



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

RODRIGO OTÁVIO DA SILVA ESCADA

MORTALIDADE EM PACIENTES COM HIV-1 E TUBERCULOSE NO RIO DE
JANEIRO, BRASIL - FATORES ASSOCIADOS E CAUSAS DE MORTE

Rio de Janeiro
2014

MORTALIDADE EM PACIENTES COM HIV-1 E TUBERCULOSE NO RIO DE
JANEIRO, BRASIL - FATORES ASSOCIADOS E CAUSAS DE MORTE

RODRIGO OTÁVIO DA SILVA ESCADA

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-
Graduação em Pesquisa Clínica em
Doenças Infecciosas do Instituto Nacional
de Infectologia Evandro Chagas para
obtenção do grau de Mestre.

Orientadoras:

Dr^a Valdiléa Gonçalves Veloso dos Santos

Dr^a Luciane Velasques

Rio de Janeiro
2014

Escada, Rodrigo Otávio da Silva

Mortalidade em pacientes com HIV-1 e Tuberculose no Rio de Janeiro, Brasil - fatores associados e causas de morte / Rodrigo Otávio da Silva Escada. – Rio de Janeiro, 2014.
xi, 124 f. : il. ; 31 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz, 2014.
Bibliografia: f. 81-93.

1. Tuberculose; 2. HIV; 3. AIDS; 4. TARc; 5. Mortalidade; 6. CoDe.
I. Título.

RODRIGO OTÁVIO DA SILVA ESCADA

MORTALIDADE EM PACIENTES COM HIV-1 E TUBERCULOSE NO RIO DE
JANEIRO, BRASIL - FATORES ASSOCIADOS E CAUSAS DE MORTE

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-
Graduação em Pesquisa Clínica em
Doenças Infecciosas do Instituto Nacional
de Infectologia Evandro Chagas para
obtenção do grau de Mestre.

Orientadoras:

Dr^a Valdiléa Gonçalves Veloso dos Santos

Dr^a Luciane Velasques.

Aprovada em ___ / ___ / ___

BANCA EXAMINADORA

(Presidente)
I.E.S

(Membro)
I.E.S

(Membro)
I.E.S

(Suplente)
I.E.S

**Á minha mulher, Carol, meus filhos,
João e Alicia, e aos meus pais, Zé e
Rosa.**

AGRADECIMENTOS

À todos os pacientes da coorte do INI-Fiocruz.

Durante quase 3 anos, essa dissertação mobilizou não só a mim, mas várias pessoas. Sem elas não teria chegado aqui.

Às minhas orientadoras, Dra Valdílea, sempre objetiva e bem humorada, e Dra Luciane, “maga” da estatística, pela paciência e por tudo que aprendi com vocês.

À Dra Beatriz, que participou de todo o processo, sempre muito gentil e disponível.

ao Marcelo, Ronaldo, Sergio, Flaviana e Roberta. Sem vocês não haveria banco de dados.

À Sayonara, Alberto, Marcellus, Ana Cristina, Maria Pia e Luiza. Todos me ajudaram muito na coleta de dados! Vocês foram fundamentais.

À Lucimar, por estar sempre disponível a ajudar e por organizar todo o processo.

Aos amigos Marcellus, Bel, Danusa e Mari, por estarem sempre por perto, pelo apoio nos momentos difíceis e por me aturarem. A amiga Ana Cristina, sempre disposta a ajudar.

Ao amigo Rafael, que muitas vezes “segurou o plantão” enquanto resolvia assuntos desta dissertação.

À Sandra Wagner, assim como a Dra Beatriz, que me liberaram para terminar esta dissertação.

À Cristina e ao Leonardo, ambos do laboratório de micobactéria, pela disponibilidade e ajuda com os resultados de amostras, duvidadas, etc...

Por fim agradeço ao Antônio Pacheco, Paula Luz, Maria Regina, Juliana Neto, Leonardo, André Japiassu, Ruth e Wilma, todos fundamentais na reta final.

ESCADA, ROS. **Mortalidade em pacientes com HIV-1 e Tuberculose no Rio de Janeiro, Brasil - fatores associados e causas de morte**. Rio de Janeiro, 2014. 124 f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas / Fundação Oswaldo Cruz.

RESUMO

Introdução: Apesar dos avanços no conhecimento do manejo da coinfeção HIV/Tuberculose, crescente acesso à terapia antirretroviral e à prevenção com Isoniazida, a tuberculose persiste como maior causa de morte entre pessoas que vivem com HIV/Aids. Enquanto a tuberculose pode contribuir diretamente para a mortalidade precoce, outras infecções e comorbidades podem desempenhar papel importante no contexto do tratamento adequado de ambas as infecções. Estudos para ampliar conhecimento sobre os fatores associados a mortalidade e causas de morte nessa população no Brasil são essenciais para subsidiar o desenvolvimento de políticas públicas e guias clínicos. **Objetivos:** Estudar mortalidade a curto e médio prazo de pacientes coinfectados com HIV-1 e tuberculose em uso de terapia antirretroviral, fatores associados e causas de morte. **Métodos:** estudo observacional retrospectivo, conduzido na coorte de pacientes infectados pelo HIV do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, Brasil. Foram elegíveis pacientes que iniciaram terapia antirretroviral desde 30 dias antes e até 180 dias após o início do tratamento da tuberculose no período de 2000 a 2010. Pacientes com exposição prévia a qualquer antirretroviral e/ou incluídos na coorte após 60 dias do início do tratamento da tuberculose foram excluídos. Os pacientes foram acompanhados até 31 de dezembro de 2013 ou até o óbito. Causas de óbito foram definidas segundo protocolo “Coding Causes of Death in HIV (CoDe) (2005-2009)” Modelo de Cox foi utilizado para análise de sobrevivência para estimar a razão de taxas (HR) das variáveis selecionadas. **Resultados:** Foram incluídos 310 pacientes: 64,2% tinham tuberculose confirmada, 73,2% tinham tuberculose disseminada, 32% tiveram o diagnóstico concomitante de uma doença definidora de Aids. Mediana de linfócitos T CD4 foi 91 células/mm³ (IQR: 42.0-215.0). Sessenta e quatro pacientes morreram durante o período do estudo. A taxa de mortalidade global foi de 4 por 100 pessoas-ano; 44 por 100 pessoas-ano nos primeiros 30 dias após o tratamento da tuberculose, 28,1 por 100 pessoas-ano entre 31 e 90 dias após o tratamento da tuberculose, 6 por 100 pessoas-ano entre 91 e 365 dias após o tratamento da tuberculose e 1,6 por 100 pessoas anos após 365 dias após o tratamento da tuberculose. Na análise ajustada, os fatores associados à mortalidade foram: CD4 ≤ 50 células / mm³ (HR: 3,10; IC 95%: 1,720-5,580; p = 0,00); necessidade de ventilação mecânica (HR: 2,81; IC 95%: 1,170-6,760; p = 0,02); e tuberculose disseminada (HR: 3,70; IC 95%: 1,290-10,590; p = 0,01). A doença bacteriana invasiva foi a principal causa imediata da morte (46,9%), seguido por doenças relacionadas à Aids (15,6%). A tuberculose contribuiu o desfecho morte em 71,4% dos casos e foi a causa imediata de morte em 14,1%. **Conclusão:** Nossos achados mostram que a morbidade e mortalidade associadas à coinfeção HIV-1/tuberculose é alta. E, que doença invasiva bacteriana, tuberculose e doenças definidoras de Aids desempenham papel importante no desfecho morte nessa população. O diagnóstico e tratamento precoce da infecção pelo HIV-1, combinados com a profilaxia com isoniazida e pronto diagnóstico de tuberculose são intervenções essenciais para reduzir a alta mortalidade dos pacientes coinfectados com HIV-1/tuberculose.

Palavras-chave: 1.Tuberculose; 2. HIV; 3. AIDS; 4. TARc; 5. Mortalidade; 6. CoDe

ESCADA, ROS. **Mortality in patients with HIV-1 and Tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil - Associated Factors and Causes of Death.** Rio de Janeiro, 2014. 124 f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas / Fundação Oswaldo Cruz.

ABSTRACT

Background: Despite advances in knowledge on management of HIV-1/tuberculosis co-infection, increased access to combination antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy, tuberculosis remains the major cause of death among people living with HIV/Aids. While tuberculosis can directly contribute to early mortality, other infections and comorbidities may also play an important role in the context of proper treatment of HIV-1 and tuberculosis. Studies to increase the knowledge about factors associated to mortality and causes of death in this population in Brazil are essential to support the development of public policies and clinical guidelines. **Objectives:** To study the mortality of patients co-infected with HIV-1/tuberculosis under combination antiretroviral therapy use, in the short and medium term, its associated factors and causes of death. **Methods:** This was a retrospective observational study, conducted in the clinical cohort of patients with HIV-1/Aids of the National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas, Rio de Janeiro, Brazil. All HIV-1 infected patients who started combination antiretroviral therapy up to 30 days before or within 180 days after the start of tuberculosis treatment from 2000 to 2010 were eligible. Patients with previous exposure to any antiretroviral and those enrolled in the cohort after 60 days of tuberculosis treatment initiation were excluded. Patients were followed until December 31, 2013 or until death. The causes of death were defined according to the "Coding Causes of Death in HIV (CoDe) protocol (2005-2009)". The Cox model was used for survival analysis to estimate the hazard ratio (HR) of selected mortality variables. **Results:** A total of 310 patients were included: 64.2% had confirmed tuberculosis, 73.2% had disseminated tuberculosis and 33.3% had a concomitant Aids-defining illness. The median CD4 T lymphocyte count was 91 cells/mm³ (IQR: 42.0-215.0). Sixty-four patients died during the study period. The overall mortality rate was 4 per 100 person-years; 44 per 100 person-years within the first 30 days after tuberculosis treatment, 28.1 per 100 person-years within 31 and 90 days after tuberculosis treatment, 6 per 100 person-years within 91 and 365 days after tuberculosis treatment and 1.6 per 100 person-years after 365 days after tuberculosis treatment. In the adjusted analysis, the factors associated with mortality were: CD4 ≤ 50 cells / mm³ (HR: 3.10; 95% CI: 1.720 to 5.580; p = 0.00); required mechanical ventilation (HR: 2.81; 95% CI: 1.170 to 6.760; p = 0.02); and disseminated tuberculosis (HR: 3.70; 95% CI: 1.290 to 10.590, p = 0.01). Invasive bacterial disease was the main immediate cause of death (46.9%), followed by Aids-related illnesses (15.6%). Tuberculosis contributed to death outcomes in 71.4% of the cases and was the immediate cause of death in 14.1%. **Conclusion:** Our findings show that morbidity and mortality associated to HIV-1/tuberculosis co-infection is high. Invasive bacterial infection, tuberculosis and Aids-defining illness play a major role on death outcomes in this population. Early diagnosis and treatment of HIV-1 infection, coupled with isoniazid prophylaxis and prompt diagnosis of tuberculosis are essential interventions to decrease the high mortality of HIV-1/tuberculosis co-infected patients.

Key words: 1. Tuberculosis; 2. HIV; 3. AIDS; 4. cART; 5. Mortality; 6. CoDe

LISTA DE ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina;
Abacavir	ABC;
ACTG	AIDS Clinical Trials Group;
Aids	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (do inglês "Acquired Immunodeficiency Syndrome");
ARV	antirretroviral;
AST	aspartato aminotransferase
AZT	Zidovudina;
BAAR	Bacilos Álcool Ácido Resistentes;
CDC	do inglês "Centers for Disease Control and Prevention".
CIP450 2B6	Citocromo P450 isoforma 2B6 (CIP450 2B6);
CIP450 3A4	Citocromo P450 isoforma 3A4;
CIP450	Citocromo P450;
C_{min}	concentração plasmática
E	Etambutol;
EFV	Efavirenz;
ETR	Etravirina;
FDA	do inglês "Food and Drug Administration".
g%	gramas por cento
HIV-1	Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (do inglês "type-1 <i>human immunodeficiency virus</i> ");
HPTN	HIV Prevention Trials Network;
HR	razão de taxas, do inglês "hazard ratio"
IC95%	intervalo de confiança 95% IC95%
IGRA	ensaios para detecção de gama interferon (IGRA, do inglês "interferon-gamma release assays");
IMC	Índice de Massa Corpórea;
INH ou H	isoniazida;
INI-Fiocruz	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz;
IP	inibidor da protease;
IQR	intervalo interquartil.
IRR	razão de taxa de incidência, do inglês, "incidence rate ratio";
ITRN	inibidor da transcriptase reversa análogo do nucleosídeo/nucleotídeo;
ITRNN	inibidor da transcriptase reversa não análogo do nucleosídeo;
Kg	quilos.
LAM	lipoarabinomanano
LJ	Lowenstein–Jensen;
log¹⁰	logaritmo de base 10
Lopinavir/ritonavir	LPV/r;
mg / L	miligrama por litro
mg	miligramas.
ml	mililitro
mm	milímetros;
mm³	milímetros cúbicos.

MTB IRIS	síndrome de reconstituição imune relacionada à TB (MTB IRIS, do inglês “ <i>Mycobacterium tuberculosis</i> related immune reconstitution inflammatory syndrome”);
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> ;
ng / mL	nanogramas por mililitro.
NVP	Nevirapina;
OMS	Organização Mundial de Saúde;
PCR	reação em cadeia de polimerase, do inglês “polymerase chain reaction”
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose;
PPD	derivado proteico purificado de tuberculina (do inglês “Purified Protein Derivative”);
PVHA	peças vivendo com HIV-1\Aids;
R	Rifampicina;
RAL	Raltegravir;
RNA	ácido ribonucleico, do inglês “ribonucleic acid”.
RPV	Rilpivirina;
RR	risco relativo.
RX	radiografia.
SMX\TMP	Sulfametoxazol\trimetoprim;
TARc	terapia antirretroviral combinada;
TB	Tuberculose;
TC	Tomografia Computadorizada;
TDO	Tratamento Diretamente Observado para TB;
Tenofovir	TDF;
THRio	Estudo TB/HIV no Rio de Janeiro;
TSA	Teste de Sensibilidade ao Antibiótico;
U \ L	unidades por litro.
UDPGT1A1	uridina difosfato glicuronil transferase 1A1;
Z	Pirazinamida;
ZN	Ziehl-Neelsen;

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1	Dados Epidemiológicos da infecção pelo HIV-1 (do inglês, “type 1 human immunodeficiency virus”), da infecção pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (MTB) e da coinfeção HIV-1\TB	14
2.2	Interação entre a infecção pelo HIV-1 e pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (MTB)	17
2.2.1	Efeito da infecção pelo HIV-1 na infecção pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	17
2.2.2	Efeito da infecção pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> na infecção pelo HIV-1	17
2.3	Redução de risco de infecção pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> nas PVHA	18
2.3.1	Terapia preventiva para TB (ou tratamento da infecção latente pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	18
2.3.2	Terapia Antirretroviral Combinada (TARc)	20
2.3.3	Associação da terapia preventiva para tuberculose e Terapia Antirretroviral Combinada (TARc)	21
2.4	Diagnóstico da infecção pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> nas PVHA	22
2.5	Redução da mortalidade em PVHA coinfectadas com o <i>Mycobacterium tuberculosis</i> sem exposição prévia à qualquer antirretroviral	26
2.5.1	Tratamento da Tuberculose	26
2.5.2	SMX\TMP profilático	27
2.5.3	Terapia Antirretroviral Combinada	28
2.5.3.1	Interação dos antirretrovirais e tuberculostáticos e esquemas de TARc preferenciais em pacientes coinfectados com HIV-1\TB em uso de rifamicinas	29
2.5.3.2	Quando iniciar TARc em pacientes coinfectados com HIV-1\TB sem exposição prévia à ARV	40
2.5.3.3	MTB IRIS	52
3	JUSTIFICATIVA	53
4	OBJETIVOS	54
5	ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO	55
6	ARTIGO	56
7	CONCLUSÕES	79
	REFERÊNCIAS	81
	APÊNDICES	94
	Apêndice A Ficha clínica de tuberculose - Dados do Caso	94
	Apêndice B Ficha clínica de tuberculose - Amostras	99

Apêndice C	Ficha clínica de tuberculose - Imagem	102
Apêndice D	Ficha clínica de tuberculose - Tuberculostáticos	107
Apêndice E	Ficha clínica de tuberculose - Internações.....	114
Apêndice F	Ficha clínica de tuberculose - IRIS.....	120
ANEXOS	122
Anexo A	Aprovação do CEP do IPEC/FIOCRUZ	122

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é a maior causa de morte em pessoas infectadas pelo HIV-1 (do inglês, “type 1 human immunodeficiency virus) no mundo e no Brasil (UNAIDS, 2013; BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2014). A sobreposição geográfica das epidemias dessas duas infecções levou a um importante aumento na incidência global de TB, resultando em aumentos significativos na morbidade e mortalidade em algumas partes do mundo.

A infecção pelo HIV-1 é associada a uma significativa e rápida redução de linfócitos T CD4 específicos para o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) (GELDMACHER *et al.*, 2008) dobrando o risco de TB no primeiro ano de infecção pelo HIV-1 quando comparado aos indivíduos sem infecção pelo HIV-1 (SONNENBERG *et al.*, 2005) e aumentando progressivamente o risco de TB com a redução da imunidade. Da mesma forma, a TB também influencia de forma negativa a infecção pelo HIV-1, aumentando o risco de uma nova doença relacionada à Aids e morte (BADRI *et al.*, 2001; STRAETEMANS *et al.*, 2010).

A terapia antirretroviral combinada (TARc) e o tratamento da infecção latente pelo MTB são intervenções associadas à redução do risco de TB em pessoas vivendo com HIV-1/Aids (PVHA [AIDS, do inglês, “acquired immunodeficiency syndrome”). A TARc é uma importante e efetiva medida, pois leva a supressão viral e recuperação imunológica, o que reduz a incidência de TB em cerca de 65% (COHEN *et al.*, 2011; SUTHAR *et al.*, 2012; GRINSZTEJN *et al.*, 2014). Adicionalmente, o tratamento da infecção latente por TB em PVHA com qualquer um dos esquemas disponíveis reduz a incidência de TB ativa em 62% e a mortalidade em 26%, embora o benefício seja restrito a pessoas com PPD reator (AKOLO *et al.*, 2010).

Ainda é muito frequente que o diagnóstico da infecção pelo HIV-1 ocorra por ocasião de um episódio de TB. Embora a efetividade do tratamento da TB em PVHA seja similar à da população geral, mesmo quando a imunodeficiência é avançada (MURRAY *et al.*, 1999; STERLING *et al.*, 1999), a mortalidade pode chegar a ser até 20 vezes maior quando comparada a da população geral (MURRAY *et al.*, 1999).

A infecção pelo MTB em PVHA, independentemente da apresentação clínica, constitui uma indicação para o início da TARc. A TARc integrada, ou seja, aquela iniciada durante o tratamento da TB, principalmente em até duas semanas após o seu

início em pacientes com imunodeficiência avançada, reduz a mortalidade nesta população de forma significativa (ABDOOL KARIM *et al.*, 2010; ABDOOL KARIM *et al.*, 2011; BLANC *et al.*, 2011; HAVLIR *et al.*, 2011).

Apesar dos avanços no conhecimento sobre o manejo da TB em PVHA e do aumento do acesso à TARc globalmente, a morbi-mortalidade da TB continua inaceitavelmente alta, impactando negativamente a sobrevivência e a qualidade de vida dessa população, mesmo no contexto de uma boa resposta à TARc (MURRAY *et al.*, 1999; GIRARDI *et al.*, 2005; SCHMALTZ *et al.*, 2009; GUPTA *et al.*, 2012; PERISSE *et al.*, 2013; ZUMLA *et al.*, 2013; MARCY *et al.*, 2014).

No presente estudo, avaliamos os fatores associados à mortalidade e as causas de morte em pacientes com HIV-1/Aids que iniciaram TARc em vigência do tratamento para um episódio de TB na coorte de pacientes com HIV-1/Aids do INI-Fiocruz.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Dados Epidemiológicos da infecção pelo HIV-1 (do inglês, “type 1 human immunodeficiency virus”), da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) e da coinfeção HIV-1/TB

A Tuberculose (TB) é a segunda maior causa de morte associada a um único agente infeccioso, superada apenas pela infecção pelo HIV-1, agente etiológico da Aids (do inglês, “acquired immunodeficiency syndrome”) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). A sobreposição geográfica das epidemias dessas duas infecções levou à um importante aumento na incidência global de TB, resultando em aumentos significativos na morbidade e mortalidade em algumas partes do mundo, especialmente na África (CHAISSON; MARTINSON, 2008), onde a incidência de TB pode chegar próximo de 1000 casos por 100.000 habitantes (África do Sul 776-980 casos por 100.000 habitantes em 2013) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

Em meados do ano de 1990 a implementação da Estratégia internacional de Tratamento Diretamente Observado para TB (TDO) com a subsequente implementação mundial da Estratégia “Stop TB” pela Organização Mundial de Saúde (OMS), objetivando reduzir a prevalência e morte por TB no mundo em 50% até o ano de 2015 e eliminar a TB como problema de saúde pública até o ano de 2050 (<1 caso por 1 milhão de habitantes por ano), permitiu que milhões de pessoas fossem adequadamente diagnosticadas e tratadas para TB, poupando cerca de 37 milhões de vidas entre 2000 e 2013, e proporcionando uma queda da mortalidade por TB (mortes por 100.000 habitantes por ano) de 45% entre os anos de 1990 e 2013 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013b, 2014) e das taxas de incidência da TB (casos novos por 100.000 habitantes por ano) em várias regiões do mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Entretanto, em 2013, a TB ainda permanece como um grande problema de saúde pública mundial, principalmente na África, Ásia e América Latina, com cerca de 9 milhões de novos casos no mundo (126 casos por 100.000 habitantes), sendo mais de 80% dos casos concentrado em 22 países (o chamado grupo dos países com alta carga de TB, do qual o Brasil ainda faz parte, tendo passado, no entanto, do 17º lugar em 2012 para o 22º lugar em 2013 (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2013, 2014).

Em todo o mundo, entre cerca de 1.5 milhão de mortes atribuídas à TB, 360 mil foram em PVHA, representando cerca de 25% de todos os óbitos por TB (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

Segundo a UNAIDS, em 2012, cerca de 35,3 milhões de pessoas viviam com o HIV/Aids em todo o mundo. O aumento em relação aos anos anteriores é resultado do aumento da sobrevivência em decorrência da ampliação do acesso à terapia antirretroviral combinada (TARc), que em 2012, alcançou cerca de 10,6 milhões de PVHA, representando um aumento de 1,6 milhão em relação a 2011. Além disso, ocorreu um declínio de 33% no número de novas infecções pelo HIV-1 em relação ao ano de 2001 (redução de 3,4 milhões de casos) e do número de mortes por Aids, com cerca de 1,6 milhão em 2012, representando uma queda de 2,3 milhões em relação ao ano de 2005 (UNAIDS, 2013).

Dos indivíduos infectados pelo HIV-1, cerca de 1,1 milhão apresentou um episódio de TB, representando 13% de todos os casos incidentes de TB ocorridos no mundo em 2013 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Desde 2004, as mortes relacionadas à TB em PVHA caíram 36% em todo o mundo, com queda um pouco menor na África, onde vivem cerca de 75% de todas as pessoas que vivem com TB e HIV-1 no mundo (UNAIDS, 2013).

No entanto, os desafios persistem, mesmo com a redução do número de mortes em PVHA relacionadas à TB. A dificuldade de acesso à medicamentos antirretrovirais (ARV) e à terapia preventiva para TB, principalmente na África, o baixo percentual de testagem para o HIV-1 diante de um novo caso de TB (apenas 46% dos pacientes com TB notificados foram testados para HIV em 2012, embora seja recomendado pela OMS testar todos os novos casos de TB com sorologia desconhecida) e outras questões programáticas mantêm a coinfeção HIV-1\TB como um grande problema mundial e a TB como a principal causa de morte entre as PVHA no mundo (UNAIDS, 2013).

