casa-escola (**ida**): _____ h _____ min
27. Tempo que demora no transporte trabalho-casa ou escola-casa (**volta**): _____ h _____ min
28. Transporte que utiliza para deslocamento ao serviço de saúde (HDIA-UFMS):
() ônibus () trem () metrô () carro próprio () taxi/uber/fretamento ()
caminhando () Não se aplica
29. Tempo que demora no transporte casa/trabalho/escola – HDIA (**ida**): _____ h _____ min
30. Tempo que demora no transporte HDIA – casa/trabalho/escola (**volta**): _____ h _____ min
31. No dia em que coleta exames: () Trabalha normalmente () Trabalha meio-período ()
Não consegue trabalhar () Não se aplica
- 30.1 No dia em que comparece para coleta de exames tem desconto no salário? () sim () não
- 30.2 Informe o percentual (%) de desconto: _____
32. No dia que comparece para aplicação/leitura do PPD: () Trabalha normalmente ()
Trabalha meio-período () Não consegue trabalhar () Não se aplica
- 31.1 No dia que comparece para aplicação/leitura do PPD tem desconto no salário? () sim
() não () Não se aplica
- 31.2 Informe o percentual (%) de desconto: _____ () Não se aplica

Acompanhante

33. Costuma ir ao serviço de saúde para realizar exames, com acompanhante? () sim () não
34. Acompanhante trabalha? () sim () não () Não se aplica
35. Profissão do acompanhante: _____ () Não se aplica
36. Renda mensal do acompanhante: _____ () Não se aplica
37. No dia de acompanhar coleta de exames tem desconto no salário? () sim
() não () Não se aplica
38. Informe o percentual (%) de desconto do valor do dia-trabalho: _____ () Não se aplica

Rubrica: _____

data: _____

Epidemiologia de risco para infecção e adoecimento pelo *Micobacterium tuberculosis*

39. Contato com tossidor crônico (tosse há mais de 1 mês) em casa: () sim () não
40. Contato domiciliar com indivíduo com tuberculose doença: () sim () não
41. Contato com tossidor crônico no trabalho: () sim () não
42. Contato com colega de trabalho com tuberculose doença: () sim () não
43. Encarceramento prévio: () sim () não
44. Tabagista: () atual () progresso, parou há _____ meses () não
45. Se atual ou progresso, número de cigarros/dia _____
46. Possui doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)? () sim () não
47. Possui diabetes melitus: () sim () não
48. Uso de álcool rotineiro: () atual () progresso, parou há _____ meses () não
49. Se atual, qual? () cerveja/chopp () vinho/espumante () pinga/cachaça () dreyer () whisky () vodka () outros destilados () Não se aplica
Quantidade ingerida _____ doses/dia
50. Uso de drogas ilícitas: () atual () progresso, parou há _____ meses () não
51. Se atual, quais? () maconha () cocaína inalatória () cocaína injetável () crack () heroína () club drugs (ecstasy, doce ou outras) () outras drogas () Não se aplica

Possibilidade de adoecimento atual por tuberculose

52. Presença de tosse produtiva?: () sim () não
53. Presença de febre (temperatura aferida $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$) por mais de 3 dias?: () sim () não
54. Presença de sudores noturnas por mais de 1 semana?: () sim () não
55. Aumento no tamanho de gânglios em pescoço, axila ou virilha?: () sim () não
56. Emagrecimento não intencional maior de 5% da massa corpórea nos últimos 3 meses? () sim () não
57. Se sim para algum dos itens entre 38 e 42, já descartado tuberculose? () sim () não () Não se aplica

Possibilidade de adoecimento prévio por tuberculose

58. Diagnóstico prévio de tuberculose ou outra micobacteriose? () sim () não () não sabe
59. Se, sim, completou adequadamente o tratamento? () sim () não () não sabe
60. Diagnóstico de tuberculose latente prévio? () sim () não () não sabe
61. Se sim, completou adequadamente o tratamento (180 doses de isoniazida 300mg no prazo de até 9 meses)? () sim () não () não sabe
62. Teste tuberculínico anterior com resultado positivo ($\geq 5\text{mm}$)? () sim () não () não sabe
63. Se sim, data do TT anterior: _____ () não sabe