Em 2013, no Brasil foram diagnosticados 71.123 casos novos de TB (incidência de 35,4/100.000 habitantes), uma redução de 20,4% em relação ao ano de 2003 (incidência de 44,4/100.000 habitantes), quando foi implementado o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2014), embora não tenha atingido a taxa de sucesso no tratamento da TB pulmonar bacilífera esperada pela OMS ($\geq 85\%$) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Ainda no Brasil, em 2012,

foram notificados 39.185 casos de Aids, valor semelhante aos 5 anos anteriores, sendo a taxa de detecção nacional de 20,2 casos para cada 100.000 habitantes (BRASIL *et al.*, 2013a).

A TB é a principal causa de morte em PVHA no Brasil. Em 2013, a taxa de incidência foi de 35,4 casos por 100.000 habitantes (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2014), sendo a cobertura de testagem para HIV-1 em casos novos de TB de aproximadamente 60%, com prevalência da coinfeção de cerca de 10% e letalidade de aproximadamente 6%, três vezes maior que a observada na população geral (BRASIL *et al.*, 2013b).

O estado do Rio de Janeiro detém a segunda maior taxa de incidência de TB do País, que em 2013 foi de 61,7 casos por 100.000 habitantes, ficando atrás somente do estado do Amazonas, com 70,6 casos por 100.000 habitantes e sendo maior que a taxa de incidência global do país (35,4 casos por 100.000 habitantes). Em 2012, o Estado do Rio de Janeiro foi responsável pela maior taxa de mortalidade por TB do país, de 4,8 mortes por 100.000 habitantes, maior que a taxa de mortalidade global do país (2,3 casos por 100.000 habitantes)(BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2014), pela terceira maior taxa de detecção de casos de Aids do Brasil (28,7%) e pela segunda maior taxa de mortalidade por Aids (9,7/100.000 habitantes), esta acima da taxa global do país (5,5/100.000 habitantes) (BRASIL *et al.*, 2013a).

A cidade do Rio de Janeiro ocupou o sexto lugar em incidência de TB entre as capitais brasileiras em 2013 (taxa de incidência de 79,2 casos por 100.000 habitantes), e em 2012, o segundo lugar em mortalidade por TB (taxa de mortalidade por TB de 5,5 casos por 100.000 habitantes, representando mais do que duas vezes a mortalidade global do País) (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2014). A taxa de detecção de Aids foi de 37,8 casos por 100.000 habitantes em 2012 (BRASIL *et al.*, 2013a). Ainda na cidade do Rio de Janeiro, em 2013, o percentual de coinfeção HIV-1\TB foi de 9,8% e a cobertura de testagem para o HIV-1 em casos novos de TB foi de 51,1% (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2014).

2.2 Interação entre a infecção pelo HIV-1 e pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB)

2.2.1 Efeito da infecção pelo HIV-1 na infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*

A infecção pelo HIV-1 é associada à uma significativa e rápida redução de linfócitos T CD4 específicos para o MTB (GELDMACHER *et al.*, 2008) (dobrando o risco de TB no primeiro ano de infecção pelo HIV-1 quando comparado aos indivíduos sem infecção pelo HIV-1 (SONNENBERG *et al.*, 2005) e aumentando progressivamente o risco de TB com a redução da imunidade. A OMS estima que em 2013, as PVHA foram 29 vezes mais propensas a desenvolver TB ativa do que aquelas sem infecção pelo HIV-1 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Além disso, o risco de TB ativa por reativação de infecção latente pelo MTB também aumenta significativamente em PVHA (SELWYN *et al.*, 1989), assim como o risco de uma reinfeção pelo MTB (LAHEY *et al.*, 2013).

2.2.2 Efeito da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* na infecção pelo HIV-1

A TB também influencia de forma negativa a infecção pelo HIV-1, aumentando o risco de uma nova doença relacionada à Aids e morte (BADRI *et al.*, 2001; STRAETEMANS *et al.*, 2010). A TB é associada a um significativo aumento da viremia por HIV-1 (TOOSSI *et al.*, 2001), ativação generalizada do sistema imune, a qual pode aumentar a proporção de linfócitos T CD4, alvos preferenciais do HIV-1 (VANHAM *et al.*, 1996), e a expressão de quimiocinas receptoras (CCR5 e CXR4) em linfócitos T CD4, proporcionando uma maior disponibilidade de células alvo para o HIV-1 e, conseqüentemente, um aumento da replicação viral e aceleração de progressão de doença e morte relacionada à infecção pelo HIV-1 (WOLDAY *et al.*, 2005).

Dados publicados da coorte de HIV-1/Aids do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz (INI-Fiocruz) mostram o impacto da TB em PVHA. Nessa coorte, entre os anos de 2000 a 2010, a TB foi responsável por 13,7% do total de internações hospitalares ocorridas no período por doenças relacionadas à Aids, ficando atrás apenas da meningoencefalite por

Toxoplasma gondii (RIBEIRO *et al.*, 2014); entre os anos de 1986 e 2009, a TB foi a maior causa de óbito por doenças relacionadas à Aids (GRINSZTEJN *et al.*, 2013); e entre os anos de 1997 e 2009, a maior causa de morte relacionada à Aids em até 90 dias após o início da primeira TARc foi a TB (GRINSZTEJN *et al.*, 2009).

2.3 Redução de risco de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* nas PVHA

2.3.1 Terapia preventiva para TB (ou tratamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*)

Identificar entre as PVHA os casos de infecção latente pelo MTB, assim como os de exposição ao MTB, é fundamental para instituir medidas visando a redução da incidência de TB ativa nessa população. O diagnóstico de infecção latente pelo MTB é realizado através da intradermo reação com derivado proteico purificado (PPD, do inglês "Purified Protein Derivative") de tuberculina ou com ensaios para detecção de gama interferon (IGRA, do inglês "interferon-gamma release assays"), sendo o PPD mais barato e tão sensível quanto o IGRA, mas menos específico (ZUMLA *et al.*, 2013).

No Brasil, o diagnóstico é realizado através do PPD. Este teste é realizado por via intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1ml, com leitura realizada em 48 a 72 horas após a aplicação, podendo ser estendido para 96 horas. O maior diâmetro transverso da área do endurecido palpável deve ser medido com régua milimetrada transparente e o resultado, registrado em milímetros (mm). O resultado \geq a 5 mm em PVHA é considerado reator (positivo) (BRASIL *et al.*, 2011).

O benefício da terapia preventiva para TB em PVHA é comprovado, sendo significativo quando o PPD é reator, mesmo em áreas de alta prevalência de TB (MWINGA *et al.*, 1998; AKOLO *et al.*, 2010; SAMANDARI *et al.*, 2011). Além disso, a profilaxia secundária da TB, ou seja, uso de um tuberculostático (isoniazida) por ao menos 6 meses após o término de um tratamento bem sucedido para TB, reduz o risco de um novo episódio de TB em PVHA (PERRIENS *et al.*, 1995; CHURCHYARD *et al.*, 2003).

A terapia preventiva para TB também está indicada para contatos

intradomiciliares ou institucionais de pacientes bacilíferos (presença de bacilos álcool ácido resistentes [BAAR] na microscopia do escarro), ou seja, pessoas expostas ao MTB, independentemente do resultado do PPD e para pacientes com uma radiografia (RX) do tórax com presença de cicatriz radiológica sugestiva de TB, sem tratamento anterior para TB (afastada a possibilidade de TB ativa por meio de exames de microscopia de uma amostra de escarro, RX de tórax anteriores e, se necessário, Tomografia Computadorizada [TC] do tórax), independentemente do resultado do PPD (BRASIL *et al.*, 2011). Antes do início da terapia preventiva para TB, o paciente deve ser indagado sobre sinais e sintomas de TB e um RX do tórax deve ser realizado para rastrear alterações subclínicas que possam sugerir TB ativa (BRASIL *et al.*, 2011).

A isoniazida (INH) é efetiva em prevenir a TB ativa em PVHA com infecção latente pelo MTB (MARTINSON *et al.*, 2011; SAMANDARI *et al.*, 2011) e não está associada ao aumento do risco de desenvolvimento de TB ativa resistente à INH (VAN HALSEMA *et al.*, 2010) ou de eventos adversos graves (AKOLO *et al.*, 2010; GRANT *et al.*, 2010; SAMANDARI *et al.*, 2011). A OMS recomenda para PVHA que tenham um PPD desconhecido ou reator e que não apresentem suspeita de TB ativa o uso de terapia preventiva com INH por ao menos seis meses (36 meses pode ser considerado em áreas de alta prevalência de TB), independentemente do grau de imunossupressão, uso concomitante de TARc, tratamento para TB prévio (profilaxia secundária) e mulheres grávidas. Para as PVHA que apresentam um PPD não reator, a OMS recomenda avaliar caso a caso com base no risco individual de exposição ao MTB (por exemplo, profissionais de saúde, presidiários, trabalhadores de minas e outros indivíduos que vivem em um ambiente de maior transmissão da doença) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). O Ministério da Saúde do Brasil recomenda o uso da INH por 6 a 9 meses nas PVHA com PPD reator, expostos ao MTB ou com RX do tórax com presença de cicatriz radiológica sugestiva de TB, excluída a possibilidade de TB ativa (BRASIL *et al.*, 2011).

Outros esquemas para terapia preventiva para TB foram testados com bons resultados. Um estudo conduzido na África do Sul (MARTINSON *et al.*, 2011) incluiu 1148 PVHA, com PPD reator e que não estavam em uso de TARc, as quais foram randomizadas para receber rifapentina (900 miligramas [mg]) e INH (900 mg) por semana durante 12 semanas (328 pacientes) ou rifampicina (600 mg) e INH (900 mg) duas vezes por semana durante 12 semanas (329 pacientes) ou INH (300 mg) por dia

por até 6 anos (isoniazida contínua - 164 pacientes) ou INH (300 mg) por dia durante 6 meses (grupo controle - 327 pacientes). A incidência de TB ativa ou morte foram 3,1 por 100 pessoas-ano no grupo rifapentina e INH, 2,9 por 100 pessoas-ano no grupo da rifampicina e INH, e 2,7 por 100 pessoas-ano no grupo da INH contínua, em comparação com 3,6 por 100 pessoas-ano no grupo controle ($P > 0,05$ para todas as comparações). As reações adversas graves foram mais comuns no grupo de INH contínua do que nos outros grupos de tratamento. Dois isolados de MTB (3,4%) apresentaram resistência à múltiplas drogas. Nenhum dos esquemas foi superior ao uso de INH por 6 meses, porém, os regimes de tratamento mais curtos baseados em rifamicinas (rifampicina e rifapentina) tiveram taxas de adesão mais elevadas do que o regime de INH por 6 meses e não foram associados ao aumento de resistência do MTB à essas drogas, assim, a utilização desses esquemas na prática clínica, pode aumentar significativamente o número de pacientes que recebem e completam a terapia preventiva para TB. A utilização de terapia preventiva para TB, independentemente do regime escolhido, é essencial para ajudar a controlar a epidemia de TB relacionada a infecção pelo HIV-1. Para regimes alternativos à INH, deve-se ter atenção as interações das rifamicinas com algumas classes de ARV.

2.3.2 Terapia Antirretroviral Combinada (TARc)

A terapia antirretroviral combinada é associada a um impacto significativo na incidência da TB, recuperando a imunidade e reduzindo o risco de TB. A melhora da imunidade é associada com alta frequência de PPD reator (LAWN; BEKKER; WOOD, 2005). Vários estudos mostram redução na incidência de TB com a introdução da TARc na África, Europa e EUA (GIRARDI *et al.*, 2000; GIRARDI *et al.*, 2005; IMPACT of antiretroviral therapy on tuberculosis incidence among HIV-positive patients in high-income countries, 2012; GUPTA *et al.*, 2012; SUTHAR *et al.*, 2012).

O HPTN 052 (COHEN *et al.*, 2011) foi um estudo que incluiu 1.763 casais entre 2007 e 2010 em que um dos parceiros era infectado pelo HIV-1 e o outro não, em nove países, incluindo o Brasil. Para serem elegíveis, os indivíduos com infecção pelo HIV-1 deveriam ter contagens de linfócito TCD4 entre 350 e 550 células por milímetro cúbico (mm^3) e nenhuma exposição prévia à qualquer ARV. Os indivíduos com infecção pelo HIV-1 foram randomizados para receber TARc imediatamente

(terapia precoce) ou quando houvesse queda de contagem e linfócitos TCD4 para menos de 250 células por mm^3 (terapia adiada). Os objetivos principais foram avaliar o efeito da TARc na prevenção da transmissão do HIV-1 para parceiros não infectado e avaliar o efeito do início da TARc em pacientes infectados pelo HIV-1 assintomáticos com contagem de linfócitos TCD4 mais altas que as que indicavam início de TARc para pacientes assintomáticos no período do estudo (<250 células por mm^3) na incidência de TB pulmonar, infecção bacteriana grave, doenças definidoras de Aids (Estágio 4 da OMS) e morte. Houve grande diferença na incidência de TB extrapulmonar entre os grupos: em 3 participantes no grupo de terapia precoce e 17 no grupo de terapia adiada ($P = 0,002$), embora a ocorrência da TB pulmonar tenha sido semelhante entre os grupos (13 participantes no grupo de terapia precoce e em 15 no grupo de terapia adiada), porém, a terapia preventiva para TB com INH foi administrada em apenas 4% dos participantes em cada grupo de estudo.

2.3.3 Associação da terapia preventiva para tuberculose e Terapia Antirretroviral Combinada (TARc)

O uso concomitante de TARc e terapia preventiva para TB com INH está associado a um benefício adicional na redução da incidência de TB em PVHA. No Rio de Janeiro, o estudo THRio (MOULTON *et al.*, 2007), avaliou o impacto da TARc e da terapia preventiva para TB com INH em conjunto na incidência de TB em PVHA e mostrou que o uso concomitante de TARc e terapia preventiva com INH foi associada à uma redução do risco de TB em 76% quando comparada com nenhum tratamento e que a TARc foi independentemente associada à uma redução de 59% na incidência de TB, enquanto que o uso de ambas, TARc e terapia preventiva para TB com INH, resultou em redução adicional de 24% na incidência de TB, sugerindo que o uso conjunto de TARc e de terapia preventiva para TB com INH pode ter um impacto mais significativo sobre a incidência de TB em PVHA quando comparada à uma das medidas isoladamente (GOLUB *et al.*, 2007). Este mesmo estudo encontrou uma prevalência de 10,5% de infecção pelo HIV entre os pacientes com diagnóstico de TB. Esses indivíduos, em decorrência do diagnóstico tardio da infecção pelo HIV, perderam a oportunidade de se beneficiar de intervenções eficazes na prevenção da TB; TARc e tratamento da infecção latente pelo MTB. (SARACENI; COHN; *et al.*,

2014). Na África do Sul, resultados semelhantes foram encontrados em uma coorte que incluiu 2778 PVHA entre os anos de 2003 e 2007 (GOLUB *et al.*, 2009). Nesse estudo foi verificado que a TARc isolada reduziu o risco de TB em 64%, mantendo incidência ainda elevada de 4,6 casos por 100 pessoas-ano, 10 vezes maior do que a incidência global de TB na população geral da África do Sul e 1000 vezes maior que nos Estados Unidos. O efeito combinado de TARc e terapia preventiva com INH por 6 meses foi associado à uma redução de 89% no risco de TB, com uma incidência de 1,1 caso por 100 pessoas-ano. Entre os 355 pacientes que receberam terapia preventiva com INH, 282 (79%) tiveram um resultado PPD disponível, dos quais 245 (87%) foram > 9 mm, 27 (9%) foram 5-9 mm e 10 (4%) foram de 0 mm, 209 (59%) pacientes completaram pelo menos 6 meses de terapia preventiva para TB com INH.

Neste contexto, a TARc é uma importante e efetiva medida, pois leva a supressão viral e recuperação imunológica, reduzindo a incidência de TB em cerca de 65% (SUTHAR *et al.*, 2012). Adicionalmente, o tratamento da infecção latente pelo MTB reduz a incidência da doença ativa em 62% e a mortalidade em 26%, embora o benefício seja restrito a pessoas com PPD reator (AKOLO *et al.*, 2010). Além disso, o uso da TARc parece reduzir significativamente a probabilidade de TB recorrente em PVHA (GOLUB *et al.*, 2008). Entretanto, o risco de TB continua alto em PVHA, mesmo entre aqueles com uma boa resposta à TARc, quando comparado a população geral (GIRARDI *et al.*, 2005; GUPTA *et al.*, 2012). Além disso, apesar de uma redução global da incidência de TB, os primeiros 90 dias de TARc estão associados à uma frequência maior de TB, sugerindo MTB IRIS (TB “desmascarada”) (GRINSZTEJN *et al.*, 2009; IMPACT of antiretroviral therapy on tuberculosis incidence among HIV-positive patients in high-income countries, 2012).

2.4 Diagnóstico da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* nas PVHA

O diagnóstico de TB em PVHA, assim como na população geral, é realizado baseado em sinais e sintomas apresentados pelo paciente, como tosse por mais de 2 semanas, no caso da TB pulmonar, sinais e sintomas relacionados à um determinado sítio extrapulmonar, no caso da TB extrapulmonar, como aumento de gânglios periféricos (TB ganglionar), na maioria das vezes, associado à febre,

emagrecimento, perda do apetite, sudorese noturna; exames de imagem, como RX do tórax e ultrassonografia abdominal; e exames bacteriológicos: microscopia de amostras clínicas com pesquisa de BAAR visualizados pela técnica de **Ziehl-Neelsen** (ZN) ou auramina e identificação do MTB em cultura no meio de Lowenstein–Jensen (LJ) ou metodologia molecular (por exemplo, GeneXpert® e GenoType® MTBDR plus em amostras de escarro) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010b; BRASIL *et al.*, 2011). Dependendo dos resultados bacteriológicos, a TB pode ser confirmada, caso o MTB seja isolado por cultura em uma amostra de escarro, linfonodo ou outro sítio estéril ou MTB identificado por um novo método, como metodologia molecular, ou pode ser provável, definida como qualquer caso suspeito clínico-radiológico pulmonar ou de um determinado sítio extrapulmonar em que o médico optou por iniciar um tratamento completo para TB (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010b). Em países com recursos escassos e alta incidência de TB, a OMS considera a presença de BAAR em uma amostra de escarro com um episódio de TB pulmonar confirmada (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010b). A apresentação clínica da TB pode ser pulmonar, quando restrita ao pulmão, extrapulmonar localizada, quando restrita à apenas um sítio extrapulmonar, ou disseminada, quando envolver o baço, o fígado, a medula óssea ou ao menos dois sítios não contíguos, ou quando houver um exame radiológico do tórax com infiltrado miliar, ou ainda, quando o MTB é isolado em por cultura em uma amostra de sangue (SHARMA; MOHAN, 2004; WANG *et al.*, 2007; SCHMALTZ *et al.*, 2009).

As PVHA são mais propensas a apresentar um episódio de TB pulmonar com microscopia do escarro negativa para BAAR (entre 24 a 61%) ou TB extrapulmonar, principalmente em imunossupressão avançada. Além disso, PVHA que apresentam um episódio de TB com microscopia negativa são mais propensas a morrer durante ou antes do diagnóstico em decorrência da acentuada imunossupressão (GETAHUN *et al.*, 2007).

Como já citado, o risco de TB aumenta logo após a infecção pelo HIV-1, e as manifestações da TB pulmonar neste fase são semelhantes às de pessoas imunocompetentes. Quando a contagem de linfócitos T CD4 cai para menos de 200 células por mm³, a apresentação clínica da TB pode ser atípica, com infiltrados sutis e derrames pleurais nos exames de imagem do tórax, linfadenopatia hilar e outras formas de TB extrapulmonar em até 50% dos pacientes. Com contagem de linfócitos T CD4 < 75 células por mm³, as alterações pulmonares podem estar ausentes, e a TB

disseminada, que se manifesta como uma doença febril inespecífica crônica generalizada com envolvimento de vários órgãos e/ou micobacteremia (micobacterias viáveis na corrente sanguínea), é mais frequente e com alta mortalidade precoce. A TB subclínica, com microscopia negativa para BAAR no escarro e RX do torax normal e cultura positiva para MTB, é uma característica comum da TB associada ao HIV-1 e pode ser responsável por 10% dos casos nas regiões em que a TB é endêmica (ZUMLA *et al.*, 2013).

O diagnóstico de TB em PVHA é muitas vezes difícil e pode resultar em erros ou atrasos no diagnóstico e, por sua vez, em maior morbidade e mortalidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010b). É importante manter um alto grau de suspeição da possibilidade do desenvolvimento de TB nesta população, de forma a permitir o diagnóstico precoce da doença.

Um estudo realizado no Vietnã, Camboja e Tailândia (CAIN *et al.*, 2010), avaliou a acurácia de um algoritmo para detecção de TB ativa em 1768 PVHA. Este estudo mostrou que a combinação de sintomas como tosse de qualquer duração, febre de qualquer duração, ou sudorese noturna com duração de 3 semanas ou mais durante as quatro semanas anteriores, apresenta grande acurácia para o diagnóstico ou exclusão de TB na maioria das PVHA. Na população deste estudo, que encontrou uma prevalência de TB de 15%, o algoritmo teve um valor preditivo negativo de 97%. Em comparação com o rastreamento baseado unicamente na presença ou ausência de tosse crônica, esse algoritmo reduziu o número de resultados falso-negativos em 83%. Um outro estudo, uma meta-análise (GETAHUN *et al.*, 2011), concluiu que a ausência de tosse, febre, sudorese noturna e perda de peso pode identificar PVHA que têm uma probabilidade muito baixa de ter TB ativa e que a presença de qualquer um destes sintomas tem sensibilidade próxima de 80% para identificar as PVHA que necessitam de rastreamento para TB ativa de forma mais aprofundada, resultando em um diagnóstico e tratamento precoce da TB em locais de alta prevalência. Estes resultados indicam que, em áreas de alta endemicidade de TB, mesmo sem utilizar exames laboratoriais e de imagem, a terapia preventiva com INH e a TARc podem ser iniciadas de forma segura para as PVHA que negam ter esses sintomas.

O Ministério da Saúde do Brasil e a OMS recomendam que a TB seja rastreada em todas as PVHA, mediante o questionamento sobre a presença ou não de tosse, febre, emagrecimento e/ou sudorese noturna em todas as consultas ambulatoriais, principalmente em áreas de alta prevalência de TB, e antes de iniciar

TARc e terapia preventiva para TB, caso seja indicada (BRASIL *et al.*, 2013b; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013a). A presença de qualquer um desses sintomas deve desencadear uma investigação para TB, com exames de imagem e coleta de amostras para exames bacteriológicos (pesquisa de BAAR, cultura para MTB e testes moleculares, quando disponíveis) e o tratamento empírico para TB deve ser iniciado, caso haja grande grau de suspeição (BRASIL *et al.*, 2013b; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013a).

O diagnóstico bacteriológico é muito importante na coinfeção com HIV-1 para confirmar TB ativa, realizar diagnóstico diferencial com outras patologias e conhecer o perfil de sensibilidade aos medicamentos da TB, uma vez que a chance de resistência é maior nesse grupo, assim, o material coletado de um determinado sítio suspeito, quando possível, dever ser submetido à microscopia, cultura (idealmente para fungos e germes comuns também) e identificação da espécie com realização de Teste de Sensibilidade Antimicrobiano (TSA) (BRASIL *et al.*, 2013b).

Novas técnicas usadas para um rápido diagnóstico de TB tem mostrado bons resultados em PVHA e com suspeita de infecção pelo MTB. O Xpert® MTB/RIF é um teste molecular automatizado baseado em PCR (do inglês polymerase chain reaction) que utiliza a plataforma GeneXpert®, simples e fácil de fazer, capaz de detectar o MTB e, simultaneamente, detectar resistência à rifampicina em menos de duas horas em amostras de escarro para os casos suspeitos de TB pulmonar, com sensibilidade e especificidade em amostras de escarro com microscopia sem a presença de BAAR de 67% (intervalo de confiança 95% [IC95%] 60-74) e 99% (IC95% 98- 99), respectivamente, e com sensibilidade em amostras de escarro com microscopia com a presença de BAAR de 98% (IC95% 97-99). A sensibilidade para PVHA é de 79% (IC95% 70-86) e para as pessoas sem a infecção pelo HIV1 de 86% (IC95% 76-92). Em comparação com a microscopia do escarro, o Xpert® MTB/RIF aumenta a detecção de MTB entre os casos confirmados por cultura em 23% (IC95% 15-32). Para a detecção de resistência à rifampicina, o Xpert® MTB / RIF apresenta sensibilidade de 95% (IC95% 90-97) e especificidade de 98% (IC95% 97-99). Assim, em adultos com suspeita de TB, com ou sem infecção pelo HIV-1, o Xpert® MTB/RIF é sensível e específico, e aumenta substancialmente a detecção do MTB quando comparado com a microscopia do escarro, apresentando maior sensibilidade quando há presença de BAAR na microscopia (STEINGART *et al.*, 2014). Outra técnica é a detecção na urina do antígeno do MTB, o lipoarabinomanano (LAM), o qual é libertado

quando o MTB é lizado pelo sistema imune, sendo filtrado pelos rins e pode ser detectado na urina, sendo o resultado liberado no mesmo dia, sendo um potencial teste diagnóstico para a TB. Sua presença na urina, significa infecção disseminada pelo MTB e tem uma maior probabilidade de ser detectado em pacientes infectados pelo HIV-1 com contagem de linfócitos T CD4 baixa. O teste de detecção do LAM na urina em pacientes infectados pelo HIV-1 tem sensibilidade e especificidade de 56 e 95 por cento, respectivamente (MINION *et al.*, 2011).

2.5 Redução da mortalidade em PVHA coinfetadas com o *Mycobacterium tuberculosis* sem exposição prévia à qualquer antirretroviral

Diante de uma PVHA sem exposição prévia à TARc e com diagnóstico de TB, as medidas mais importantes são iniciar o tratamento de TB, Sulfametoxazol/trimetoprim (SMX/TMP), para profilaxia primária para Pneumonia por *Pneumocystis Jurovesii* e toxoplasmose e prevenção de infecções bacterianas, e TARc.

2.5.1 Tratamento da Tuberculose

O tratamento da TB deve ser preferencialmente com esquema baseado em rifamicinas (rifampicina ou rifabutina), que são mais eficazes, mais seguros e com menos risco de TB recorrente, sendo fundamentais no sucesso do tratamento da TB, portanto, apesar da complexidade das interações medicamentosas entre rifamicinas e algumas classes de ARV, o tratamento da TB em PVHA deve conter uma rifamicina durante todo o tratamento da TB, a menos que haja resistência ou quando o paciente tem efeito tóxico grave associado à uma rifamicina (OKWERA *et al.*, 1994; JINDANI; NUNN; ENARSON, 2004; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013). Atualmente é recomendado o uso da Rifampicina (R) associado à INH (H), pirazinamida (Z) e Etambutol (E) por 06 meses (2 meses RHZE\4 meses RH) ou 09 meses (2 meses RHZE\7 meses RH), caso haja TB meníngea isolada ou associada (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010b; BRASIL *et al.*, 2011).

No Brasil, desde 2009, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose

(PNCT) preconiza o uso de esquema com quatro drogas (RHZE), formuladas em dose fixa combinada, na fase intensiva de tratamento (dois primeiros meses), nas dosagens: R 150mg, H 75mg, Z 400mg e E 275mg, sempre levando em consideração o peso do paciente (BRASIL *et al.*, 2011). O tempo de tratamento é de 6 meses ou 09 meses para TB meníngea. A decisão de adotar o esquema com 4 drogas foi feita em decorrência dos resultados do II Inquérito Nacional de Resistência aos Medicamentos anti-TB que mostrou aumento da resistência primária à isoniazida de 4,4% para 6,0% (BRASIL *et al.*, 2011). A OMS recomenda o esquema com essas quatro drogas desde 1991 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1991).

A efetividade do tratamento da TB susceptível com o esquema RHZE por 6 meses nas PVHA é similar à da população geral, mesmo quando a imunodeficiência é avançada (MURRAY *et al.*, 1999; STERLING *et al.*, 1999), porém, a mortalidade entre as PVHA é bem mais elevada, podendo chegar à mais de 20 vezes a da população geral (MURRAY *et al.*, 1999).

2.5.2 SMX\TMP profilático

O início do SMX\TMP é associado à uma redução importante da mortalidade em paciente com infecção pelo HIV-1 e TB, além de menor número de hospitalizações devido a septicemia e enterite, sendo muito bem tolerado (HARRIES; ZACHARIAH; LAWN, 2009).

Um estudo randomizado placebo controlado realizado na Costa do Marfim entre outubro de 1995 e abril de 1998 (WIKTOR *et al.*, 1999), incluiu 771 pacientes infectados pelo HIV e com TB pulmonar, os quais foram randomizados para receber SMX\TMP 800\160 mg por dia (n = 386) ou placebo (n = 385) após 1 mês do início do tratamento da TB. A mediana de contagem linfócitos T CD4 foi de 317 células por mm³, sendo a distribuição semelhante entre os grupos. As taxas de mortalidade por 100 pessoas-ano foram de 25,4 no grupo que recebeu placebo e 13,8 no grupo que recebeu SMX\TMP, correspondendo a uma redução de 46% no risco de morte (p < 0,001). Para os pacientes com contagem de linfócitos T CD4 < 350 células por mm³, a taxa de mortalidade foi significativamente menor no grupo que recebeu SMX\TMP (17,7 por 100 pessoas-ano) do que no grupo que recebeu placebo (40,8 por 100 pessoas-ano; razão de taxas, do inglês “hazard ratio” [HR] 0,44 [0,29-0,66]). A taxa

de internação por 100 pessoas-ano foi de 15,0 (11,0-19,9) no grupo que recebeu placebo e 8,2 (5,11-5,8) no grupo que recebeu SMX\TMP, correspondendo à uma redução de 43% no risco de internação ($p = 0,02$). A taxa de internações por todas as doenças que podem ser evitadas com o uso profilático do SMX\TMP (septicemia, enterite, pneumonias, infecção do trato urinário, toxoplasmose) foi significativamente menor para os pacientes no grupo que recebeu SMX\TMP (2,7/100 pessoas-anos) do que no grupo que recebeu placebo (8,7/100 pessoas-ano; HR 0,3 [0, 2-0,7], $p = 0,001$). Em 2008, outro estudo randomizado placebo-controlado (NUNN *et al.*, 2008), apresentou resultados semelhantes, mostrando que a profilaxia com SMX\TMP reduz mortalidade em adultos com infecção pelo HIV-1 com TB, sendo seguro e bem tolerado.

A interrupção do SMX\TMP, mesmo com contagem de linfócitos T CD4 > 200 células por mm^3 e após semanas do término do tratamento da TB e início da TARc, parece estar associado com um aumento considerável do risco de morte, provavelmente devido ao seu papel na prevenção de infecções bacterianas invasivas (MARCY *et al.*, 2014).

2.5.3 Terapia Antirretroviral Combinada

A TARc está indicada para todos os pacientes com diagnóstico de TB, mas o melhor momento para iniciá-la depende do grau de comprometimento imunológico no momento do diagnóstico. Uma recente metanálise (ODONE *et al.*, 2014) que incluiu 21 estudos ocorridos entre 1996 e 2013 que descreveram a mortalidade entre os pacientes com infecção pelo HIV-1 em tratamento de um episódio de TB que iniciaram TARc antes ou durante o tratamento da TB (11 da África, 7 da Ásia, 2 do Brasil e 1 da Europa), sendo 13 coortes retrospectivas, 7 coortes prospectivas e 1 ensaio clínico, mostrou que a mortalidade durante o tratamento da TB em indivíduos com infecção pelo HIV-1 que receberam TARc foi reduzida entre 44 e 71%.

No passado, o início da TARc em PVHA com TB era muitas vezes adiado devido às preocupações com interação entre a rifampicina e algumas classes de ARV, possibilidade de síndrome de reconstituição imune relacionada à TB (MTB IRIS, do inglês "*Mycobacterium tuberculosis* related immune reconstitution inflammatory

syndrome”), sobreposição de eventos adversos, preocupação com o risco de comprometimento da adesão em decorrência do grande número de comprimidos necessários para o tratamento concomitante das duas doenças e aos desafios programáticos (ABDOOL-KARIM *et al.*, 2004).

2.5.3.1 Interação dos antirretrovirais e tuberculostáticos e esquemas de TARc preferenciais em pacientes coinfectedados com HIV-1\TB em uso de rifamicinas

A tabela 1 resume os esquemas de ARV baseados em rifampicina e rifabutina recomendados pelo CDC (do inglês "Centers for Disease Control and Prevention") (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013).

Tabela 1 Esquemas de ARV recomendados para uso concomitante com rifamicinas em adultos

(continua)

Esquemas de tratamentos para HIV-1 e TB	Efeito farmacocinético da rifamicina na TARc	Tolerabilidade/toxidade	Atividade antiviral quando usado com uma rifamicina	Recomendações/comentários
TARc* baseada em EFV e tratamento de TB baseado em rifampicina	Bem caracterizada, modesta redução das concentrações em alguns pacientes	Bem tolerado, baixa incidência de descontinuação	Excelente	Esquema preferencial (exceto em gestantes até a oitava semana de gestação)
TARc* baseada em IP e tratamento de TB baseado em rifabutina	Pouco efeito de rifabutina sobre as concentrações de IP, mas há importante aumento das concentrações de rifabutina	Bem tolerado, baixa incidência de descontinuação (se a rifabutina está na dose devidamente reduzida)	Favorável, porém, sem muitos dados clínicos publicados	Esquema preferencial para pacientes que não possam usar efavirenz † (assegurar que os pacientes que interrompem o IP não continuem a receber dose de rifabutina reduzida)
TARc* baseada em NVP e tratamento de TB baseado em rifampicina	Redução moderada na concentração	Preocupação com hepatotoxicidade quando usado com isoniazida, rifampicina e pirazinamida	Desfavorável quando a nevirapina é iniciada utilizando dose única diária; amplamente favorável quando a nevirapina é administrada duas vezes por dia durante todo o tratamento	Alternativa para pacientes que não podem fazer uso do efavirenz, embora efavirenz seja o preferencial (nevirapina não deve ser iniciada para mulheres com CD4 > 250 ou homens com CD4 > 400 células / ml). Monitorização da carga viral é fortemente recomendado.

Tabela 1 Esquemas de ARV recomendados para uso concomitante com rifamicinas em adultos

(continuação)

Esquemas de tratamentos para HIV-1 e TB	Efeito farmacocinético da rifamicina na TARc	Tolerabilidade/toxicidade	Atividade antiviral quando usado com uma rifamicina	Recomendações/comentários
TARc* baseada em RAL e tratamento de TB baseado em rifampicina	Redução significativa na concentração com a dosagem padrão	Experiência limitada	Experiência clínica publicada limitada	Alternativa em doses mais elevadas para os pacientes que não podem usar efavirenz e que tenham carga viral <100.000 cópias/mL
AZT\3TC\ABC\TDF e tratamento de TB baseado em rifampicina	Diminuição de 50% na concentração da zidovudina, possível efeito sobre abacavir não avaliado.	Anemia	Experiência clínica não publicada, mas esta combinação é menos eficaz do que os esquemas com efavirenz ou com atazanavir em pacientes que não fazem a rifampicina	Alternativa para pacientes que não podem fazer uso do efavirenz ou da nevirapina e se rifabutina não está disponível
AZT\3TC\TDF e tratamento de TB baseado em rifampicina	Redução de 50% na concentração da zidovudina.	Anemia	Favorável, mas não avaliado em um ensaio clínico randomizado	Alternativa para pacientes que não podem fazer uso do efavirenz e do abacavir e se a rifabutina não está disponível
AZT\3TC\ABC tratamento de TB baseado em rifampicina	Diminuição de 50% na concentração da zidovudina, possível efeito sobre abacavir não avaliado.	Anemia	Experiência favorável recente, mas esta combinação é menos eficaz do que esquemas com efavirenz ou nevirapina em pessoas que não fazem uso de rifampicina	Alternativa para pacientes que não podem fazer uso do efavirenz e do tenofovir e se a rifabutina não está disponível

Tabela 1 Esquemas de ARV recomendados para uso concomitante com rifamicinas em adultos

(conclusão)

Esquemas de tratamentos para HIV-1 e TB	Efeito farmacocinético da rifamicina na TARc	Tolerabilidade\toxicidade	Atividade antiviral quando usado com uma rifamicina	Recomendações\comentários
TARc* baseada em LPV\† em dose dobrada ou LPV superpotencializado com RTV e tratamento de TB baseado em rifampicina	Modesta redução na concentração	Hepatite	Experiência recente favorável de dose dobrada nos adultos que já se encontram em uso de TARc no momento do início da rifampicina	Alternativa se rifabutina não está disponível; dose dobrada é uma opção para adultos que já estejam em uso de TARc com lopinavir e com supressão viral no momento do início do tratamento da TB e\ou quando não há outro esquema de TARc disponível. LPV superpotencializado com RTV não foi adequadamente testado em adultos, mas pode ser eficaz

Adaptado do CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013)

* Com dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos\nucleotídeos

† inclui pacientes com HIV resistente a NNRTI, aqueles que não toleram o efavirenz, mulheres durante o as primeiras 8 semanas de gestação.

ARV=antirretroviral; TARc=Terapia Antirretroviral Combinada; EFV=efavirenz; NVP=nevirapina; IP=inibidor de protease; RAL=raltegravir; AZT=zidovudina; 3TC=lamivudina; TDF=tenofovir; ABC=Abacavir; LPV\†=Lopinavir\ritonavir; RTV=ritonavir.

As rifamicinas são indutoras (ou inibidoras) do citocromo P450 (CIP450), principalmente da isoforma 3A4 (CIP450 3A4), responsável pelo metabolismo hepático de várias drogas usadas na prática clínica, incluindo ARV. A indução destas enzimas pode reduzir as concentrações plasmáticas de medicamentos coadministrados que são substratos destas enzimas. Além disso, a rifampicina também interfere na síntese de uridina difosfato glicuronil transferase 1A1 (UDPGT1A1), que também é responsável pelo metabolismo hepático de algumas drogas usadas na prática clínica, via glicuronidação (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013).

A TARc de primeira linha é composta por ao menos três drogas ARV, tipicamente por dois inibidores da transcriptase reversa análogos do nucleosídeo/nucleotídeo (ITRN) associados à um inibidor da transcriptase reversa não análogo do nucleosídeo (ITRNN) ou à um inibidor da protease (IP) ou à um inibidor da integrase (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013). Vários estudos avaliaram a eficácia e tolerabilidade das principais classes de ARV quando coadministradas com as rifamicinas.

Os ITRN, primariamente eliminados pelos rins, não apresentam interação clínica significativa com as rifamicinas (PISCITELLI; GALLICANO, 2001).

Os ITRNN são metabolizados no fígado via CIP450 (PISCITELLI; GALLICANO, 2001). Na prática clínica, os ITRNN mais usados são o efavirenz (EFV), a nevirapina (NVP). A NVP é metabolizada principalmente pelo CIP450 3A4, enquanto o EFV é metabolizado quase que exclusivamente pelo citocromo P450 isoforma 2B6 (CIP450 2B6), sendo a rifampicina um indutor bem mais potente do CIP450 3A4, por isso, uma redução maior na concentração plasmática da NVP do que a do EFV é esperada quando coadministrada com a rifampicina (MAARTENS; DECLOEDT; COHEN, 2009). A NVP é prescrita com escalonamento de dose (metade da dose nas 2 semanas iniciais) pelo fato de induzir o próprio metabolismo hepático ocasionando redução de suas concentrações com o uso contínuo e pelas suas elevadas concentrações iniciais serem associadas a efeitos tóxicos, como erupções cutâneas (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013). Além disso, a NVP não é recomendada para adultos ou adolescentes com contagens de linfócitos T CD4 mais elevadas (> 400 células/mm³ para os homens e > 250 células/mm³ para as mulheres) devido ao aumento do risco de reações graves de hipersensibilidade, incluindo hepatotoxicidade (STERN *et al.*, 2003; LEITH *et al.*, 2005).

Ponto importante em relação ao EFV, é que alguns polimorfismos genéticos no CIP450 2B6 (homozigotos para um único polimorfismo na posição 516) levam a redução da expressão deste citocromo e estão relacionados com aumento da toxicidade no sistema nervoso central, sendo que a prevalência destes polimorfismos varia de acordo com o perfil genético dos indivíduos, sendo maior na população originária da África, com importância, portanto, para o Brasil, que tem a segunda maior população negra da África (GROSS *et al.*, 2008; UNAIDS, 2013).

O primeiro estudo randomizado que comparou as concentrações plasmáticas de NVP e EFV coadministrados com rifampicina foi o Estudo N₂R (MANOSUTHI *et al.*, 2009), que incluiu 142 pacientes com infecção pelo HIV-1 com TB confirmada, sem exposição previa à qualquer ARV e já em uso de rifampicina entre 4 e 16 semanas, entre os anos de 2006 a 2007 na Tailândia, os quais foram randomizados para receber NVP 200 mg a cada 24h seguido de NVP 200 mg a cada 12 h após as 2 primeiras semanas (associada à estavudina e lamivudina) ou EFV 600 mg a cada 24 h (associada à estavudina e lamivudina), com 71 pacientes em cada grupo. Na análise ajustada, os pacientes que tinham concentrações plasmáticas de ITRNN menores que o nível mínimo recomendado e um peso corporal na inclusão < 55 Kg tiveram 3,6 vezes e 2,4 vezes maior probabilidade de apresentar falha do tratamento ARV após 48 semanas, respectivamente. Com 6 semanas de uso de TARc, 4,3% dos pacientes em uso de EFV e 20,0% dos pacientes em uso de NVP tinham concentrações plasmáticas das drogas inferiores ao nível mínimo recomendado (odds ratio, 5,587; IC95% 1,511-20,833; p=0,007) e com 12 semanas de uso de TARc, 3,1% dos pacientes em uso de EFV e 21,3% dos pacientes em uso de NVP tinham concentrações plasmáticas das drogas inferiores ao nível mínimo recomendado (odds ratio, 8,396; IC95%, 1,808-38,993; p= 0.002), mostrando que as concentrações plasmáticas do EFV são menos afetadas pelo uso concomitante com rifampicina do que os da NVP em pacientes que pesam < 60 kg e que quase todos pacientes em uso de EFV tinham concentração maior do que o nível mínimo recomendado. Além disso, a baixa concentração plasmática de ITRNN foi um fator preditivo importante para falha do tratamento após 48 semanas de uso de TARc. Esses resultados sugeriram que a TARc baseada em EFV deve ser preferencial ao baseado em NVP para pacientes onde a NVP e EFV estão disponíveis e que a TARc baseada em NVP é uma opção aceitável para pessoas com acesso restrito ou que não possam usar o EFV. Este estudo não foi desenhado para demonstrar a não inferioridade da NVP.

Em 2012, o FDA (do inglês "Food and Drug Administration") recomendou que a dose do EFV fosse aumentada para 800 mg por dia em pacientes em uso de rifampicina com mais de 50 kg (SUSTIVA LABELING UPDATE, 2012). Entretanto, resultados de farmacocinética do estudo STRIDE (LUETKEMEYER *et al.*, 2013), mostraram que o uso de EFV coadministrado com rifampicina em pacientes com infecção pelo HIV-1 coinfectados com TB foi associado com uma tendência a ter uma concentração plasmática (C_{min}) maior e não inferior, em comparação com o uso do EFV sem rifampicina. Os pacientes com peso ≥ 60 kg apresentaram menor mediana de C_{min} de EFV quando comparado com aqueles com < 60 kg, mas não houve associação de maior peso com menor supressão virológica, não corroborando com a alteração da dose do EFV de acordo com o peso em paciente em uso de rifampicina. No estudo CAMELIA (BORAND *et al.*, 2014) os resultados de farmacocinética mostraram que as concentrações plasmáticas de EFV na dose de 600 mg ao dia usado com rifampicina, não reduziu a concentração plasmática do EFV, independentemente de peso corporal do paciente, não corroborando com a alteração da dose do EFV de acordo com o peso em paciente em uso de rifampicina recomendada pelo FDA.

O CARINEMO (BONNET *et al.*, 2013), estudo randomizado aberto de não inferioridade, conduzido em Moçambique, comparou a NVP com o EFV em pacientes coinfectados com HIV-1\TB em uso de rifampicina. Entre 2007 e 2010, pacientes com infecção pelo HIV-1 coinfectados com TB (confirmada ou provável), sem exposição previa à qualquer ARV, contagem de linfócitos TCD4 < 250 células por mm^3 e em uso de rifampicina por menos de 4 semanas, foram incluídos e randomizados para receber TARc baseada em NVP 200 mg a cada 12 horas sem escalonamento da dose nas primeiras 2 semanas (associada à dois ITRN) ou EFV 600 mg a cada 24 horas (associado à dois ITRN). A proporção de pacientes com HIV-1 RNA < 50 cópias por ml na semana 48 foi de 64,6% no grupo da NVP e 69,8% no grupo do EFV na análise de intenção-de-tratar e 70,0% contra 78,9% na análise por protocolo. Embora a não inferioridade do esquema com NVP não tenha sido demonstrada na coadministração com rifampicina quando comparada ao esquema com EFV, o início da NVP sem escalonamento de dose mostrou resultados de eficácia em 48 semanas comparáveis com os pacientes com infecção pelo HIV-1 sem coinfeção com TB e foi bem tolerado, assim, pode ser considerada como uma alternativa aceitável para pacientes que não toleram o EFV ou que têm uma contra indicação ao EFV.

A NVP, quando coadministrada com rifampicina, apresenta importante redução na concentração plasmática em até 55%, interferindo negativamente com a supressão viral (MANOSUTHI *et al.*, 2006; MANOSUTHI *et al.*, 2007; COHEN *et al.*, 2008; MANOSUTHI *et al.*, 2009; BONNET *et al.*, 2013). Por isso, a NVP deve ser iniciada com a dose de 200 mg a cada 12 h sem escalonamento (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013). Essa recomendação foi baseada em um estudo prospectivo na África do Sul (BOULLE *et al.*, 2008) com mais de 2000 pacientes sem exposição previa à qualquer ARV que iniciaram TARc baseada em um ITRNN com ou sem TB, que mostrou que pacientes que iniciaram NVP em dose escalonada (200 mg por dia por 14 dias, seguido de 400 mg por dia) em vigência de tratamento de TB baseado em rifampicina tiveram um risco duas vezes maior de ter viremia detectável com 6 meses de uso de TARc, quando comparados aos que não estavam em tratamento de TB. Já os pacientes que iniciaram um tratamento de TB baseado em rifampicina já em uso de TARc baseada em NVP (dose de 400 mg por dia) não apresentaram maior risco de viremia detectável. Uma explicação para isto seria o período de indução de 2 semanas com metade da dose da NVP (200 mg por dia), recomendado para permitir a autoindução do CIP450 pela NVP, entretanto, em pacientes já em uso de rifampicina, o sistema já estaria induzido, ocasionando nível subterapêutico da NVP nesse período.

O uso de rifabutina concomitante à TARc baseada em NVP não apresenta interações significativas, porém, se a TARc é baseada em EFV os níveis séricos da rifabutina são reduzidos de forma significativa, sendo necessário dobrar a dose desta rifamicina (WEINER *et al.*, 2005; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013).

Rilpivirina e etravirina, outros dois ITRNN disponíveis para uso, não devem ser coadministradas com rifamicinas (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013; JANSSEN THERAPEUTICS, 2014).

Esquemas de TARc baseadas em EFV sem ajuste de dose são os preferenciais em pacientes coinfectados pela TB em uso de rifampicina, sendo a NVP uma alternativa aceitável (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010b; BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE; DEPARTAMENTO DE DST AIDS E HEPATITES VIRAIS, 2013b; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013b).