Caso haja resposta “não sabe” entre os itens 57 e 61 há necessidade de revisar o prontuário antes do encaminhamento para realização do IGRA

Rubrica: _____

data: _____

64. Você já realizou o Teste Tuberculínico (PPD)? () sim () não

63a. Assinale se o teste provocou (pode assinalar mais de uma resposta):
() Desconforto pela necessidade de retornar para a leitura () Coceira local () Dor local ()
Nenhuma reação e/ou desconforto () Não se aplica () Outro

63b. Outro: _____

65. Alguma vez foi solicitado o Teste Tuberculínico (PPD) e você falhou em fazer o exame? () sim () não () Não se aplica

64a. Assinale o motivo (pode assinalar mais de uma alternativa)
() Falta de dinheiro para comparecer ao teste () Esquecimento () Falta de tempo () Não entendi o motivo para fazer o teste () Não se aplica () Outro

64b. Outro: _____

65. Alguma vez você fez o teste tuberculínico (PPD) e não retornou para a leitura em 3 dias depois? () sim () não () Não se aplica

65a. Assinale o motivo (pode assinalar mais de uma alternativa)
() Falta de dinheiro para comparecer ao teste () Esquecimento () Falta de tempo () Não entendi o motivo para fazer o teste () Não se aplica () Outro

65b. Outro: _____

Rubrica: _____

data: _____

HOSPITAL DIA PROFESSORA ESTERINA CORSINI

Projeto de pesquisa: Estudo de custo-efetividade da implementação do teste Interferon-gama release assay (IGRA) em comparação com o teste tuberculínico (TT) para o rastreio de tuberculose latente em população vivendo com HIV/aids no Brasil

Cole aqui a etiqueta

Alocação nº 300

Iniciais: _____ RGHC: _____

Características da infecção pelo HIV

66. Data do diagnóstico da infecção pelo HIV: _____

67. Valor do nadir dos linfócitos TCD4+: _____ cel/mm³

68. Acometimento por doenças definidoras de aids? () atual () progresso () não

69. Se atual qual e data do diagnóstico:

70. Se progresso, qual(is) e data(s) do diagnóstico:

71. Contagem de linfócitos T CD4+: _____ cel/mm³ (máximo de 6 meses da data atual)

72. Relação entre linfócitos TCD4+/CD8+= _____

73. Contagem da carga viral do HIV: _____ cp/ml (máximo de 6 meses da data atual)

Possibilidade de infecção prévia por tuberculose

74. Diagnóstico prévio de tuberculose ou outra micobacteriose? () sim () não

75. Se, sim, completou adequadamente o tratamento? () sim () não () Não se aplica

76. Diagnóstico de tuberculose latente prévio? () sim () não

77. Se sim, completou adequadamente o tratamento (180 doses de isoniazida 300mg no prazo de até 9 meses)? () sim () não () Não se aplica

78. Teste tuberculínico anterior com resultado positivo (≥ 5 mm)? () sim () não

Se sim, data do TT anterior: _____

Rubrica: _____ data: _____

HOSPITAL DIA PROFESSORA ESTERINA CORSINI

Projeto de pesquisa: Estudo de custo-efetividade da implementação do teste Interferon-gama release assay (IGRA) em comparação com o teste tuberculínico (TT) para o rastreamento de tuberculose latente em população vivendo com HIV/aids no Brasil

Cole aqui a etiqueta

Alocação n° _____

Iniciais: _____

RG-HUMAP: _____

79. Realizou RX de Tórax? () sim () não

Características da radiografia de tórax

80. Traves fibróticas nas regiões apicais (unilateral ou bilateral)? () Dir. () Esq. () Não
81. Nódulos pulmonares calcificados nos campos médios e superiores? () Dir. () Esq. () Não
82. Espessamento pleural apical? () Dir. () Esq. () Não
83. Laudo do radiologista sugere infecção prévia por tuberculose? () sim () não
84. Laudo do radiologista sugere infecção atual por tuberculose? () sim () não

Rubrica: _____

data: _____