O uso concomitante de IP e rifampicina reduz de forma importante os níveis séricos de IP devido a indução do CYP450 3A4 e da bomba de efluxo transmembrana glicoproteína P ocasionada por esta rifamicina, levando à um alto metabolismo de IP (MAARTENS; DECLOEDT; COHEN, 2009; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013). Estudos que avaliaram o uso de TARc baseada em atazanavir (um ARV inibidor da protease) coadministrado com rifampicina, mostraram que, mesmo em doses maiores que as recomendadas, há redução significativa dos níveis deste IP quando coadministrado com rifampicina e foi associado a um aumento significativo de eventos adversos, especialmente hepatotoxicidade e intolerância gastrointestinal (ACOSTA *et al.*, 2007; MALLOLAS *et al.*, 2007; HAAS *et al.*, 2009).

Em um pequeno estudo realizado na África do Sul (DECLOEDT *et al.*, 2011) com 21 adultos infectados pelo HIV-1 sem coinfeção com TB e que já estavam em uso de lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg duas vezes ao dia (LPV/r 400/100 mg – dose padrão) e com viremia suprimida, foi iniciada rifampicina (600 mg por dia), e a dosagem LPV/r foi gradualmente aumentada ao longo de duas semanas até a dose de 800 mg/200 mg duas vezes ao dia (dose dobrada). As concentrações terapêuticas de LPV foram adequadamente alcançadas, e o esquema foi relativamente bem tolerado, embora dois dos vinte e um pacientes incluídos tenham apresentado significativa hepatotoxicidade. Outro estudo na África do Sul (DECLOEDT *et al.*, 2012) incluiu 18 pacientes coinfectados com HIV-1/TB em tratamento de TB baseado em rifampicina já em uso de LPV/r, 11 em uso de LPV/r 800/200 mg (dose dobrada) a cada 12 h e 7 em uso de LPV/r 400/400 a cada 12 h (LPV associado com dose quadruplicada de ritonavir – LPV “super-potencializado”). Durante o tratamento de TB, a concentração de pré-dose do LPV estava acima do mínimo recomendado em 77% das medidas. Em um estudo realizado no INI-Fiocruz, que incluiu 15 pacientes coinfectados com HIV-1/TB, nove pacientes faziam uso de TARc baseada em LPV/r na dose padrão no momento do diagnóstico da TB, sendo três com carga viral indetectável, e nenhum paciente com carga viral > 1000 cópias por mm³ tinha resistência virológica ao LPV. Os pacientes iniciaram o tratamento de TB baseado em rifampicina na inclusão, quando todos os medicamentos ARV foram suspensos. Depois de um mês, os ARV foram reintroduzidos com TARc baseada em LPV/r. Os eventos adversos foram frequentes durante o tratamento exclusivamente da TB. Dois casos de hepatotoxicidade grave e um caso de pancreatite ocorreram durante o tratamento concomitante de TB e ARV, ambos relacionados ao LPV/r. As

concentrações plasmáticas do LPV foram estáveis durante o estudo, bem como os parâmetros farmacocinéticos e comparáveis à dose padrão (400/100 mg a cada 12 h). Embora as concentrações de LPV tenham sido inferiores a dose mínima requerida em 4 pacientes durante o estudo, dois deles, terminaram o estudo com carga viral indetectável. Considerando níveis mínimos para vírus resistentes, 6 pacientes apresentaram concentrações acima da requerida. Estes resultados indicam que o aumento da dose de LPV/r (800/200 mg a cada 12 h) quando administrado concomitantemente à rifampicina foi suficiente para atingir níveis terapêuticos do LPV (SCHMALTZ *et al.*, 2014). Estes estudos sugerem que uma dose maior dose de LPV/r ou LPV/r superpotencializado com ritonavir pode ser utilizado apenas com uma monitorização clínica e laboratorial para rastreamento de hepatotoxicidade e nos casos em que não há outras drogas ARV disponíveis para serem usadas ou rifabutina. Assim, o uso de TARc baseada em um IP coadministrada com rifampicina não é recomendada para pacientes que irão iniciar a primeira TARc em vigência de um episódio de TB (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010b; BRASIL *et al.*, 2013b; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013), mas o uso de LPV potencializado com ritonavir em dose dobrada ou superpotencializado com RTV, é uma alternativa aceitável para quem não tolera ou possui contraindicação para o EFV e a NVP e onde não há disponibilidade de rifabutina (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010b; BRASIL *et al.*, 2011; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013).

Nos casos em que a TARc baseada em EFV (ou NVP) esteja contra indicada ou não esteja disponível, a classe de ARV preferencial é a dos IP e o tratamento da TB deve ser baseado em rifabutina, a menos que essa rifamicina não esteja disponível (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010b; BRASIL *et al.*, 2013b; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013). O uso concomitante de rifabutina em dose ajustada diária com um IP pode ser usada (metade da dose usual, já que o IP inibe o CYP450 3A4 aumentando o metabolismo dessa rifamicina e aumentando sua concentração plasmática), sem interação significativa, porém, o uso da rifabutina três vezes por semana e em dose reduzida está associada ao surgimento de resistência do MTB à esta droga e redução da eficácia do tratamento de TB ocasionada por concentração plasmática inadequada dessa rifamicina (BOULANGER *et al.*, 2009; KHACHI *et al.*, 2009; NAIKER *et al.*, 2014). Deve-se ter atenção aos eventos adversos relacionados à esta rifamicina, especialmente uveíte, neutropenia e hepatotoxicidade

(DUNN; TIZER; CERVIA, 1995; CATO *et al.*, 1998).

O uso de TARc baseada em inibidores da integrase coadministrada com rifampicina são uma alternativa quando não é possível iniciar TARc com um ITRNN ou um IP, embora a experiência seja limitada (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013). A rifampicina é um potente indutor da UDPGT1A1, principal via de metabolização do inibidor da integrase Raltegravir (RAL), ocasionando redução significativa dos níveis séricos desta droga e mesmo em dose dobrada (800 mg a cada 12 h ou invés da dose padrão de 400 mg a cada 12 h) as concentrações mínimas ainda são reduzidas em 53% quando comparado com o RAL na dose padrão sem o uso concomitante de rifampicina (WENNING *et al.*, 2009). No entanto, um estudo que comparou várias doses do RAL (100, 200, 400 ou 600 mg a cada 12 h) com o EFV em pacientes infectados pelo HIV-1 e sem exposição previa à qualquer ARV por 48 semanas (MARKOWITZ *et al.*, 2009), quando todos os pacientes em uso de RAL passaram a usar a dose de 400 mg a cada 12 h, a atividade antiviral do RAL na metade da dose (200 mg duas a cada 12 h) foi muito semelhante à da dose padrão (400 mg a cada 12 h) e similar à do EFV, sendo sustentada até a semana 96, sugerindo que a droga ainda pode ser eficaz mesmo em concentrações reduzidas.

O estudo multicêntrico, randomizado, aberto e de fase II, Replate TB (GRINSZTEJN *et al.*, 2014) comparou o uso de TARc baseada em RAL em dose padrão (400 mg a cada 12 horas) e em dose dobrada (800 mg a cada 12 h) com TARc baseada em EFV na dose padrão (grupo controle) em pacientes sem exposição previa à qualquer ARV e em vigência de um episódio de TB (confirmada ou provável) em tratamento da TB em uso rifampicina entre 2 a 8 semanas. Não houve diferença entre os grupos no número de pacientes que atingiram supressão virológica na semana 24 e 48, no aumento de linfócitos TCD4 e na proporção de eventos adversos graves e de MTB IRIS. Embora os resultados entre os grupos não tenham apresentado diferenças significativas, pelo fato deste estudo ser de fase II e com uma amostra de pacientes reduzida associado a pouca experiência clínica com esta droga em pacientes infectados pelo HIV-1 coinfectados com TB, o uso de RAL coadministrado com rifampicina é recomendado na dose de 800 mg a cada 12 horas nesta população, o qual parece ser mais efetivo, segundo alguns relatos (BURGER *et al.*, 2010; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013; MEINTJES; MAARTENS, 2014).

Embora existam poucos estudos, as concentrações do RAL na dose padrão

parecem não serem afetadas pelo uso concomitante com a rifabutina (BAINARD *et al.*, 2011), sendo recomendado, caso necessário, usar RAL coadministrado com rifabutina na dose padrão (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013).

Outro inibidor de integrase, o dolutegravir, parece não ser afetado significativamente quando coadministrado com a rifampicina e no dobro da dose padrão (50 mg a cada 12 h ao invés de 50 mg a cada 24 h) ou com a rifabutina, com a qual pode ser usado na dose padrão (50 mg a cada 12 h) (DOOLEY *et al.*, 2013), mas a experiência ainda é mínima, não sendo ainda recomendado o uso dessas associações de drogas (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013).

O evitegravir, outro inibidor da integrase, não deve ser coadministrado com rifamicinas (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013).

Embora o uso de esquemas baseados em 3 ou 4 ITRN não sejam recomendados como preferenciais para pacientes que estão em uso de rifampicina pelo fato de não terem sido rigorosamente avaliados, a falta de interações clinicamente significativas entre esses agentes e a rifampicina, os tornam uma alternativa aceitável durante o tratamento da TB em pacientes com menor níveis de HIV-1 RNA no plasma (<100.000 cópias por mL) e que não toleram outros ARV (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010b; BRASIL *et al.*, 2011; BRASIL *et al.*, 2013b; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013).

2.5.3.2 Quando iniciar TARc em pacientes coinfectados com HIV-1\TB sem exposição prévia à ARV

A Tabela 2 resume os 7 principais estudos randomizados publicados que avaliaram o melhor momento para iniciar TARc em pacientes coinfectados com HIV-1\TB e sem exposição prévia à qualquer ARV. Esses estudos avaliaram o efeito na mortalidade e na progressão da infecção pelo HIV-1 (novas doenças definidoras de Aids) nessa população do início da TARc baseada em EFV durante o tratamento de TB, ou tratamento integrado (precoce, em até 4 semanas após o início do tratamento da TB, ou adiado, entre 8 e 12 semanas) e após o tratamento de TB, ou tratamento

sequencial (após 6 meses do início dos tuberculostáticos), e o início da TARc integrada precoce com início de TARc integrada adiada.

Tabela 2 Principais estudos randomizados que avaliaram o melhor momento para iniciar TARc em pacientes coinfectedos com HIV-1\TB

(continua)

Estudo	SAPIT 2010	SAPIT 2011	CAMELIA 2011	STRIDE 2011	MENINGO-TB 2011	TIME 2012	TB-HAART 2014
Desenho do estudo	Controlado randomizado Aberto	Controlado randomizado Aberto	Controlado randomizado Aberto (randomização estratificada por CD4 - <50 e 51-200)	Controlado randomizado Aberto (randomização estratificada por CD4 - <50 e ≥50)	Duplo-cego, placebo-controlado, randomizado	Controlado randomizado Aberto	Duplo-cego, placebo-controlado, randomizado (Randomização estratificada por CD4 (220-349 e >350))
Diagnóstico de TB	Confirmada	Confirmada	Confirmada	Provável ou confirmada (46% com TB confirmada)	Confirmada ou provável	Provável ou confirmada (65% com TB confirmada)	Confirmada
Apresentação clínica da TB	Pulmonar (>90%)	Pulmonar (>90%)	Pulmonar (66,8%)	Pulmonar (83% dos pacientes com TB confirmada)	Meningite	Pulmonar e extrapulmonar (53% dos pacientes tinham TB extrapulmonar ou disseminada)	Pulmonar
Critério de CD4 para inclusão (mediana, cels/mm3)	< 500 (150)	<500 (150)	≤200 (25)	<250 (77)	<200 (41)	<350 (43)	>220 (367)

Tabela 2 Principais estudos randomizados que avaliaram o melhor momento para iniciar TARc em pacientes coinfectedos com HIV-1/TB

(continuação)

Estudo	SAPIT 2010	SAPIT 2011	CAMELIA 2011	STRIDE 2011	MENINGO-TB 2011	TIME 2012	TB-HAART 2014
Início de TARc após o início do tratamento da TB							
TARc precoce	≤ 4 semanas	≤ 4 semanas	Na 2 ^o semana	≤ 2 semanas	Na inclusão (até 7 dias de tratamento de TB)	Na 4 ^o semana	Na 2 ^o semana
TARc adiada ou sequencial	Após 6 meses	8-12 sem	Na 8 ^o semana	8-12 semanas	> 8 semanas	Na 12 ^o semana	Após 6 meses
Local do Estudo (período)	África do Sul (2005-2008)	África do Sul (2005-2008)	Camboja (2006-2009)	África, Ásia, EUA, América do Sul (2006-2009)	Tailândia (2005-2007)	Tailândia (2009-2011)	África do Sul, Uganda, Zâmbia e Tanzânia (2008-2013)
Número de pacientes incluídos	642	429	661	806	253	156	1538
Incluídos TARc integrada precoce	429	214	332	405	127	79	767
Incluídos TARc integrada adiada ou sequencial	213	215	329	401	126	77	771
TARc utilizada	ddl + 3TC + EFV	ddl + 3TC + EFV	d4T +3TC + EFV	FTC + TDF + EFV	AZT + 3TC + EFV	3TC + TDF +EFV	AZT + 3TC + EFV

Tabela 2 Principais estudos randomizados que avaliaram o melhor momento para iniciar TARc em pacientes coinfetados com HIV-1/TB

(continuação)

Estudo	SAPIT 2010	SAPIT 2011	CAMELIA 2011	STRIDE 2011	MENINGO-TB 2011	TIME 2012	TB-HAART 2014
Esquema de tratamento de TB	RHZE	RHZE	RHZE	Local	RHZE	Local	RHZE
Mediana de seguimento (meses)	12,1	17,7	25	25	12	12	24
Mortes ou novas doenças definidoras de Aids por 100 pessoas\ano							
TARc integrada imediata	5,4	6,9	8,3	12,9	59,6	8,7	8,5
TARc integrada adiada ou sequencial	12,1	7,8	13,8	16,1	55,6	7,25	7,9
IRR (IC 95%; p valor)	0,44 (0,25-0,79; p=0,003)	0,96 (0,44-2,10; p=0,91)	0,62 (0,44-0,86; p=0,006)	0,32 (-1,8- 8,1; p=0,45)	1,12 (0,81-1,55; p=0,50)	0,84 (0,25-2,90; p=0,99)	0,91 (0,64-1,30; p=0,9)

Tabela 2 Principais estudos randomizados que avaliaram o melhor momento para iniciar TARc em pacientes coinfectedos com HIV-1\TB

(conclusão)

Estudo	SAPIT 2010	SAPIT 2011	CAMELIA 2011	STRIDE 2011	MENINGO-TB 2011	TIME 2012	TB-HAART 2014
Conclusão	O início da TARc durante o tratamento da TB melhora significativamente a sobrevida e reforça a ideia de integração entre os serviços de TB e HIV-1.	Não houve diferença significativa entre os grupos de um modo geral; na subanálise de pacientes com CD4 <50, a incidência de AIDS ou morte foram de 8,5 no grupo de TARc imediato e 26,3 no grupo de TARc adiada (casos por 100 pessoas-ano) (IRR 0,32, IC 95% 0,07 - 1,13; p = 0,06).	O início da TARc em até 2 semanas após o início do tratamento da TB melhora significativamente a sobrevida de adultos infectados pelo HIV-1 com CD4 ≤ a 200 células	De modo geral, a TARc imediata não reduziu a proporção de Aids e morte em comparação com a TARc adiada; na subanálise de pacientes com CD4<50 TARc imediata foi associada com menor incidência de Aids e morte.	TARc imediata não reduziu a mortalidade meningo-TB em pacientes com infecção pelo HIV-1, mas foi significativamente associada a mais EA graves, sugerindo adiar o início da TARc nesses pacientes.	A TARc imediata em pacientes coinfectedos com HIV-1\TB não foi associada com melhora de sobrevida em comparação com a TARc adiada	Não houve diferença entre os grupos no desfecho composto de morte, falência de tratamento e recorrência da TB.

Adaptado TB-HAART (MFINANGA *et al.*, 2014).

IRR=razão de taxa de incidência (do inglês, "incidence rate ratio"); TARc= Terapia antirretroviral combinada; EA=Eventos adversos; 3TC=Lamivudina; ddI=Didanosina; d4T=Estavudina; FTC=Emtricitabina; AZT=Zidovudina; EFV=Efavirenz; RHZE=Esquema tuberculostático composto por rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E).

O estudo **SAPIT** (ABDOOL KARIM *et al.*, 2010) mostrou que o tratamento integrado reduz a mortalidade em 56% quando comparado ao tratamento sequencial (IC 95%, 21-75). Entre os grupos de tratamento integrado precoce e adiado a proporção de Aids ou morte não diferiu significativamente, porém, o grupo de tratamento integrado precoce mostrou maior proporção de MTB IRIS e de troca de ARV devido à eventos adversos, entretanto, no subgrupo de pacientes com contagem de linfócitos T CD4 inferior a 50 células por mm³, o tratamento integrado precoce foi associado à uma proporção de Aids ou morte cerca de dois terços inferior em relação ao grupo de tratamento integrado adiado; este benefício supera de forma significativa as taxas mais elevadas de MTB IRIS e de troca de ARV (ABDOOL KARIM *et al.*, 2011). O estudo **STRIDE** (ACTG A5221) (HAVLIR *et al.*, 2011) não mostrou diferença significativa entre os grupos em relação a morte, nova doença definidora de Aids, eventos adversos ou anormalidades laboratoriais, porém, entre os pacientes com linfócitos T CD4 < que 50 células por mm³, a proporção de novas doenças definidoras de Aids ou morte foi significativamente menor no grupo de tratamento integrado precoce (41,7% menor quando comparada ao grupo de tratamento integrado adiado – IC 95% 1.5 - 20.5; P = 0,02) e a proporção MTB IRIS foi maior no grupo de tratamento integrado precoce, mas sem óbitos relacionados. O estudo **CAMELIA** (BLANC *et al.*, 2011) mostrou que os pacientes no grupo de tratamento integrado precoce tiveram uma significativa maior proporção de sobrevivência do que aqueles no grupo de tratamento integrado adiado (P = 0,004). Na análise ajustada, os fatores que foram independentemente associados à um risco aumentado de morte no grupo de tratamento integrado adiado foram idade igual ou superior à 40 anos, índice de massa corpórea (IMC) inferior à 16, uma pontuação de desempenho de Karnofsky abaixo de 40 (uma escala que varia de 0 a 100, com escores mais elevados indicando um melhor desempenho), aspartato aminotransferase (AST) 1,25 vezes maior que o limite superior do normal, TB disseminada, doença por micobactéria não tuberculosa e TB multi-resistente (TB resistente à isoniazida e rifampicina). A contagem de linfócitos T CD4 de 50 células por mm³ ou inferior, não foi associada com o aumento do risco de morte, em comparação com uma contagem de 51-200 por mm³ (P = 0,24). O risco de MTB IRIS foi significativamente maior no grupo de tratamento integrado precoce, com 110 episódios (e seis mortes relacionadas), em comparação com 45 no grupo de tratamento integrado adiado (IC de 95%, 1,78-3,59; P <0,001). O estudo “**meningo-TB**” (TOROK *et al.*, 2011) avaliou o melhor momento de início de TARc em pacientes

coinfectados com HIV-1 e TB meníngea. TARc ou placebo foram iniciados tão logo possível após a randomização e após dois meses todos os pacientes receberam ARV. EFV na dose de 800 mg por dia foi usado em pacientes em uso de rifampicina e 600 mg por dia para os pacientes que não estavam em uso da rifampicina. O tratamento de TB foi por via oral por 9 meses (3 meses RHZE\6 meses RH), e se o paciente já tivesse sido tratado para TB anteriormente, estreptomicina intramuscular era adicionada ao esquema. Todos os pacientes receberam dexametasona em altas doses por 6 a 8 semanas, a menos que contra indicado. Nos primeiros nove meses após a inclusão, 76 pacientes morreram no grupo de tratamento integrado precoce e 70 no grupo de tratamento integrado adiado (HR do tratamento integrado precoce ou adiado, 1,12; IC 95% 0,81-1,55; P=0,50). A maioria das mortes (45 no grupo de de tratamento integrado precoce e 40 no de tratamento integrado adiado) ocorreu no primeiro mês. Os resultados da análise por-protocolo foram semelhantes aos da análise de intenção-de-tratar. Neste estudo o tratamento integrado precoce não reduziu a mortalidade em pacientes com infecção pelo HIV-1 e TB meníngea. Não houve um aumento significativo de eventos neurológicos no grupo de tratamento integrado precoce, o que era esperado devido ao uso de EFV e MTB IRIS no sistema nervoso central. Um fator que pode ter atenuado os efeitos da MTB IRIS sobre a mortalidade no grupo de tratamento integrado precoce foi o uso de corticosteróides adjuvantes (dexametasona). O tratamento integrado precoce foi associado com um aumento na frequência de eventos adversos grau 4, sugerindo que pode ser mais seguro adiar a TARc nesses pacientes.

Outros dois estudos randomizados, o **TIME** e o **TB-HAART**, publicados posteriormente, não encontraram os mesmos resultados dos estudos SAPIT (ABDOOL KARIM *et al.*, 2010; ABDOOL KARIM *et al.*, 2011), CAMELIA (BLANC *et al.*, 2011) e STRIDE (HAVLIR *et al.*, 2011). Durante o período do estudo **TIME** (MANOSUTHI *et al.*, 2012), 11 (7%) mortes ocorreram, 7% (8,76 por 100 pacientes-anos) no grupo de tratamento integrado precoce e 6% (7,25 por 100 pessoas-ano) no grupo de tratamento integrado adiado (risco relativo [RR] = 0,845; IC95% = 0,247-2,893), seguindo o mesmo padrão no subgrupo de pacientes com contagem de linfócitos T CD4 < 100 células por mm³ e < 50 células por mm³ (P> 0,05). A incidência de internação e eventos adversos relacionados à TARc e ao tratamento da TB não diferiu entre os grupos (P>0,05), assim como a incidência de infecções oportunistas (13,9% vs. 23,4%, RR = 0,530; IC95% = 0,232-1,213). Albumina sérica de base baixa

(RR = 2,695; IC95% = 1,353-5,475) e baixa contagem de de linfócitos T CD4 de base (RR = 4,878; IC95% = 1,019-23,256) foram preditores independentes de mortalidade por qualquer causa. MTB IRIS foi mais freqüente no grupo de tratamento integrado precoce com uma incidência de 8,86 contra 5,02 por 100 pessoas-mês no grupo de tratamento integrado adiado durante os primeiros 6 meses de uso de TARc (P = 0,069). Uma das grandes limitações deste estudo foi não ter atingido a amostra calculada de 210 pacientes. A diferença dos resultados do TIME em relação SAPIT, STRIDE e CAMELIA pode ser explicado, em parte, pela maior presença de pacientes TB extrapulmonar\disseminada (>50%), forma mais grave de TB, quando comparada à TB pulmonar isolada, e pela reduzida amostra de pacientes (o erro tipo 2 foi inicialmente fixado em 20%; o menor número de pacientes participantes resultou em um menor poder de teste [de 80% para 70%] para detecção de efeitos significativos).

O Estudo **TB-HAART** (MFINANGA *et al.*, 2014) avaliou o início da TARc integrada precoce e sequencial em pacientes coinfetados com HIV-1\TB, sem exposição prévia à qualquer ARV e com contagem de linfócitos T CD4 mais alta do que os outros protocolos citados, com mediana de 367 linfócitos TCD4 por mm³ na inclusão. Foram incluídos 1675 pacientes no estudo e os dados de 1538 (767 no grupo de tratamento integrado precoce e 771 no grupo de tratamento sequencial) estavam disponíveis para a análise primária do objetivo principal (uma combinação de morte, falha do tratamento da TB e recidiva da TB aos 12 meses): 65 (8,5%) de 767 pacientes no grupo de tratamento integrado precoce e 71 (9,2%) de 771 no grupo de tratamento sequencial alcançaram o objetivo principal do estudo, sem diferença estatisticamente significativa entre eles (RR 0,91, IC95% 0,64-1,30; p = 0,9); também não foi detectada diferença significativa entre os grupos de tratamento para pacientes com contagem de linfócitos T CD4 de 220-349 células por mm³ (RR 0,80, IC95% 0,46-0,39; p = 0,6) ou para aqueles com contagem de linfócitos T CD4 maior ou igual a 350 células por mm³ (RR 1,01, IC95% 0,63-1,62, p = 0,4). A mortalidade em 24 meses não diferiu significativamente entre os grupos (3,0% vs 2,2%, RR 1,4, IC 95% 0,8-2,3), assim como, assim como a ocorrência de eventos adversos G3 e G4 (eventos adversos clínicos IRR 0,905; IC 95% 0,72-1,13, p = 0,37; eventos adversos laboratoriais IRR de 1,026, IC 95% 0,90-1,17; p = 0,696) e MTB IRIS (razão de taxa de incidência [IRR, do inglês, "incidence rate ratio"] 1,09, IC95% 0,802-1,496; p = 0,554). Os fatores que foram independentemente associados à mortalidade foram idade acima de 40 anos (HR ajustado 1,8; IC95% 1,0-3,2; p = 0,03), baixo peso (índice de massa corporal <18

km/m²; HR ajustado 1,8; 1,1-3,0; p = 0,02) e anemia (hemoglobina <80 g/L; HR ajustado 2,4; 1,1-5,7; p = 0,045). Uma limitação importante deste estudo foi não ter atingido a amostra calculada de 900 pacientes em cada grupo; outra limitação importante foi a ausência de carga viral. A ausência de uma diferença entre os grupos em relação ao objetivo principal pode ter sido causada pela alta sobrevivência e altas contagens de linfócito T CD4 da população do estudo em comparação com os estudos SAPIT (ABDOOL KARIM *et al.*, 2010; ABDOOL KARIM *et al.*, 2011), CAMELIA (BLANC *et al.*, 2011) E STRIDE (HAVLIR *et al.*, 2011). A ausência de diferença significativa de mortalidade entre os grupos para pacientes com contagem de linfócitos T CD4 elevadas está em desacordo com o relatado no estudo SAPIT, que mostrou benefício da TARc integrada precoce em pacientes com contagens de linfócitos T CD4 de até 500 células por mm³, no entanto, 43 dos 51 pacientes que morreram no estudo SAPIT tinham contagens de linfócitos T CD4 abaixo de 200 células por mm³.

Uma coorte de sobrevida de seguimento retrospectivo de PVHA após o diagnóstico de TB atendidos em clínicas incluídas no estudo **THRio** (DUROVNI *et al.*, 2013) comparou a sobrevida entre pacientes recebendo tratamento para TB e TARc iniciada em até 60 dias do início do tratamento da TB e pacientes recebendo tratamento para TB e TARc iniciada entre 61 e 365 dias após o início do tratamento da TB (SARACENI *et al.*, 2014). Os pacientes que iniciaram TARc após 365 dias do diagnóstico de TB foram censurados na data do início da TARc. Para esta análise, os pacientes incluídos apresentavam diagnóstico sorológico de infecção pelo HIV-1 e TB ativa provável ou confirmada diagnosticada entre 1 de Setembro de 2003 e 30 de junho de 2008, não estavam em uso de TARc há mais de 60 dias após diagnóstico de TB e foram diagnosticados com infecção pelo HIV-1 antes do diagnóstico de TB ou dentro de 30 dias após o diagnóstico da TB. O objetivo principal foi mortalidade por qualquer causa. A exposição de interesse foi o tempo decorrido desde o início da TARc iniciada dentro 60 dias da data de início do tratamento da TB (terapia simultânea) e iniciada há mais de 60 dias após a data de início do tratamento de TB ou que não iniciou durante o período de estudo (terapia adiada). Foram incluídos 437 pacientes. A mediana de contagem de linfócitos T CD4 no momento do diagnóstico da TB foi de 150 células por mm³ (IQR: 67-294 células). Trezentos e oitenta e nove pacientes (89%) iniciaram TARc, sendo 243 em até 60 dias do início do tratamento da TB, 125 entre 61 e 365 dias após o início do tratamento da TB e 21 após 365 dias do início do tratamento TB, os quais foram censurados na data de início da TARc.

Pacientes no grupo de terapia simultânea tinham mediana de contagem de linfócitos T CD4 menor no momento do diagnóstico de TB (106 contra 278 células/mm³; p <0,001). Quarenta e oito pacientes não iniciaram TARc durante o período do estudo. Cinquenta e seis pacientes (13%) morreram durante o estudo, a mediana de acompanhamento foi de 2,1 anos (2212 pessoas-ano) e a taxa de mortalidade foi de 7,6 óbitos por 100 pessoas-ano. A mediana de tempo até à morte foi de 338 dias. Os indivíduos que morreram tiveram contagens de linfócitos T CD4 e carga viral semelhantes no momento do diagnóstico de TB aos que sobreviveram. Entre os 243 pacientes no grupo de terapia simultânea, 25 (10%) morreram durante o acompanhamento e 31 de 194 (16%) no grupo de terapia adiada (p = 0,085). Nenhuma outra variável foi associada ao aumento da mortalidade. Os pacientes que receberam TARc dentro de 60 dias do início do tratamento de TB tiveram uma significativa menor contagem de linfócitos T CD4 no momento do diagnóstico de TB, porém, tiveram um significativo menor número de óbitos. Esses resultados mostram a importância da TARc precoce na redução da mortalidade entre os pacientes coinfectados com HIV-1/TB no Rio de Janeiro.

Em 2002, a OMS recomendava o início da TARc para PVHA coinfectadas com TB após 8 semanas do tratamento de TB se a contagem de linfócitos TCD4 fosse inferior a 200 células por mm³ ou se TB fosse extrapulmonar e assim que o tratamento de TB fosse bem tolerado (ou seja, o mais rápido possível) se a contagem de linfócitos T CD4 fosse inferior a 50 células por mm³ ou se estivessem gravemente doentes pela infecção pelo HIV-1 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002). Em 2006, a OMS passou a recomendar o início de TARc para PVHA coinfectadas com TB com contagens de linfócitos T CD4 abaixo de 200 células por mm³ entre duas e oito semanas após o início do tratamento da TB e para os pacientes com contagens de linfócitos T CD4 acima de 200 células por mm³ o início da TARc podia ser adiado até depois da oitava semana do tratamento da TB. Para pacientes com contagem de linfócitos T CD4 acima de 350 células por mm³, a TARc podia ser adiado até depois do término do tratamento de TB. Nos casos em que a contagem de linfócitos T CD4 não estavam disponíveis, a OMS recomendava início de TARc entre duas a oito semanas após o início do tratamento da TB (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006). Em 2010, baseado no estudo SAPIT (ABDOOL KARIM *et al.*, 2010), a OMS passou a recomendar o início da TARc assim que possível e até a 8ª semana de tratamento de TB (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010a). Em 2013, a OMS

passou a recomendar início da TARc assim que possível, dentro das primeiras 8 semanas de tratamento e para os pacientes com imunodeficiência avançada (contagem de linfócitos T CD4 inferior a 50 células por mm³) início da TARc imediatamente nas primeiras duas semanas após o início do tratamento da TB, baseada nos resultados dos estudos SAPIT (ABDOOL KARIM *et al.*, 2011), CAMELIA (BLANC *et al.*, 2011) e STRIDE (HAVLIR *et al.*, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013a).

O CDC, baseado nos estudos SAPIT (ABDOOL KARIM *et al.*, 2011), CAMELIA (BLANC *et al.*, 2011) e STRIDE (HAVLIR *et al.*, 2011), recomenda que a TARc seja iniciada na segunda semana após o início do tratamento de TB para os pacientes com contagem de linfócios T CD4 inferior a 50 células por mm³ (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013).

Entre os anos de 2000 e 2010, o Ministério da Saúde do Brasil indicava o início da TARc em pacientes coinfectados com HIV-1\TB de acordo com a contagem de linfócitos T CD4 na apresentação clínica pulmonar cavitária ou com acometimento apical (forma típica da TB pulmonar). Para estes pacientes a orientação era repetir a contagem de linfócitos T CD4 em 30 a 60 dias após o início do tratamento de TB para definir o início de TARc. Para os pacientes com apresentações extrapulmonar e pulmonar atípica de TB ou TB associada à doenças definidoras de Aids, era recomendado o início da TARc em torno de 30 dias após início do tratamento de TB, independentemente do resultado da contagem de linfócitos T CD4 (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2000, 2002, 2004, 2006, 2008). Em 2011, o Ministério da Saúde do Brasil passou a recomendar o início da TARc na TB ativa em torno de 30 dias após o início do tratamento da TB, seja ela de qualquer apresentação clínica, e independentemente do resultado da contagem de linfócitos T CD4 (BRASIL *et al.*, 2011). Em 2013, com base principalmente no estudo CAMELIA (BLANC *et al.*, 2011), o Ministério da Saúde do Brasil passou a recomendar o início da TARc em todo paciente coinfectado com HIV-1\TB, independentemente da contagem de linfócios T CD4 e da apresentação clínica da TB, recomendando ainda o início da TARc na segunda semana após o início do tratamento de TB para pacientes com sinais de imunodeficiência e/ou contagem de linfócitos T CD4 < 200 por mm³ e para os demais, na oitava semana após o início do tratamento da TB (BRASIL *et al.*, 2013b).

2.5.3.3 MTB IRIS

A MTB IRIS é definida como recorrência, piora ou surgimento de novos sinais e sintomas relacionados à TB, como febre, retorno de tosse, ou linfonodomegalias, ou recorrência, piora ou surgimento de novas manifestações radiológicas em pacientes já em tratamento de TB e após a introdução da TARc, ocorrendo geralmente entre as primeiras semanas e 3 meses após o início da TARc (MEINTJES *et al.*, 2008)

O risco de MTB IRIS é significativamente alto nos pacientes com baixa contagem de linfócitos T CD4 no início do tratamento da TB e que iniciam TARc precoce em relação ao início do tratamento da TB, porém, a maioria dos casos são auto-limitados e o risco de morte é baixo (LAWN *et al.*, 2007). Um dos fatores associados ao risco de MTB IRIS é o restabelecimento parcial da resposta imunológica ocasionada pela TARc, representada por um significativo aumento no percentual de linfócitos T CD4 (BRETON *et al.*, 2004). Em uma revisão sistemática publicada em 2010 que incluiu 13103 pacientes de 54 coortes de pacientes iniciando TARc em 22 países (MULLER *et al.*, 2010), um episódio de MTB IRIS ocorreu em 16,7% (2,3–50,7) dos pacientes que iniciaram TARc em vigência de um tratamento para TB, com um percentual de óbito relacionado à MTB IRIS de 3,2% (0,7-9,2).

Dados publicados estudos SAPIT (NAIDOO *et al.*, 2012), CAMELIA (LAUREILLARD *et al.*, 2013) e STRIDE (LUETKEMEYER *et al.*, 2014), mostraram que a ocorrência de MTB IRIS é associada à baixa contagem de linfócitos TCD4, alta carga viral no início do tratamento da TB e início precoce de TARc, com baixa mortalidade e morbidade moderada, principalmente nos pacientes com imunodepressão muito avançada. Assim, diante dos significativos benefícios do início precoce da TARc (ABDOOL KARIM *et al.*, 2010; ABDOOL KARIM *et al.*, 2011; BLANC *et al.*, 2011; HAVLIR *et al.*, 2011) o risco da ocorrência de MTB IRIS não deve ser um impedimento para o início de TARc em adultos com imunodeficiência avançada.

3 JUSTIFICATIVA

Apesar de todos avanços no conhecimento e na ampliação do acesso e cobertura do diagnóstico, tratamento e prevenção da infecção pelo HIV e da tuberculose, o risco das PVHA desenvolverem TB continua alto, bem como a morbimortalidade associada a co-infecção HIV-TB.

Neste contexto, e considerando que o LaPClin AIDS estabeleceu e mantém desde 1998 uma coorte bem estruturada de pacientes com HIV/AIDS, nesse estudo avaliaremos os fatores associados à mortalidade e causas de morte em pacientes com HIV-1/Aids que iniciaram a primeira TARc em vigência do tratamento para TB na coorte de pacientes com HIV-1/Aids do INI-Fiocruz.

4 OBJETIVOS

O tema central desta dissertação foi estudar a mortalidade a curto e médio prazo de pacientes coinfectados com HIV-1 (Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 [do inglês “*type-1 human immunodeficiency vírus*”]) e tuberculose em uso de terapia antirretroviral combinada (TARc) no coorte clínica do INI-Fiocruz no período de 2000 e 2010. Os objetivos específicos foram:

- Descrever as taxas de mortalidade em até 30 dias, entre 31 e 90 dias, entre 91 e 365 dias e após 365 dias após o início do tratamento da tuberculose;
- Descrever os fatores associados à mortalidade nesses pacientes;
- Descrever as causas de morte nesses pacientes.

5 ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO

Os capítulos de metodologia, resultados e discussão foram apresentados na forma de artigo.

Artigo: Mortality in patients with HIV-1 and Tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil - Associated Factors and Causes of Death.

Autores: Rodrigo Otavio da Silva Escada, Beatriz Grinsztejn, Luciane Velasque e Valdiléa Gonçalves Veloso dos Santos

Situação do manuscrito: Ainda não submetido.

6 ARTIGO

Mortality in patients with HIV-1 and Tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil - Associated Factors and Causes of Death.

Introduction

Tuberculosis (TB) is the most common opportunistic infection and the leading cause of death among persons living with HIV-1 (type-1 human immunodeficiency virus) in several low and middle income countries, particularly in patients with advanced HIV-1 disease [1]. Of the 1.5 million deaths attributed to TB in 2013, 24% were among persons living with HIV-1 (PLHIV) [2].

TB remains a serious public health problem, especially in developing countries like Brazil, which is still one of the TB high burden countries worldwide [2]. Over the last decade TB incidence and mortality in Brazil have been steadily declining. However, this downward trend has not been observed among HIV-1 infected patients [3,4].

Deaths among HIV-1/TB patients may result from a number of causes, depending on the degree of immunosuppression and the availability of adequate TB treatment and combination antiretroviral therapy (cART). While TB may directly contribute to early mortality, other opportunistic and non-opportunistic infections and comorbidities may play an important role in those who receive appropriate TB treatment [5-7]. Studies to find out the causes of death in HIV-1/TB co-infected patients are necessary to guide specific preventive interventions and services provision infrastructure in each high-burden setting.

The aim of this study was to describe short- and long-term mortality rates and associated factors as well as causes of death in patients with HIV-1/TB patients in a cohort of PLHIV in Rio de Janeiro, Brazil.

Methods

Study Population and Design

The INI-Fiocruz clinical cohort

This retrospective observational study was conducted at the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases-Oswaldo Cruz Foundation (INI-Fiocruz) in Rio de Janeiro, Brazil. INI-Fiocruz is a national reference center for infectious diseases and has been a reference center for care, research, and training related to HIV-1/Aids (Acquired Immunodeficiency Syndrome) since 1986. The Aids program at INI-Fiocruz is one of the largest providers of primary, specialty, and tertiary care for HIV-1 infected individuals and Aids patients in Rio de Janeiro State. A longitudinal observational clinical database has been maintained on patients receiving HIV-1 care at INI-Fiocruz. Cohort procedures have been described and results published [8,9] Briefly, data are updated regularly using outpatient and inpatient clinical documentation and laboratory testing results. Prescription of antiretroviral therapy (ART) (drug, dates of use, and dose) is documented by the medical provider and support staff in the clinical records. Trained abstractors record the information onto standardized forms for processing.

Study population

Overall, the INI-Fiocruz cohort of patients with HIV-1/Aids included approximately 4,000 patients by December 2010. For this study, patients who started ART within 30 days before and up to 180 days after starting treatment for an episode of TB, from January 2000 to December 2010, were included. Patients with prior exposure to any ART and patients who entered the cohort more than 60 days after beginning treatment for TB were excluded from the study. All patients included in the study were followed up until December 31, 2013 or until death.

Antituberculous and Antiretroviral Therapy

ART was offered according to contemporary Brazilian National Guidelines that were periodically updated. Cotrimoxazole prophylaxis was routinely prescribed. The first line antituberculous regimen during most of the study period was the combination of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide during the two initial months (“intensive phase”), followed by rifampicin plus isoniazid during four months (“continuation phase”) except in cases with central nervous system disease when the continuation

phase was extended to 7 months. From July 2009 on, ethambutol was added to the intensive phase regimen following a new recommendation from the Brazilian Ministry of Health. TB treatment was adjusted in cases of severe adverse events, drug resistance and cART regimens that precluded the use of rifampicin.

Ethics statement

This study was approved by the ethics committee of the INI-Fiocruz and was conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki. Participants provided written informed consent.

Data Collection and Management

For this analysis, beyond the data already available from the INI-Fiocruz HIV-1 database (see above), further data were collected from medical, laboratory and imaging services records onto structured forms to provide in depth information related to the TB cases. The data were then entered into the "Research Electronic Data Capture" (REDCap) application in a database created for this study[10].

For all deaths that occurred in the study population during the study period, the CoDe ("Coding of Death in HIV") method [11] was used to revise near death patient information. The CoDe method is a uniform coding system that includes detailed data collection on the causes of death and contributing factors and a centralized review process of the collected data. The Portuguese translated CoDe case report forms were completed by two physicians specialized in HIV-1 care. The central review process followed the CoDe guidelines was performed independently by two qualified reviewers also specialized in HIV-1 care. If agreement on the immediate and underlying causes of death was reached, the cause of death was established. If there was disagreement between the two reviewers, the specific case was referred to one additional reviewer who reviewed the CoDe case report and the CoDe review forms and then established the cause of death. For this analysis, the cause of death was given by the immediate cause of death. Groups of causes of death were defined based on the categories present in the CoDe review form as follows: Aids-infection (CoDe 01.1), Aids-malignancy (CoDe 01.2), Aids-not specified (CoDe 01), non-Aids infection (CoDe 02), liver-related (CoDe 03), non-Aids malignancy (CoDe 04), diabetes mellitus (CoDe 05), pancreatitis (CoDe 06), toxicity (CoDes 07, 14), cardiovascular (CoDes 08, 09, 24), primary pulmonary hypertension (CoDe 11), lung embolus (CoDe 12), respiratory

disease (CoDes 13, 25), renal failure (CoDe 15), violence (CoDe 16), psychiatric (CoDe 17, 22), substance abuse (CoDe 19), hematological disease (CoDe 20), endocrine disease (CoDe 21), central nervous system (CNS) disease (CoDe 23), digestive system disease (CoDe 10, 26), skin and motor system disease (CoDe 27), urogenital disease (CoDe 28), obstetric complication (CoDe 29), congenital disorders (CoDe 30) and unknown (CoDe 90, 91, 92).

Definitions

For this study, the following definitions were used:

Combination antiretroviral therapy (cART) was defined as the combination of two nucleoside/nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTI) with a non-analogue nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), an integrase strand transfer inhibitors (INSTIs), or a protease inhibitor (PI), enhanced or not with ritonavir (RTV), or two PIs.

Confirmed TB was defined in the presence of a culture positive specimen identified as *Mycobacterium tuberculosis* from sputum, lymph node or any other sterile site, or *Mycobacterium tuberculosis* identified in a sputum sample using a molecular test (The Amplified *Mycobacterium Tuberculosis* Direct Test [E-MTD®; Gen-Probe, San Diego, CA, USA] or Genotype® MTBDR line probe assay [Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany]). Probable TB was defined as any clinical-radiological suspect case of lung or a specific extrapulmonary site in which the assistant physician chose to initiate full TB treatment [12].

Patients were considered to have pulmonary TB if disease was limited to lungs, extrapulmonary TB if disease was in a single-organ system (excluding lungs), or disseminated TB if they had TB in at least two noncontiguous organ systems (one of which could be lungs or pleura), or when a chest X-ray or CT scan showed miliary infiltrate, or if MTB had been isolated from blood or bone marrow, or when there was involvement of the spleen or liver shown by abdominal ultrasound or CT scan, or when a histopathology from bone marrow yielded a Ziehl-Neelsen positive acid fast bacilli or granuloma.

TB diagnostics date was defined as the starting date of the TB treatment.

Mycobacterium tuberculosis isolates resistant to at least rifampicin and isoniazid were defined as multi-drug resistant [13].

The criterion for the occurrence of an episode of *Mycobacterium tuberculosis* immune reconstitution inflammatory syndrome (MTB-IRIS) was the identification of this diagnosis in the medical record while the patient was using antituberculosis and antiretroviral drugs (ARV).

We defined invasive bacterial disease as a pathological process caused by invasion of normally sterile tissue or fluid or body cavity by pathogenic or potentially pathogenic micro-organisms, including pneumonia and meningitis, and/or sepsis [14].

Aids-defining illnesses were defined according to the CDC 1993 definitions [15]. A concomitant AIDS-defining illness was considered when it occurred within 30 days before or after TB treatment initiation.

Early death was defined as death occurring within 90 days after the initiation of TB treatment.

TB diagnosis

TB diagnostics were performed at the INI-Fiocruz Bacteriology Laboratory, which is a highly qualified TB research laboratory [16].

Study Variables

To analyze the factors associated with mortality in our study population, we used the following explanatory variables: age at TB diagnosis, gender, race, years of schooling, CD4 T lymphocyte count at TB diagnosis (categorized as ≤ 50 cells/mm³ and > 50 cells/mm³) collected up to six months before the diagnosis of TB, clinical presentation of TB, rifampin discontinuation before the end of TB treatment, presence or not of AIDS-defining illness concomitant to the episode of TB within 30 days before or up to 30 days after the start of TB treatment, whether admission was required up to one year after the start of TB treatment, use of mechanical ventilation during hospitalization, change in ARV due to toxicity, presence or absence of an episode of MTB-IRIS, and time of death (≤ 90 days or > 90 days).

Statistical Analysis

To characterize the study population, a descriptive analysis of all variables considered in the study was performed. Dead and alive patients were compared using Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test for categorical variables and the non-parametric Mann-Whitney test for quantitative variables.

The Kaplan-Meier curve [17] was used to estimate the probability of survival after TB treatment initiation, and the log-rank test was used to compare the probability of survival among the different clinical presentation of TB.

The Cox model for survival analysis was used to estimate the hazard ratio (HR) of selected variables on mortality. Variables that reached a 20% significance level in the raw analysis were selected for the initial fitted model. A backward procedure was used to remove one by one variables with the largest p-values in order to obtain the final fitted model. Variables with borderline p-values ($p \leq 0.10$) and variables that exhibited a significant effect ($HR > 2.0$) were retained in the model. Schoenfeld's test was used to investigate the assumption of proportionality. Initially, the model did not respect the proportionality assumption. To solve the proportionality issue, we considered that there were different baseline risks among patients who died within 90 days of the start of TB treatment and patients who died after 90 days [17]. The use of this variable in the model as *STRATA* allowed the model to satisfy the proportionality assumption [18].

All analyses were performed in R software version 3.1.1 (R Core Team, 2013).

Results

A total of 310 patients met the study inclusion/exclusion criteria (Figure 1). Approximately 75% were male; median age at TB diagnosis was 36.9 years (interquartile range (IQR): 30.2-43.3), approximately 43% of the patients had up to four years of schooling and 38.4 % were mixed black (table 1). The median baseline number of CD4 T lymphocytes at TB diagnosis was 91 cells/mm³ (IQR: 42.0-215.0) and 120 patients (38.7%) had a CD4 T lymphocytes count ≤ 50 cells/mm³; and the median baseline viral load was 5.2 log (IQR: 4.5-5.7) (table 1). Patients were followed up for 1.568 person/years; median follow up was 55.5 months (IQR: 35.5-79.6). The median time from HIV-1 infection diagnosis to TB diagnosis was 35.5 days (IQR: 9.0-204.0).

Thirty six patients (11.6%) initiated cART up to 30 days before TB treatment initiation (median time 14.5 days [IQR: 9.0-22.0]), and 274 (88.4%) initiated cART within 180 days after of TB treatment initiation (median time 36 days [IQR: 27.0-67.0]); 15 (5.4%) of them, initiated cART within 2 weeks). The median time between TB treatment and cART initiation was significantly lower among patients who died (25.5 days [IQR: 0.8-57.0]) than among patients who were alive (35.0 days [IQR: 25.0-61.8])

($P = 0.018$). The most prescribed cART regimen was the combination of two nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTI) with efavirenz (EFV) (82.9%; $n=257/310$), followed by of the combination of two NRTIs, saquinavir (SQV) and ritonavir (RTV) at full dose (6.5%; $n=20/310$) and of the combination of two NRTIs and raltegravir (RAL) (5.5%; $n=17/310$) (Data not shown).

Overall, 64.2% ($n=199/310$) patients had confirmed TB: 52.6% ($n=163/310$) with positive culture and 11.6% ($n=36/310$) confirmed by E-MTD confirmed. Four patients were diagnosed with MDR-TB (2.5% of all culture confirmed cases), 5 patients were diagnosed with isolated isoniazid resistance (3.1% of all culture confirmed cases) and 3 patients were diagnosed with isolated rifampin resistance (1.8% of all culture confirmed cases; 1 of those also identified using the genotype MTB DR). (Data not shown).

In total, 73.2% ($n=227/310$) patients had disseminated TB, 11.3% ($n=35/310$) had localized extrapulmonary TB, and 15.2% ($n=47/310$) had pulmonary TB (table 1). Nearly 61.0% ($n=190/310$) patients required at least one hospitalization for any reason during the first year after starting TB treatment. The majority of patients (98.1%; $n=304/310$) started a rifampin-based TB treatment regimen; a definite cessation of rifampicin occurred in 11.2% ($n=34/304$), mainly due to hepatotoxicity (29.4%; $n=10/34$). The proportion of patients who had a definitive cessation of rifampicin did not differ significantly between patients who were alive and who dead (9.8% vs. 15.6%; $P = 0.471$). A total of 6.5% ($n=20/310$) patients required mechanical ventilation; 70.0% ($n=14/20$) of them died. MTB-IRIS was reported in 12.3% ($n=38/310$) (Table 1).

Overall, 12.3% ($n=38/310$) patients had a prior TB episode. In 32.3% ($n=100/310$), another AIDS defining illness (ADI) was diagnosed concomitantly with TB (considering a window of 30 days before and 30 days after the TB diagnosis). The most frequently diagnosed ADI was *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (13.5%), although 95.5% were on PCP prophylaxis at TB diagnosis. A diagnosis of esophageal candidiasis was performed in 5.8% and neurotoxoplasmosis in 5.2% (Table 2). In addition, 19.4% ($n=60/310$) invasive bacterial disease concomitantly with TB (Data not shown).

Sixty four 64 patients (20.6%) died between 2000 and 2013; median age at death was 40 years (IQR: 32.0-47.0). The median time from TB diagnosis to death was 193 days (IQR: 57.0- 1115.0): 17.2% ($n=11/64$) deaths occurred during the initial 30 days and 32.8% ($n=21/64$) deaths occurred within the initial 90 days after TB treatment

initiation. The overall mortality rate was 4 per 100 person/years (95%CI: 0.4-34.7). The mortality rate up to 30 days from TB treatment initiation was 44 per 100 person/year (95%CI: 10.2-190.6), within 31-90 days from TB treatment initiation was 28.1 per 100 person/year (95%CI: 7.3-112.0), within 91-365 days was 6.0 per 100 person/year (95%CI: 3.0-12.0), and after 365 days was 1.6 per 100 person/year (95% CI: 0.09-2.7) (Data not shown).

The probability of death within one year from the initiation of TB treatment was approximately 13%. The Kaplan-Meier curve shows a higher survival among patients who presented localized extrapulmonary TB, but no statistical difference in the probability of survival according to TB clinical presentation was observed (log-rank $p = 0.55$) (Figure 2).

Overall, invasive bacterial disease was the main immediate cause of death (46.9%) followed by Aids-related illnesses (15.6%). When looking at the causes of death within the initial 90 days from the initiation of TB treatment, invasive bacterial disease was still the main cause of death (52.38%) followed by Aids-related illnesses (19.04%), and this pattern prevailed 90 days after the initiation of TB treatment (Table 3). When considering TB in any of the CoDe categories (underlying, immediate and contributing), it was associated with 71.4% and 48.8% of the deaths that occurred within the first 90 days and after 90 days from the initiation of TB treatment, respectively (Table 3). Three deaths were possibly related to MTB IRIS, 1 within the initial 90 days after TB treatment initiation (cART was initiated 36 days after TB treatment was started) and 2 after 90 from TB treatment initiation (cART was 29 and 31 days after TB treatment initiation).

In the adjusted analysis (table 4), patients with CD4 T lymphocyte count ≤ 50 cells/mm³ exhibited a 2-fold higher mortality rate compared to patients with CD4 T lymphocyte count > 50 cells/mm³ (HR: 3.10; 95% CI: 1.720-5.580; $p = 0.00$); mechanical ventilation during a hospitalization exhibited a 2.8-fold increase in mortality compared to patients without mechanical ventilation (HR: 2.81; 95% CI: 1.170-6.760; $p = 0.02$); and patients with disseminated clinical presentation of TB had approximately a 4-fold increase in mortality compared to patients with localized pulmonary clinical presentation (HR: 3.70; 95% CI: 1.290-10.590; $p = 0.01$). Pulmonary TB clinical presentation, although not significant, exhibited an approximately 2-fold increase in mortality rate when compared to the extrapulmonary clinical presentation (HR: 2.42; 95% CI: 0.720-8.150; $p = 0.15$). The age and race variables were kept in the final model

for having a borderline level of significance ($p \leq 0.10$). Black patients had twice the mortality rate compared to white patients (HR: 2.03; 95% CI: 0.870-4.780; $p = 0.10$). The age at diagnosis of TB was associated to an increase of 3% in the mortality rate for each year of life (HR: 1.03; 95% CI: 1.000-1.050; $p = 0.09$) (Table 4)

Discussion

Our results demonstrate the impact of TB on morbidity and mortality among HIV-1/Aids co-infected patients in our setting, even when receiving care in a highly specialized HIV-1 service with integrated HIV-1/TB care, coupled with universal access to cART, opportunistic infections diagnosis and treatment and intensive care specialized management. Mortality within the first year after TB diagnosis was highest within the initial 3 months after TB diagnosis, with invasive bacterial infection as the major killer for these individuals. The 13% mortality within the first year after TB diagnosis found in our cohort is higher than the mortality reported from Argentina, South America but much lower than in Eastern Europe [19].

Data from cohort studies and clinical trials in both high-income and resource-limited settings report TB risk reductions with ART use of 54–92% [20,21]. ART coverage among reported HIV-1 positive TB patients in high HIV-1/TB-burden countries has risen considerably over the past several years but still falls short of the goal of 100% [2]. Reductions in TB risk with ART use are similar among patients with either positive or negative tuberculin skin tests, suggesting an impact on risks of both endogenous reactivation disease and disease arising from exogenous exposure. Earlier ART initiation may also reduce the risk of TB transmission in the community [22] and has been associated with accelerated MTB clearance and reduced recurrence rates [23-25].

The beneficial role of cART in the management of patients with HIV-1/TB is well documented [26-29]. The greatest benefit was shown for those with the lowest CD4 T lymphocyte counts, in whom cART initiation within 2 weeks of TB treatment initiation was associated with reduced mortality [27,29]. The majority of patients included in our study had CD4 T lymphocyte counts less than 200 cells/mm³ and advanced HIV-1 disease, yet the great majority were not receiving cART when they developed TB. A substantial proportion of these TB episodes might have been prevented by earlier cART initiation coupled with TB chemoprophylaxis.

Interestingly, the median time from TB treatment initiation and cART initiation was 36 days, highlighting the excellent quality of care provided to these patients. Nevertheless, it was not enough to prevent the high rates of early mortality seen in our study. The long delays in TB diagnosis are also well recognized as an associated factor to worse health outcomes in these patients. Interventions to address barriers to prompt TB diagnosis are essential to curb the high mortality among HIV-1/TB co-infected patients [30,31]. The recent incorporation of the GeneXpert® by the Brazilian Ministry of Health will certainly contribute to decrease delays in place for TB diagnosis.

A significant risk of opportunistic infection (OI) persists after cART initiation, especially during the first few months of treatment. TB is the most frequent of these OIs particularly in resource-limited settings, likely representing progression of subclinical TB that was present before ART initiation, either due to persisting immunodeficiency or due to unmasking during ART-induced immune recovery [32]. Patients with incident TB during ART have increased mortality risk and may be a source of TB transmission within ART clinics [33]. We cannot exclude that at least part of the TB diagnosis that occurred within 30 days of cART initiation indeed represent unmasking MTB-IRIS cases [32]. The limited sensitivity of TB diagnostic tests when applied to patients with advanced immunodeficiency further compounds poor TB case-finding in patients preparing to start ART. Sputum smear microscopy, which is still one of the main TB diagnosis available in much of the developing world, typically detects less than 50% of active pulmonary disease in those with HIV-1 infection [33-35]. Therefore, a proportion of the TB presenting during early ART most probably reflects the failure of diagnosis of suspected cases before treatment initiation. It is of utmost importance to improve screening for OIs, particularly TB prior to ART initiation, to reduce the development of unmasking MTB-IRIS of major OIs. The increasing availability of rapid point of care tests for TB and cryptococcosis diagnosis will improve these assessments [36]. The prompt initiation of appropriate chemoprophylaxis is also critical [37].

The very high mortality rate within the initial 90 days after TB treatment initiation observed among those patients who initiated cART before the initiation of TB treatment is a matter of concern. More intensive monitoring of selected patients at high risk of MTB-IRIS (e.g. CD4 T lymphocyte count < 50 cells/mm³, known OI, unexplained symptoms) in the initial few weeks after starting ART is a further strategy to reduce

MTB-IRIS-related mortality by facilitating prompt management of severe MTB-IRIS [38].

Severe immunodeficiency remained as an independent factor associated with mortality in our study population, highlighting the critical need the need of expanding earlier HIV-1 diagnosis and cART initiation coupled TB chemoprophylaxis [39]. Studies of isoniazid preventive therapy (IPT) in PLHIV in Brazil have demonstrated reduced incidence of active TB [40] and improved survival [41] that is additive to the impact of cART.

Tuberculosis is a disease of poverty and a combination of conditions such as inadequate nutrition and living conditions and limited access to adequate health services for prompt diagnosis and treatment of TB episodes are associated to worse health outcomes of patients with TB. Despite advances in the last decade, social inequalities still prevail in Brazil and health disparities may explain the two fold mortality rate in our study for black patients when compared to whites [42]. According to the Brazilian population census, in 2010, the average income of black individuals was nearly half of the average income of whites and mortality rates were higher when compared to whites in the same gender and age range [43].

Several studies have reported TB itself as the leading cause of death among patients with HIV-1/Aids. However, the great majority of them lacked a standardized methodology for the evaluation of causes of death [5-7,44-46]. To the best of our knowledge, this is the first data reporting causes of death in HIV-1/TB patients using the CoDe Protocol in a resource limited high endemic TB setting. Using this standardized protocol to ascertain causes of death [11], we could demonstrate that invasive bacterial infections play a major role as the immediate cause of death among patients with HIV-1/TB coinfection. This is particularly relevant when we consider the early deaths, as previously shown by our group [8] and others [47,48]. In Brazil, as a significant fraction of patients die in the hospital, invasive bacterial infections emerge as a frequent end-of-life complication [44,49]. Patients with HIV-1 are at increased risk for nosocomial infections because of immunosuppression, frequent invasive procedures and multispectral antibiotic administration. The development of better preventive and treatment options for nosocomial/health care-associated infections in this population may be effective both clinically and financially.

Our study has strengths and limitations that are worth mentioning. A major strength of our study is its large time span, covering 13 years of integrated cART and

TB treatment in a cohort of HIV-1/TB co-infected patients from a middle-income country that provides universal access to HIV-1 treatment. In this scenario we were able to study mortality outcomes with detailed socio-demographic, laboratory and treatment data, including a detailed causes of death assessment. The use of a standardized method of assessing the causal link between a disease or condition and death, namely the CoDe method is also a strength [11]. The CoDe method was used for all deaths evaluated in the present study thus minimizing information bias that could arise from different methods and/or clinicians when assigning a cause of death. Also, all efforts were made to verify each patient's vital status, including the verification of charts, active contact with individuals or family members and linkage with the Rio de Janeiro mortality database using a previously validated algorithm. However, it is possible the complete ascertainment of deaths was not achieved. Another limitation refers to how representative the study population is of the HIV-1/Aids patients cared for at other centers of the country. As mentioned above, INI-Fiocruz provides primary, specialty, and tertiary care for HIV-1 infected individuals and Aids patients in Rio de Janeiro, being the largest HIV-1 care provider in Rio de Janeiro State. The quality and level of care provided resembles that of other university hospitals and/or research-based HIV-1 centers of the country. These centers, taken together, are responsible for specialty and tertiary cares which are services not provided at the many primary care facilities. In addition, it is located in the Southeast part of Brazil which is the region with most resources and the majority of the HIV-1/Aids patients. Despite the peculiarities, HIV-1 patients cared for at INI-Fiocruz can be taken as representative of the HIV-1/Aids population cared for at reference centers of Brazil.

Our data are limited to the period after engagement to care at our institution therefore events that happened before this period are not part of our database and were not taken into account for this analysis. The lack of information on income is also a major limitation of our study, which is only partially solved by the availability of schooling data.

In conclusion, our data highlight the high burden of TB in morbidity and mortality in patients with HIV-1/Aids and the complexities related to the management of HIV-1/TB co-infected patients. Earlier HIV-1 diagnosis and prompt TB diagnosis allowing to the timely initiation of cART, TB chemoprophylaxis and treatment are of utmost importance to increase survival and quality of life. Interventions to decrease morbidity

and mortality need to take into account the social determinants of health leading to inequities on health care access faced by this population.

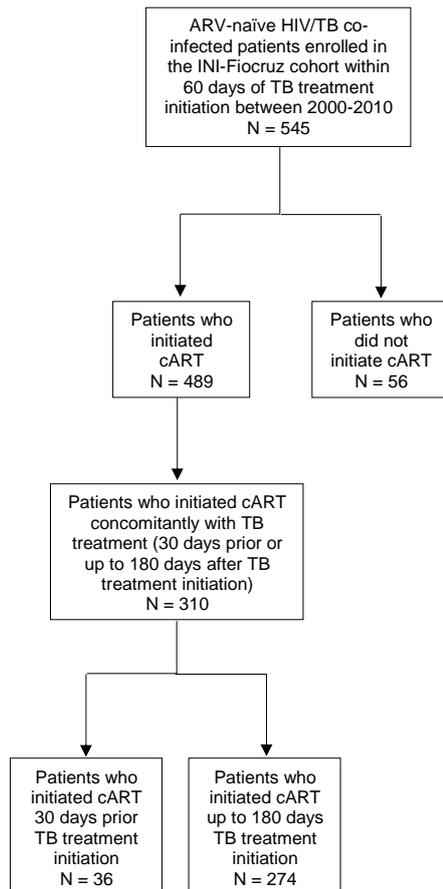


Figure 1 Flowchart of inclusion/exclusion criteria for HIV-1/TB co-infected patients, INI-Fiocruz Cohort, 2000-2010.

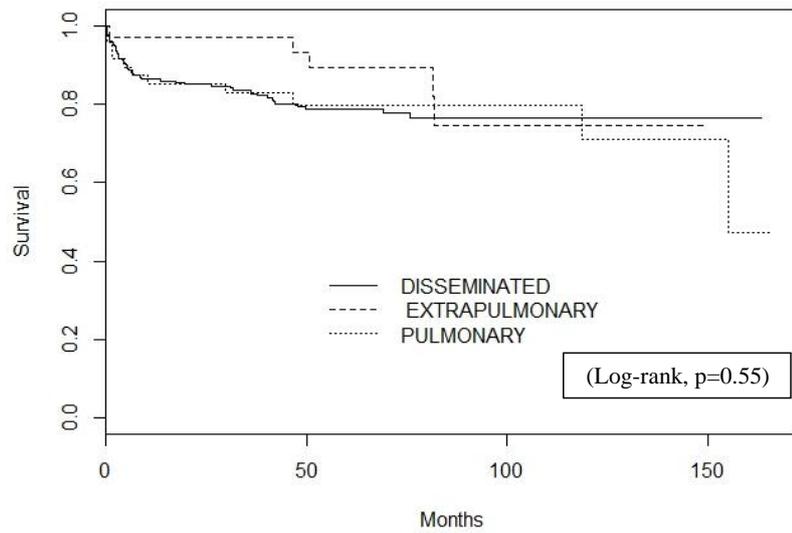


Figure 2 Kaplan-Meier survival curve after TB treatment initiation according to TB clinical presentation, HIV-1/TB co-infected patients (n=310), INI-Fiocruz cohort, 2000-2010.

Table 1 Demographic and clinical characteristics of HIV-1/TB co-infected patients according to vital status, INI-Fiocruz cohort, 2000-2010

	Total	Alive	Dead	<i>p</i> value
Patients (n; %)	310 (100)	246 (79.4)	64 (20.6)	
Sex (n; %)				
Male	233 (75.2)	185 (75.2)	48 (75.0)	1.000
Female	77 (24.8)	61 (24.8)	16 (25.0)	
Age on TB diagnosis (years) (median; IQR)	36.9 (30.2-43.3)	36.5 (30.1-42.5)	37 (30.9-45.7)	0.243
Race (n, %)				
White	111 (35.8)	86 (35.0)	25 (39.0)	
Black	79 (25.5)	67 (27.2)	12 (18.8)	0.373
Mixed black	119 (38.4)	92 (37.4)	27 (42.2)	
Unknown	1 (0.3)	1 (0.4)	-	
Education (n; %)				
Up to 4 years	132 (42.6)	102 (41.5)	30 (46.9)	
5-8 years	86 (27.7)	66 (26.8)	20 (31.2)	0.307
>8 years	92 (29.7)	78 (31.7)	14 (21.9)	
CD4 T cell count at TB diagnosis (cells/mm³) (median; IQR)	361 (42.0-215.0)	96 (45.0-220.5)	69.5 (34.0-146.0)	0.079
HIV-1 RNA (log₁₀ copies/ml) (median; IQR)	5.2 (4.5-5.7)	5.1 (4.5-5.7)	5.4 (4.8-5.7)	0.389
Interval between TB treatment and cART initiation (days) (Median; IQR)	33 (17.5-61.0)	35 (25.0-61.8)	25.5 (0.8-57.0)	0.018
Number of ARV changes due to toxicity (median; IQR)	0 (0.0-0.0)	0 (0.0-0.0)	0 (0.0-0.8)	0.574
PCP prophylaxis (n; %)				
No	14 (4.5)	13 (5.3)	1 (1.6)	0.315
Yes	196 (95.5)	233 (94.7)	63 (98.4)	
Clinical presentation of TB (n; %)				
Pulmonary	47 (15.2)	36 (14.6)	11 (17.2)	
Disseminated	227 (73.2)	179 (72.8)	48 (75.0)	0.573
Extrapulmonary, localized	35 (11.3)	30 (12.2)	5 (7.8)	
Unknown	1 (0.3)	1 (0.4)	-	
TB treatment (n; %)				
RHZ	199 (64.2)	160 (65.0)	39 (60.8)	0.643
RHZE	105 (33.9)	81 (32.9)	24 (37.5)	0.589
Others	6 (1.9)	5 (1.1)	1 (1.7)	
Definitely rifampicin suspension (n; %)	34 (11.2)	24 (9.8)	10 (15.6)	0.471
Hospitalization during the first year after treatment TB (n; %)				
No	120 (38.7)	107 (43.5)	13 (20.3)	
Yes	190 (61.3)	139 (56.5)	51 (79.7)	0.001
Required mechanical ventilation (n; %)	20 (6.4)	6 (2.4)	14 (21.8)	<0.001
MTB-IRIS (n, %)	38 (12.3)	29 (11.8)	9 (14)	0.763
Unknown	3 (0.9)	2 (0.8)	1 (1.6)	

TB = Tuberculosis

ARV = Antiretroviral

cART = Combination antiretroviral therapy.

PCP = *Pneumocystis Jirovesii* pneumonia (formerly called *Pneumocystis carinii*).MTB-IRIS = *Mycobacterium tuberculosis* related immune reconstitution inflammatory syndrome.

RHZ = Rifampicin, isoniazid and pyrazinamide

RHZE = Rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, Inglês (Estados Unidos)

Table 2 Aids-Defining illnesses diagnosed concomitantly with TB, INI-Fiocruz cohort, 2000-2010

<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia; n (%)	42 (13.5)
Candidiasis, Esophageal (presumptive diagnosis); n (%)	18 (5.8)
<i>Toxoplasma gondii</i> encephalitis; n (%)	16 (5.2)
Cytomegalovirus disease (colitis, esophagitis, disseminated); n (%)	6 (1.9)
Histoplasmosis, disseminated; n (%)	5 (1.6)
Kaposi's sarcoma; n (%)	5 (1.6)
Cryptosporidiosis; n (%)	3 (1.0)
Cryptococcal meningoenkephalitis; n (%)	3 (1.0)
HIV-1 encephalopathy ; n (%)	1 (0.3)
Lymphoma; n (%)	1 (0.3)

Aids-defining illnesses were defined according to the CDC 1993 definition [15]. A concomitant AIDS-defining illness was considered when it occurred within 30 days before or after TB treatment initiation.

Table 3 - Causes of death according to the timing of death (up to 90 days and after 90 days of TB treatment initiation) in 310 HIV-1/TB co-infected patients, INI-Fiocruz cohort, 2000-2010

Underlying cause of death; n (%)	Immediate cause of death; n (%)		Contributing cause of death ^a ; n				
	≤ 90 days N=21	> 90 days N=43	≤ 90 days N=21	> 90 days N=43			
Aids	18 (85.72)	30 (69.80)	Invasive disease bacterial	11 (52.38) 19 (44.20)	Tuberculosis	12	15
Invasive disease bacterial	1 (4.76)	1 (2.30)	Aids	4 (19.04) 6 (14.00)	Aids	9	18
Renal failure	0	2 (4.70)	Tuberculosis	3 (14.30) 6 (14.00)	Invasive disease bacterial	4	2
Hepatic cirrhosis	1 (4.76)	0	Acute coronary disease	0 1 (2.30)	IRIS	1	2
Hepatitis C, chronic		1 (2.30)	Heart failure	0 1 (2.30)	Renal failure	1	1
Heart failure	0	1 (2.30)	Renal failure	0 1 (2.30)	Hepatotoxicity	0	1
Acute coronary disease	0	1 (2.30)	Hepatic failure	1 (4.76) 0	Hepatic failure	0	2
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)		1 (2.30)	Acute respiratory distress	0 1 (2.30)	Hepatitis B, chronic	0	1
Depression	0	1 (2.30)	Lactic acidosis	0 1 (2.30)	Others	4	15
Violent death	0	2 (4.70)	Suicide	0 1 (2.30)			
Drug abuse		1 (2.30)	Violent death	0 1 (2.30)			
Unknown	1 (4.76)	2 (4.70)	Head trauma	0 1 (2.30)			
			Digestive hemorrhage	1 (4.76) 0			
			Unknown	1 (4.76) 4 (9.31)			

^aMore than one contributing cause of death can be reported
IRIS= immune reconstitution inflammatory syndrome

Table 4 Crude and Adjusted hazard ratios and 95% confidence intervals as estimated by Cox proportional hazards regression for death in 310 HIV-1/TB co-infected patients, INI-Fiocruz cohort, 2000-2010

Variable	Crude HR (CI 95%)	p value	Adjusted HR (CI 95%)	p value
Sex				
Male	Ref.			
Female	1.54 (0.84-2.80)	0.16		
Education				
Up to 4 years	Ref.			
5-8 years	0.75 (0.41-1.35)	0.33		
>8 years	1.26 (0.64-2.48)	0.50		
Age on TB diagnosis	1.03 (0.99-1.06)	0.08	1.03 (1.00-1.05)	0.09
Race				
White	Ref.			
Black	1.21 (0.59-2.49)	0.61	2.03 (0.87-4.78)	0.10
Mixed black	1.22 (0.69-2.16)	0.49	1.68 (0.89-3.16)	0.11
CD4 T cell count at TB diagnosis (cells/mm³)				
	Ref.			
>50	2.31 (1.37-3.88)	0.00	3.10 (1.72-5.58)	0.00
≤50				
Number of ARV change for toxicity	2.12 (0.47-9.55)	0.33		
Clinical presentation of TB				
Extrapulmonary, localized	Ref.			
Disseminated	2.60 (0.97-6.97)	0.06	3.70 (1.29-10.59)	0.01
Pulmonary	1.51 (0.50-5.57)	0.46	2.42 (0.72-8.15)	0.15
Definitely rifampicin suspension	1.72 (0.83-3.56)	0.15		
Required mechanical ventilation (n; %)	2.91 (1.36-6.22)	0.01	2.81 (1.17-6.76)	0.02
MTB-IRIS	0.77 (0.37-1.57)	0.47		

HR: Hazard ratio; 95%CI: 95% Confidence interval

TB = tuberculosis

ARV = antiretroviral

MTB-IRIS = *Mycobacterium tuberculosis* related immune reconstitution inflammatory syndrome.

References:

1. Harries A, Hargreaves N, Gausi F, Kwanjana J, Salaniponi F, others: **High early death rate in tuberculosis patients in Malawi.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2001, **5**:1000-1005.
2. World Health Organization: *Global Tuberculosis Report 2014*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.
3. Oliveira GP, Torrens AW, Bartholomay P, Barreira D: **Tuberculosis in Brazil: last ten years analysis – 2001–2010.** *Braz J Infect Dis* 2013, **17**:218-233.
4. Guimarães RM, Lobo A de P, Siqueira EA, Borges TFF, Melo SCC: **Tuberculosis, HIV, and poverty: temporal trends in Brazil, the Americas, and worldwide.** *J Bras Pneumol* 2012, **38**:511-517.
5. Cain KP, Anekthananon T, Burapat C, Akksilp S, Mankhatitham W, Srinak C, Nateniyom S, Sattayawuthipong W, Tasaneeyapan T, Varma JK: **Causes of Death in HIV-infected Persons Who Have Tuberculosis, Thailand.** *Emerg Infect Dis* 2009, **15**:258-264.
6. Castelnuovo B, Manabe YC, Kiragga A, Kanya M, Easterbrook P, Kambugu A: **Cause Specific Mortality and the Contribution of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in the First 3 Years after Antiretroviral Therapy Initiation in an Urban African Cohort.** *Clin Infect Dis* 2009, **49**:965-972.
7. Kantipong P, Murakami K, Moolphate S, Aung MN, Yamada N: **Causes of mortality among tuberculosis and HIV co-infected patients in Chiang Rai, Northern Thailand.** *HIV/AIDS - Res Palliat Care* 2012, **4**:159-168.
8. Grinsztejn B, Veloso VG, Friedman RK, Moreira RI, Luz PM, Campos DP, Pilotto JH, Cardoso SW, Keruly JC, Moore RD: **Early mortality and cause of deaths in patients using HAART in Brazil and the United States.** *AIDS* 2009, **23**:2107-2114.
9. Moreira RI, Luz PM, Struchiner CJ, Morgado M, Veloso VG, Keruly JC, Grinsztejn B, Moore RD: **Immune status at presentation for human immunodeficiency virus clinical care in Rio de Janeiro and Baltimore.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 2011, **57**(Suppl 3):S171.
10. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG: **Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support.** *J Biomed Inform* , **42**:377-381.
11. Kowalska JD, Friis-Møller N, Kirk O, Bannister W, Mocroft A, Sabin C, Reiss P, Gill J, Lewden C, Phillips A, D'Arminio Monforte A, Law M, Sterne J, De Wit S, Lundgren JD: **The Coding Causes of Death in HIV (CoDe) Project: Initial Results and Evaluation of Methodology.** *Epidemiology* 2011, **22**:516-523.
12. World Health Organization., Stop TB Initiative (World Health Organization): *The Treatment of Tuberculosis Guidelines*. Geneva: World Health Organization; 2010.

13. Brasil, Ministério da Saúde: *Manual de Recomendações Para O Controle Da Tuberculose No Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. [A].
14. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent J-L, Ramsay G: **2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference**. *Intensive Care Med* 2003, **29**:530–538.
15. **1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults**. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control* 1992, **41**:1-19.
16. Luetkemeyer AF, Kendall MA, Wu X, Lourenco MC, Jentsch U, Swindells S, Qasba SS, Sanchez J, Havlir DV, Grinsztejn B, Sanne IM, Firnhaber C, Adult AIDS Clinical Trials Group A5255 Study Team: **Evaluation of Two Line Probe Assays for Rapid Detection of Mycobacterium tuberculosis, Tuberculosis (TB) Drug Resistance, and Non-TB Mycobacteria in HIV-Infected Individuals with Suspected TB**. *J Clin Microbiol* 2014, **52**:1052–1059.
17. Kleinbaum DG, Klein M: **Survival Analysis**. Springer, 1996.
18. Therneau T: **A Package for Survival Analysis in S. R package version 2.37-7. 2014**.
19. Podlekareva DN, Mocroft A, Post FA, Riekstina V, Miro JM, Furrer H, Bruyand M, Panteleev AM, Rakhmanova AG, Girardi E, Losso MH, Mejia R, Toibaro JJ, Cayla J, Miller RF, Obel N, Skrahina A, Chentsova N, Lundgren JD, Kirk O: **Mortality from HIV and TB coinfections is higher in Eastern Europe than in Western Europe and Argentina**. *AIDS* 2009, **23**:2485–2495.
20. Suthar AB, Lawn SD, del Amo J, Getahun H, Dye C, Sculier D, Sterling TR, Chaisson RE, Williams BG, Harries AD, Granich RM: **Antiretroviral Therapy for Prevention of Tuberculosis in Adults with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis**. *PLoS Med* 2012, **9**:e1001270.
21. Grinsztejn B, Hosseini-pour MC, Ribaudo HJ, Swindells S, Eron J, Chen YQ, Wang L, Ou S-S, Anderson M, McCauley M, Gamble T, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Pilotto JHS, Godbole SV, Chariyalertsak S, de Melo MG, Mayer KH, Eshleman SH, Piwowar-Manning E, Makhema J, Mills LA, Panchia R, Sanne I, Gallant J, Hoffman I, Taha TE, Nielsen-Saines K, Celentano D, et al.: **Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial**. *Lancet Infect Dis* 2014, **14**:281–290.
22. Lawn SD, Wood R, De Cock KM, Kranzer K, Lewis JJ, Churchyard GJ: **Antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in the prevention of HIV-associated tuberculosis in settings with limited health-care resources**. *Lancet Infect Dis* 2010, **10**:489–498.
23. KIRK O, GATELL JM, MOCROFT A, PEDERSEN C, PROENCA R, BRETTLER RP, BARTON SE, SUDRE P, PHILLIPS AN, LUNDGREN JD: **Infections with Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium among HIV-infected**

Patients after the Introduction of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **162**:865–872.

24. Dheda K, Lampe FC, Johnson MA, Lipman MC: **Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy.** *J Infect Dis* 2004, **190**:1670–1676.

25. Girardi E, Sabin CA, Monforte A d'Arminio, Hogg B, Phillips AN, Gill MJ, Dabis F, Reiss P, Kirk O, Bernasconi E, Grabar S, Justice A, Staszewski S, Fa"tkenheuer G, Sterne JAC: **Incidence of tuberculosis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Europe and North America.** *Clin Infect Dis* 2005, **41**:1772–1782.

26. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, Gengiah T, Nair G, Bamber S, Singh A, others: **Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy.** *N Engl J Med* 2010, **362**:697–706.

27. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, Gengiah T, Gengiah S, Naidoo A, Jithoo N, others: **Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment.** *N Engl J Med* 2011, **365**:1492–1501.

28. Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, Madec Y, Marcy O, Chan S, Prak N, others: **Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis.** *N Engl J Med* 2011, **365**:1471–1481.

29. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, Luetkemeyer AF, Hogg E, Rooney J, Wu X, Hosseinipour MC, Lalloo U, Veloso VG, Some FF, Kumarasamy N, Padayatchi N, Santos BR, Reid S, Hakim J, Mohapi L, Mugenyi P, Sanchez J, Lama JR, Pape JW, Sattler FR, Asmelash A, Moko E, Sawe F, Andersen J, Sanne I: **Timing of Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection and Tuberculosis.** *N Engl J Med* 2011, **365**:1482–1491.

30. Maior Mde, Leborato Guerra R, Cailleaux-Cezar M, Eric Golub J, Barreto Conde M: **Time from symptom onset to the initiation of treatment of pulmonary tuberculosis in a city with a high incidence of the disease.** *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia* 2012, **38**:202–209.

31. Storla DG, Yimer S, Bjune GA: **A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis.** *BMC Public Health* 2008, **8**:15–15.

32. Lawn SD, Wilkinson RJ, Lipman MCI, Wood R: **Immune Reconstitution and "Unmasking" of Tuberculosis during Antiretroviral Therapy.** *Am J Respir Crit Care Med* 2008, **177**:680–685.

33. Lawn SD, Myer L, Bekker L-G, Wood R: **Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub-Saharan Africa: impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control.** *AIDS* 2006, **20**:1605-1612.

34. Mtei L, Matee M, Herfort O, Bakari M, Horsburgh CR, Waddell R, Cole BF, Vuola JM, Tvaroha S, Kreiswirth B, Pallangyo K, von Reyn CF: **High Rates of Clinical and**

Subclinical Tuberculosis among HIV-Infected Ambulatory Subjects in Tanzania. *Clin Infect Dis* 2005, **40**:1500–1507.

35. Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P: **Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes.** *The Lancet* 2007, **369**:2042–2049.

36. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirli R, Gler MT, Blakemore R, Worodria W, Gray C, Huang L, Caceres T, Mehdiyev R, Raymond L, Whitelaw A, Sagadevan K, Alexander H, Albert H, Cobelens F, Cox H, Alland D, Perkins MD: **Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study.** *Lancet* 2011, **377**:1495–1505.

37. World Health Organization: **Guidelines on post-exposure prophylaxis for hiv and the use of co-trimoxazole prophylaxis for hiv-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach. December 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection.** Geneva, Switzerland: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2014.

38. Haddow LJ, Moosa M-YS, Mosam A, Moodley P, Parboosing R, Easterbrook PJ: **Incidence, Clinical Spectrum, Risk Factors and Impact of HIV-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in South Africa.** *PLoS ONE* 2012, **7**:e40623.

39. Golub JE, Cohn S, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, Durovni B, Chaisson RE: **Long-term Protection From Isoniazid Preventive Therapy for Tuberculosis in HIV-Infected Patients in a Medium-Burden Tuberculosis Setting: The TB/HIV in Rio (THRio) Study.** *Clin Infect Dis* 2014.

40. Golub JE, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, King BS, Efron A, Moore RD, Chaisson RE, Durovni B: **The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil.** *AIDS Lond Engl* 2007, **21**:1441.

41. De Pinho AM, Santoro-Lopes G, Harrison LH, Schechter M: **Chemoprophylaxis for tuberculosis and survival of HIV-infected patients in Brazil.** *Aids* 2001, **15**:2129–2135.

42. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J: **The Brazilian health system: history, advances, and challenges.** *The Lancet* 2011, **377**:1778–1797.

43. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE: *Censo demográfico 2010: Características da população e dos domicílios: resultados do universo.* Rio de Janeiro, Brasil; 2011.

44. Martinson NA, Karstaedt A, Venter WF, Omar T, King P, Mbengo T, Marais E, McIntyre J, Chaisson RE, Hale M: **Causes of death in hospitalized adults with a premortem diagnosis of tuberculosis: an autopsy study.** *AIDS* 2007, **21**:2043–2050.

45. Wong EB, Omar T, Setlhako GJ, Osih R, Feldman C, Murdoch DM, Martinson NA, Bangsberg DR, Venter WDF: **Causes of Death on Antiretroviral Therapy: A Post-Mortem Study from South Africa.** *PLoS ONE* 2012, **7**:e47542.
46. Gutierrez E, Trevisan Zanetta D., Nascimento Saldiva P, Capelozzi V.: **Autopsy-proven Determinants of Death in HIV-infected Patients Treated for Pulmonary Tuberculosis in Sao Paulo, Brazil.** *Pathol Res Pract* 2002, **198**:339–346(8).
47. Field N, Lim MS, Murray J, Dowdeswell RJ, Glynn JR, Sonnenberg P: **Timing, rates, and causes of death in a large South African tuberculosis programme.** *BMC Infect Dis* 2014, **14**:679.
48. Lawn SD, Myer L, Orrell C, Bekker L-G, Wood R: **Early mortality among adults accessing a community-based antiretroviral service in South Africa: implications for programme design.** *AIDS* 2005, **19**:2141-2148.
49. Japiassú AM, Amâncio RT, Mesquita EC, Medeiros DM, Bernal HB, Nunes EP, Luz PM, Grinsztejn B, Bozza FA: **Sepsis is a major determinant of outcome in critically ill HIV/AIDS patients.** *Crit Care* 2010, **14**:R152–R152.

7 CONCLUSÕES

- A morbi-mortalidade da coinfeção HIV-1/TB é alta, mesmo no contexto de acesso universal à terapia antirretroviral combinada e atenção integral à saúde em um centro de referência para HIV-1 e tuberculose e se expressou por altas taxas de mortalidade precoce, 44 pessoas-ano e 28,1 pessoas-ano, em 30 dias e entre 31 e 90 dias, respectivamente, alta taxa de hospitalização no primeiro ano (61,3%) e pela presença de outra doença definidora de AIDS em 33,3% dos pacientes;
- Tuberculose disseminada, Imunodepressão avançada ($CD4 \leq 50$ células/mm³) e ventilação mecânica foram os fatores significativamente associados à mortalidade;
- A morbi-mortalidade associada à infecção bacteriana nessa população foi significativa, com a doença bacteriana invasiva respondendo pela causa imediata de morte global mais frequente (46,9%) e por 52,4% das mortes nos primeiros 90 dias;
- A tuberculose contribuiu para a maior parte (71,4%) dos desfechos fatais entre os pacientes co-infectados com HIV/TB, respondendo pela causa imediata de morte (14,1%);
- As doenças relacionadas a AIDS estão entre as causas de morte mais frequentes na população estudada, contribuindo com 19,04% das causa imediata de morte dentro dos primeiros 90 dias de tratamento da tuberculose.

Considerações finais

Neste trabalho estudamos a mortalidade em pacientes co-infectados com HIV e tuberculose que iniciaram terapia antirretroviral combinada em vigência do tratamento da tuberculose, seus fatores associados e causas de morte.

Nossos resultados demonstraram a limitação da efetividade das intervenções na atenção a saúde dos pacientes com infecção pelo HIV e tuberculose, quando implementadas em estágio avançado de adoecimento, mesmo em um serviço de saúde altamente especializado e qualificado. E, nesse contexto, a ampliação do acesso ao diagnóstico da infecção pelo HIV e ao diagnóstico da tuberculose é

essencial para diminuir a mortalidade na população infectada pelo HIV. O diagnóstico precoce da infecção pelo HIV é fundamental para que essa população possa se beneficiar da terapia antirretroviral combinada e a profilaxia com isoniazida, intervenções altamente efetivas na prevenção da tuberculose.

A decisão do Ministério da Saúde de adotar a estratégia de testar e tratar a infecção pelo HIV, ampliar o acesso ao diagnóstico da infecção pelo HIV com a utilização de testes rápidos e a incorporação da tecnologia GenExpert para o diagnóstico da tuberculose em todo o Brasil será fundamental para reverter a alta mortalidade associada a co-infecção HIV e Tuberculose.

REFERÊNCIAS

1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. **MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control**, v. 41, n. RR-17, p. 1-19, 1992

ABDOOL-KARIM, S. S. et al. Implementing antiretroviral therapy in resource-constrained settings: opportunities and challenges in integrating HIV and tuberculosis care. **AIDS**, v. 18, n. 7, p. 975-9, 2004.

ABDOOL KARIM, S. S. et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. **The New England journal of medicine**, v. 362, n. 8, p. 697-706, 2010.

ABDOOL KARIM, S. S. et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. **The New England journal of medicine**, v. 365, n. 16, p. 1492-501, 2011.

ACOSTA, E. P. et al. Effect of concomitantly administered rifampin on the pharmacokinetics and safety of atazanavir administered twice daily. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 51, n. 9, p. 3104-10, 2007.

AKOLO, C. et al. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. **The Cochrane database of systematic reviews**, n. 1, p. CD000171, 2010.

BADRI, M. et al. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. **The international journal of tuberculosis and lung disease**, v. 5, n. 3, p. 225-32, 2001.

BLANC, F. X. et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. **The New England journal of medicine**, v. 365, n. 16, p. 1471-81, 2011.

BOEHME, C. C. et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. **Lancet**, v. 377, n. 9776, p. 1495-505, 2011

BONNET, M. et al. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis: a randomised non-inferiority trial. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 13, n. 4, p. 303-12, 2013.

BORAND, L. et al. Plasma concentrations, efficacy and safety of efavirenz in HIV-infected adults treated for tuberculosis in Cambodia (ANRS 1295-CIPRA KH001 CAMELIA trial). **PloS one**, v. 9, n. 3, p. e90350, 2014.

BOULANGER, C. et al. Pharmacokinetic evaluation of rifabutin in combination with lopinavir-ritonavir in patients with HIV infection and active tuberculosis. **Clinical infectious diseases**, v. 49, n. 9, p. 1305-11, 2009.

BOULLE, A. et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. **Jama**, v. 300, n. 5, p. 530-9, 2008.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Atualização das recomendações para tratamento da co-infecção HIV-tuberculose em adultos e adolescentes**. Brasília: Ministério da Saúde, 2000. 5 p.

_____. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV – 2002/2003**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. 39 p.

_____. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV – 2004**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. 61 p.

_____. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV: 2006**. Brasília: Ministério da Saúde, Programa Nacional de DST e Aids, 2006.

_____. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV: 2008**. Brasília: Ministério da Saúde, Programa Nacional de DST e Aids, 2008.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Boletim Epidemiológico**: 6 p. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/06/boletim2-2013-tb-web.pdf>>. Acesso em: 18 mar. 2014.

_____. **Boletim Epidemiológico Tuberculose 2014**: 13 p. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://www.suvisa.saude.ba.gov.br/sites/default/files/vigilancia_epidemiologica/doencas_transmissiveis/arquivo/2014/04/14/Boletim-Tuberculose-2014.pdf>. Acesso em: 16 mar. 2014.

BRASIL et al. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**: 216 p. Brasília: Ministério da Saúde, 2013b. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55308/protocolo_13_3_2014_pdf_28003.pdf>. Acesso em: 16 mar. 2014.

BRASIL et al. **Boletim Epidemiológico - Aids e DST - Ano II - nº 1 - até semana epidemiológica 26ª - dezembro de 2013**. Brasília: 68 p. 2013a. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55559/_p_boletim_2013_internet_pdf_p__51315.pdf>. Acesso em: 23 mar. 2014.

BRASIL et al. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 284 p.

BRETON, G. et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. **Clinical infectious diseases**, v. 39, n. 11, p. 1709-12, 2004.

BURGER, D. M. et al. Pharmacokinetics of double-dose raltegravir in two patients with HIV infection and tuberculosis. **AIDS**, v. 24, n. 2, p. 328-30, 2010.

CAIN, K. P. et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. **The New England journal of medicine**, v. 362, n. 8, p. 707-16, 2010.

CAIN, K. P. et al. Causes of death in HIV-infected persons who have tuberculosis, Thailand. **Emerging infectious diseases**, v. 15, n. 2, p. 258-64, 2009.

CASTELNUOVO, B. et al. Cause-specific mortality and the contribution of immune reconstitution inflammatory syndrome in the first 3 years after antiretroviral therapy initiation in an urban African cohort. **Clinical infectious diseases**, v. 49, n. 6, p. 965-72, 2009.

CATO, A., 3RD et al. The effect of multiple doses of ritonavir on the pharmacokinetics of rifabutin. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 63, n. 4, p. 414-21, 1998.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis**: 27 p. 2013.

Disponível em:

<http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/pdf/tbhiv.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2014.

CHAISSON, R. E.; MARTINSON, N. A. Tuberculosis in Africa--combating an HIV-driven crisis. **The New England journal of medicine**, v. 358, n. 11, p. 1089-92, 2008.

CHURCHYARD, G. J. et al. Efficacy of secondary isoniazid preventive therapy among HIV-infected Southern Africans: time to change policy? **AIDS**, v. 17, n. 14, p. 2063-70, 2003.

COHEN, K. et al. Effect of rifampicin-based antitubercular therapy on nevirapine plasma concentrations in South African adults with HIV-associated tuberculosis. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 61, n. 2, p. 389-93, 2008.

COHEN, M. S. et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. **The New England journal of medicine**, v. 365, n. 6, p. 493-505, 2011.

DE PINHO, A. M. et al. Chemoprophylaxis for tuberculosis and survival of HIV-infected patients in Brazil. **Aids**, v. 15, n. 16, p. 2129-35, 2001.

DECLOEDT, E. H. et al. The safety, effectiveness and concentrations of adjusted lopinavir/ritonavir in HIV-infected adults on rifampicin-based antitubercular therapy. **PloS one**, v. 7, n. 3, p. e32173, 2012.

DECLOEDT, E. H. et al. Pharmacokinetics of lopinavir in HIV-infected adults receiving rifampin with adjusted doses of lopinavir-ritonavir tablets. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 55, n. 7, p. 3195-200, 2011.

DHEDA, K. et al. Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. **The Journal of infectious diseases**, v. 190, n. 9, p. 1670-6, 2004.

DOOLEY, K. E. et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 62, n. 1, p. 21-7, 2013.

DUNN, A. M.; TIZER, K.; CERVIA, J. S. Rifabutin-associated uveitis in a pediatric patient. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 14, n. 3, p. 246-7, 1995.

DUROVNI, B. et al. Effect of improved tuberculosis screening and isoniazid preventive therapy on incidence of tuberculosis and death in patients with HIV in clinics in Rio de Janeiro, Brazil: a stepped wedge, cluster-randomised trial. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 13, n. 10, p. 852-8, 2013.

FIELD, N. et al. Timing, rates, and causes of death in a large South African tuberculosis programme. **BMC infectious diseases**, v. 14, n. 1, p. 679, 2014

GELDMACHER, C. et al. Early depletion of Mycobacterium tuberculosis-specific T helper 1 cell responses after HIV-1 infection. **The Journal of infectious diseases**, v. 198, n. 11, p. 1590-8, 2008.

GETAHUN, H. et al. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. **Lancet**, v. 369, n. 9578, p. 2042-9, 2007.

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

GIRARDI, E. et al. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. **AIDS**, v. 14, n. 13, p. 1985-91, 2000.

GIRARDI, E. et al. Incidence of Tuberculosis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Europe and North America. **Clinical infectious diseases**, v. 41, n. 12, p. 1772-82, 2005.

GOLUB, J. E. et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort. **AIDS**, v. 23, n. 5, p. 631-6, 2009.

- GOLUB, J. E. et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. **AIDS**, v. 21, n. 11, p. 1441-8, 2007.
- GOLUB, J. E. et al. Long-term Protection From Isoniazid Preventive Therapy for Tuberculosis in HIV-Infected Patients in a Medium-Burden Tuberculosis Setting: The TB/HIV in Rio (THRio) Study. **Clinical infectious diseases**, 2014.
- GOLUB, J. E. et al. Recurrent tuberculosis in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. **AIDS**, v. 22, n. 18, p. 2527-33, 2008.
- GRANT, A. D. et al. Adverse events with isoniazid preventive therapy: experience from a large trial. **AIDS**, v. 24 Suppl 5, p. S29-36, 2010.
- GRINSZTEJN, B. et al. Changing mortality profile among HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil: shifting from AIDS to non-AIDS related conditions in the HAART era. **PloS one**, v. 8, n. 4, p. e59768, 2013.
- GRINSZTEJN, B. et al. Early mortality and cause of deaths in patients using HAART in Brazil and the United States. **AIDS**, v. 23, n. 16, p. 2107-14, 2009.
- GRINSZTEJN, B. et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 14, n. 4, p. 281-90, 2014.
- GRINSZTEJN, B. et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 14, n. 6, p. 459-67, 2014.
- GROSS, R. et al. Slow efavirenz metabolism genotype is common in Botswana. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 49, n. 3, p. 336-7, 2008.
- GUIMARAES, R. M. et al. Tuberculosis, HIV, and poverty: temporal trends in Brazil, the Americas, and worldwide. **Jornal brasileiro de pneumologia**, v. 38, n. 4, p. 511-7, 2012
- GUPTA, A. et al. Tuberculosis incidence rates during 8 years of follow-up of an antiretroviral treatment cohort in South Africa: comparison with rates in the community. **PloS one**, v. 7, n. 3, p. e34156, 2012.
- GUTIERREZ, E. B. et al. Autopsy-proven determinants of death in HIV-infected patients treated for pulmonary tuberculosis in Sao Paulo, Brazil. **Pathology, research and practice**, v. 198, n. 5, p. 339-46, 2002
- HAAS, D. W. et al. Hepatotoxicity and gastrointestinal intolerance when healthy volunteers taking rifampin add twice-daily atazanavir and ritonavir. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 50, n. 3, p. 290-3, 2009.

HADDOW, L. J. et al. Incidence, clinical spectrum, risk factors and impact of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in South Africa. **PloS one**, v. 7, n. 11, p. e40623, 2012.

HARRIES, A. D. et al. High early death rate in tuberculosis patients in Malawi. **The international journal of tuberculosis and lung disease**, v. 5, n. 11, p. 1000-5, 2001.

HARRIES, A. D.; ZACHARIAH, R.; LAWN, S. D. Providing HIV care for co-infected tuberculosis patients: a perspective from sub-Saharan Africa. **The international journal of tuberculosis and lung disease**, v. 13, n. 1, p. 6-16, 2009.

HARRIS, P. A. et al. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **Journal of biomedical informatics**, v. 42, n. 2, p. 377-81, 2009.

HAVLIR, D. V. et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. **The New England journal of medicine**, v. 365, n. 16, p. 1482-91, 2011.

IMPACT of antiretroviral therapy on tuberculosis incidence among HIV-positive patients in high-income countries. **Clinical infectious diseases**, v. 54, n. 9, p. 1364-72, 2012.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. Censo demográfico 2010: Características da população e dos domicílios: resultados do universo. Rio de Janeiro, Brasil. 2011.

JANSSEN THERAPEUTICS. **EDURANT (rilpivirine)--Highlights of Prescribing Information**. 2014. 35 p.

JAPIASSU, A. M. et al. Sepsis is a major determinant of outcome in critically ill HIV/AIDS patients. **Critical care**, v. 14, n. 4, p. R152, 2010.

JINDANI, A.; NUNN, A. J.; ENARSON, D. A. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. **Lancet**, v. 364, n. 9441, p. 1244-51, 2004.

KANTIPONG, P. et al. Causes of mortality among tuberculosis and HIV co-infected patients in Chiang Rai, Northern Thailand. **Hiv/Aids**, v. 4, p. 159-68, 2012.

KHACHI, H. et al. Pharmacokinetic interactions between rifabutin and lopinavir/ritonavir in HIV-infected patients with mycobacterial co-infection. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 64, n. 4, p. 871-3, 2009.

KIRK, O. et al. Infections with Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. EuroSIDA Study Group JD. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 162, n. 3 Pt 1, p. 865-72, 2000.

KLEINBAUM, D. G.; KLEIN, M. Survival Analysis. **Springer**, 1996.

KOWALSKA, J. D. et al. The Coding Causes of Death in HIV (CoDe) Project: initial results and evaluation of methodology. **Epidemiology**, v. 22, n. 4, p. 516-23, 2011

LAHEY, T. et al. Recurrent tuberculosis risk among HIV-infected adults in Tanzania with prior active tuberculosis. **Clinical infectious diseases**, v. 56, n. 1, p. 151-8, 2013.

LAUREILLARD, D. et al. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial. **AIDS**, v. 27, n. 16, p. 2577-86, 2013.

LAWN, S. D.; BEKKER, L. G.; WOOD, R. How effectively does HAART restore immune responses to Mycobacterium tuberculosis? Implications for tuberculosis control. **AIDS**, v. 19, n. 11, p. 1113-24, 2005.

LAWN, S. D. et al. Antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in the prevention of HIV-associated tuberculosis in settings with limited health-care resources. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 10, n. 7, p. 489-98, 2010.

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

LAWN, S. D. et al. Early mortality among adults accessing a community-based antiretroviral service in South Africa: implications for programme design. **Aids**, v. 19, n. 18, p. 2141-8, 2005.

LAWN, S. D. et al. Immune reconstitution and "unmasking" of tuberculosis during antiretroviral therapy. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 177, n. 7, p. 680-5, 2008.

LAWN, S. D. et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. **AIDS**, v. 21, n. 3, p. 335-41, 2007.

LEITH, J. et al. Appropriate use of nevirapine for long-term therapy. **The Journal of infectious diseases**, v. 192, n. 3, p. 545-6; author reply 546, 2005.

LEVY, M. M. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Intensive care medicine**, v. 29, n. 4, p. 530-8, 2003.

LUETKEMEYER, A. F. et al. Evaluation of two line probe assays for rapid detection of Mycobacterium tuberculosis, tuberculosis (TB) drug resistance, and non-TB Mycobacteria in HIV-infected individuals with suspected TB. **Journal of clinical microbiology**, v. 52, n. 4, p. 1052-9, 2014.

LUETKEMEYER, A. F. et al. Relationship between weight, efavirenz exposure, and virologic suppression in HIV-infected patients on rifampin-based tuberculosis

- treatment in the AIDS Clinical Trials Group A5221 STRIDE Study. **Clinical infectious diseases**, v. 57, n. 4, p. 586-93, 2013.
- LUETKEMEYER, A. F. et al. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in A5221 STRIDE: timing, severity, and implications for HIV-TB programs. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 65, n. 4, p. 423-8, 2014.
- MAARTENS, G.; DECLOEDT, E.; COHEN, K. Effectiveness and safety of antiretrovirals with rifampicin: crucial issues for high-burden countries. **Antiviral therapy**, v. 14, n. 8, p. 1039-43, 2009.
- MAIOR MDE, L. et al. Time from symptom onset to the initiation of treatment of pulmonary tuberculosis in a city with a high incidence of the disease. **Jornal brasileiro de pneumologia**, v. 38, n. 2, p. 202-9, 2012.
- MALLOLAS, J. et al. Pharmacokinetic interaction between rifampicin and ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. **HIV medicine**, v. 8, n. 2, p. 131-4, 2007.
- MANOSUTHI, W. et al. A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin: the N2R Study. **Clinical infectious diseases**, v. 48, n. 12, p. 1752-9, 2009.
- MANOSUTHI, W. et al. Nevirapine levels after discontinuation of rifampicin therapy and 60-week efficacy of nevirapine-based antiretroviral therapy in HIV-infected patients with tuberculosis. **Clinical infectious diseases**, v. 44, n. 1, p. 141-4, 2007.
- MANOSUTHI, W. et al. Plasma nevirapine levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients receiving nevirapine-based highly active antiretroviral therapy with or without rifampicin. **Clinical infectious diseases**, v. 43, n. 2, p. 253-5, 2006.
- MANOSUTHI, W. et al. Time to initiate antiretroviral therapy between 4 weeks and 12 weeks of tuberculosis treatment in HIV-infected patients: results from the TIME study. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 60, n. 4, p. 377-83, 2012.
- MARCY, O. et al. Causes and determinants of mortality in HIV-infected adults with tuberculosis: an analysis from the CAMELIA ANRS 1295-CIPRA KH001 randomized trial. **Clinical infectious diseases**, v. 59, n. 3, p. 435-45, 2014.
- MARKOWITZ, M. et al. Sustained antiretroviral effect of raltegravir after 96 weeks of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 52, n. 3, p. 350-6, 2009.
- MARTINSON, N. A. et al. Causes of death in hospitalized adults with a premortem diagnosis of tuberculosis: an autopsy study. **Aids**, v. 21, n. 15, p. 2043-50, 2007.
- MARTINSON, N. A. et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. **The New England journal of medicine**, v. 365, n. 1, p. 11-20, 2011.

- MEINTJES, G. et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 8, n. 8, p. 516-23, 2008.
- MEINTJES, G.; MAARTENS, G. Dosing of raltegravir when given with rifampicin. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 14, n. 6, p. 442-3, 2014.
- MFINANGA, S. G. et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 14, n. 7, p. 563-71, 2014.
- MINION, J. et al. Diagnosing tuberculosis with urine lipoarabinomannan: systematic review and meta-analysis. **The European respiratory journal**, v. 38, n. 6, p. 1398-405, 2011.
- MOREIRA, R. I. et al. Immune status at presentation for HIV clinical care in Rio de Janeiro and Baltimore. **Journal of acquired immune deficiency syndromes**, v. 57 Suppl 3, p. S171-8, 2011.
- MOULTON, L. H. et al. Statistical design of THRio: a phased implementation clinic-randomized study of a tuberculosis preventive therapy intervention. **Clin Trials**, v. 4, n. 2, p. 190-9, 2007.
- MTEI, L. et al. High rates of clinical and subclinical tuberculosis among HIV-infected ambulatory subjects in Tanzania. **Clinical infectious diseases**, v. 40, n. 10, p. 1500-7, 2005.
- MULLER, M. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 10, n. 4, p. 251-61, 2010.
- MURRAY, J. et al. Human immunodeficiency virus and the outcome of treatment for new and recurrent pulmonary tuberculosis in African patients. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 159, n. 3, p. 733-40, 1999.
- MWINGA, A. et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. **AIDS**, v. 12, n. 18, p. 2447-57, 1998.
- NAIDOO, K. et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy initiation in patients with tuberculosis: findings from the SAPIt trial. **Annals of internal medicine**, v. 157, n. 5, p. 313-24, 2012.
- NAIKER, S. et al. Randomized pharmacokinetic evaluation of different rifabutin doses in African HIV- infected tuberculosis patients on lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy. **BMC pharmacology & toxicology**, v. 15, p. 61, 2014.
- NUNN, A. J. et al. Role of co-trimoxazole prophylaxis in reducing mortality in HIV infected adults being treated for tuberculosis: randomised clinical trial. **Bmj**, v. 337, p. a257, 2008.

ODONE, A. et al. The Impact of Antiretroviral Therapy on Mortality in HIV Positive People during Tuberculosis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PloS one**, v. 9, n. 11, p. e112017, 2014.

OKWERA, A. et al. Randomised trial of thiacetazone and rifampicin-containing regimens for pulmonary tuberculosis in HIV-infected Ugandans. The Makerere University-Case Western University Research Collaboration. **Lancet**, v. 344, n. 8933, p. 1323-8, 1994.

OLIVEIRA, G. P. et al. Tuberculosis in Brazil: last ten years analysis - 2001-2010. **The Brazilian journal of infectious diseases**, v. 17, n. 2, p. 218-33, 2013.

PAIM, J. et al. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. **Lancet**, v. 377, n. 9779, p. 1778-97, 2011.

PERISSE, A. R. et al. Outcomes among HIV-1 infected individuals first starting antiretroviral therapy with concurrent active TB or other AIDS-defining disease. **PloS one**, v. 8, n. 12, p. e83643, 2013.

PERRIENS, J. H. et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. **The New England journal of medicine**, v. 332, n. 12, p. 779-84, 1995.

PISCITELLI, S. C.; GALLICANO, K. D. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. **The New England journal of medicine**, v. 344, n. 13, p. 984-96, 2001.

PODLEKAREVA, D. N. et al. Mortality from HIV and TB coinfections is higher in Eastern Europe than in Western Europe and Argentina. **Aids**, v. 23, n. 18, p. 2485-95, 2009.

RIBEIRO, S. R. et al. Incidence and determinants of severe morbidity among HIV-infected patients from Rio de Janeiro, Brazil, 2000-2010. **Antiviral therapy**, v. 19, n. 4, p. 387-97, 2014.

SAMANDARI, T. et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 377, n. 9777, p. 1588-98, 2011.

SARACENI, V. et al. Prevalent tuberculosis at HIV diagnosis in Rio de Janeiro, Brazil: the TB/HIV in Rio (THRio) Cohort. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 67, n. 1, p. 98-101, 2014.

SARACENI, V. et al. Survival of HIV patients with tuberculosis started on simultaneous or deferred HAART in the THRio cohort, Rio de Janeiro, Brazil. **The Brazilian journal of infectious diseases**, v. 18, n. 5, p. 491-5, 2014.

SCHMALTZ, C. A. et al. Influence of HIV infection on mortality in a cohort of patients treated for tuberculosis in the context of wide access to HAART, in Rio de Janeiro, Brazil. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 52, n. 5, p. 623-8, 2009.

SCHMALTZ, C. A. S. et al. Pharmacological Interaction of Lopinavir/Ritonavir 800/200 mg BID and Rifampicin in Subjects Presenting Tuberculosis with Contraindication for an Efavirenz containing Antiretroviral Regimen. **J AIDS Clin Res**, v. 5, p. 358, 2014.

SELWYN, P. A. et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. **The New England journal of medicine**, v. 320, n. 9, p. 545-50, 1989.

SHARMA, S. K.; MOHAN, A. Extrapulmonary tuberculosis. **The Indian journal of medical research**, v. 120, n. 4, p. 316-53, 2004.

SONNENBERG, P. et al. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. **The Journal of infectious diseases**, v. 191, n. 2, p. 150-8, 2005.

STEINGART, K. R. et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. In: THE COCHRANE COLLABORATION (Ed.). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2014.

STERLING, T. R. et al. Relapse rates after short-course (6-month) treatment of tuberculosis in HIV-infected and uninfected persons. **AIDS**, v. 13, n. 14, p. 1899-904, 1999.

STERN, J. O. et al. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 34 Suppl 1, p. S21-33, 2003.

STORLA, D. G.; YIMER, S.; BJUNE, G. A. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. **BMC public health**, v. 8, p. 15, 2008.

STRAETEMANS, M. et al. The effect of tuberculosis on mortality in HIV positive people: a meta-analysis. **PloS one**, v. 5, n. 12, p. e15241, 2010.

Sustiva labeling update / dosing adjustment with rifampin. 2012. Disponível em: <http://www.natap.org/2012/newsUpdates/010612_06.htm>

SUTHAR, A. B. et al. Antiretroviral therapy for prevention of tuberculosis in adults with HIV: a systematic review and meta-analysis. **PLoS medicine**, v. 9, n. 7, p. e1001270, 2012.

THERNEAU, T. A Package for Survival Analysis in S. R package version 2.37-7. 2014.

TOOSSI, Z. et al. Impact of tuberculosis (TB) on HIV-1 activity in dually infected patients. **Clinical and experimental immunology**, v. 123, n. 2, p. 233-8, 2001.

TOROK, M. E. et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)--associated tuberculous meningitis. **Clinical infectious diseases**, v. 52, n. 11, p. 1374-83, 2011.

UNAIDS. **Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013**: 198 p. 2013. Disponível em: <http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf>.

VAN HALSEMA, C. L. et al. Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting. **AIDS**, v. 24, n. 7, p. 1051-5, 2010.

VANHAM, G. et al. Generalized immune activation in pulmonary tuberculosis: co-activation with HIV infection. **Clinical and experimental immunology**, v. 103, n. 1, p. 30-4, 1996.

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

WEINER, M. et al. Evaluation of the drug interaction between rifabutin and efavirenz in patients with HIV infection and tuberculosis. **Clinical infectious diseases**, v. 41, n. 9, p. 1343-9, 2005.

WENNING, L. A. et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 53, n. 7, p. 2852-6, 2009.

WIKTOR, S. Z. et al. Efficacy of trimethoprim-sulphamethoxazole prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-1-infected patients with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised controlled trial. **Lancet**, v. 353, n. 9163, p. 1469-75, 1999.

WOLDAY, D. et al. Expression of chemokine receptors CCR5 and CXCR4 on CD4+ T cells and plasma chemokine levels during treatment of active tuberculosis in HIV-1-coinfected patients. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 39, n. 3, p. 265-71, 2005.

WONG, E. B. et al. Causes of death on antiretroviral therapy: a post-mortem study from South Africa. **PloS one**, v. 7, n. 10, p. e47542, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach**: Geneva, Switzerland: World Health Organization, Department of HIV/AIDS, 2006. Disponível em: <<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf?ua=1>>.

_____. **Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach**: Geneva, Switzerland: World

Health Organization, Department of HIV/AIDS, 2010a. Disponível em:
<http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf?ua=1>.

_____. **Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach June 2013:** 272 p. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2013a.

Disponível em:
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf>.

_____. **Global tuberculosis report 2013:** 289 p. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2013b. Disponível em:

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf?ua=1>.

_____. **Global tuberculosis report 2014:** 171 p. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2014. Disponível em:

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf?ua=1>.

_____. **Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings:**

Geneva, Switzerland: World Health Organization, Department of HIV/AIDS, 2011. Disponível em:
<http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241500708_eng.pdf>.

_____. **Guidelines for tuberculosis treatment in adults and children in National Tuberculosis Programmes:** 24 p. Geneva, Switzerland: World Health Organization, Division of Communicable Diseases, Tuberculosis Unit, 1991.

_____. **Guidelines on post-exposure prophylaxis for hiv and the use of co-trimoxazole prophylaxis for hiv-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach. December 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection.** Geneva, Switzerland: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2014.

_____. **Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings : guidelines for a public health approach : executive summary:** 31 p. Geneva:

World Health Organization, 2002. Disponível em:
<<http://apps.who.int/iris/handle/10665/42514>>. Acesso em: 13 mar. 2014.

_____. **The Treatment of tuberculosis: guidelines:** 160 p. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2010b. Disponível em:

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/1/9789241547833_eng.pdf?ua=1&ua=1>.

ZUMLA, A. et al. Tuberculosis. **The New England journal of medicine**, v. 368, n. 8, p. 745-55, 2013.

APÊNDICES

Apêndice A Ficha clínica de tuberculose - Dados do Caso

<p>Ficha para coleta de dados de casos de tuberculose do IPEC - Versão final</p> <p>DADOS DO CASO</p> <p>I - Informações sobre o episódio TB:</p> <p>01-É um caso de retorno após abandono? Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sem informações <input type="checkbox"/></p> <p>02-É um caso de início de novo esquema de tuberculostáticos após falência terapêutica? Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sem informações <input type="checkbox"/></p> <p>03-Data do diagnóstico de TB: <input type="text"/>/ <input type="text"/>/ <input type="text"/> Sem informações <input type="checkbox"/> <i>(A data do diagnóstico é a data em que o tratamento de TB foi iniciado. Se a TB foi diagnosticada próximo do momento do óbito e o paciente não iniciou tuberculostáticos, a data do diagnóstico de TB é a data do óbito. Se for um caso de retorno após abandono a data do diagnóstico é a data de reinício dos tuberculostáticos. Se for um caso de início de novo esquema de tuberculostáticos após falência terapêutica a data do diagnóstico é a data de início do novo esquema de tuberculostáticos).</i></p> <p>04-Data do início dos 1º sintomas atribuídos à TB: <input type="text"/>/ <input type="text"/>/ <input type="text"/> Sem informações <input type="checkbox"/> Se for um caso de retorno após abandono ou um caso de início de novo esquema de tuberculostáticos após falência terapêutica, marque aqui → N/A <input type="checkbox"/></p> <p>05-Diagnóstico feito no IPEC <input type="checkbox"/> fora do IPEC <input type="checkbox"/> Se for um caso de retorno após abandono ou um caso de início de novo esquema de tuberculostáticos após falência terapêutica, marque aqui → N/A <input type="checkbox"/></p> <p>06-História prévia de TB: Desconhecido <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Se for um caso de retorno após abandono ou um caso de início de novo esquema de tuberculostáticos após falência terapêutica, marque aqui → N/A <input type="checkbox"/></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content;"> Sim <input type="checkbox"/> → Numero de episódios <input type="text"/> </div>	<p>N ° da ficha: <input type="text"/>-<input type="text"/>-<input type="text"/>-<input type="text"/>-<input type="text"/>-<input type="text"/></p> <p>Registro: <input type="text"/></p> <p>Iniciais: <input type="text"/></p>
<p>07-Passado de quimioprofilaxia p/ TB com INH por 6 meses ou mais:</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Se for um caso de retorno após abandono ou um caso de início de novo esquema de tuberculostáticos após falência terapêutica e essa informação já foi capturada, marque aqui → N/A <input type="checkbox"/> </div>	
<p>08-Exame físico: Sem informações <input type="checkbox"/></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Hepatomegalia: Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Esplenomegalia: Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Linfonomegalia: Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Micropoliadenopatia: Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> </div>	

Apêndice B Ficha clínica de tuberculose - Amostras

Ficha para coleta de dados de casos de tuberculose do IPEC - Versão final		N° da ficha: _____	
AMOSTRAS		Registro: _____	
Número _____ de _____		Iniciais: _____	
I - Informações sobre o episódio TB:			
01-Data do diagnóstico de TB: _____ Sem informações _____ <i>(A data do diagnóstico é a data em que o tratamento de TB foi iniciado. Se a TB foi diagnosticada próximo do momento do óbito e o paciente não iniciou tuberculostáticos, a data do diagnóstico de TB é a data do óbito. Se for um caso de retorno após abandono a data do diagnóstico é a data de reinício dos tuberculostáticos. Se for um caso de início de novo esquema de tuberculostáticos após falência terapêutica a data do diagnóstico é a data de início do novo esquema de tuberculostáticos).</i>			
II - Resultado das amostras coletadas para o diagnóstico de TB: Sem informações _____ <i>(Registrar TODAS as amostras coletadas para o caso de TB. Se salva não incluir).</i>			
01-Material: _____ @ → Se marcou 28 especifique: _____			
02-Data da coleta: _____ Sem informações _____			
03-BAAR: Não realizado _____ Sem informações _____			
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Realizado _____ → Negativo _____ Positivo _____ </div>			
04-Cultura no MGIT: Não realizada _____ Sem informações _____			
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Realizada _____ → Negativa _____ Positiva _____ Contaminada _____ </div>			
05-Cultura no Löwenstein Jensen: Não realizada _____ Sem informações _____			
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Realizada _____ → Negativa _____ Positiva _____ Contaminada _____ </div>			
06-Identificação: Não realizada _____ Sem informações _____			
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Realizada _____ → <i>M. tuberculosis</i> Não _____ Sim _____ MAC: Não _____ Sim _____ Outra micobactéria não <i>tuberculosis</i>: Não _____ Sim _____ → especifique: _____ </div>			
Página 1 de 3			

Ficha para coleta de dados de casos de tuberculose do IPEC - Versão final N ° da ficha: _____

AMOSTRAS Número ____ de ____ Registro: _____

Iniciais: _____

07-Antibiograma: Não realizado Sem informações

Realizado → Estreptomicina *Ω*

Etambutol *Ω*

Etonamida *Ω*

Isoniazida *Ω*

Pirazinamida *Ω*

Rifampicina *Ω*

08-Detecção direta do *M. tuberculosis* por sonda molecular (PCR):

Não realizado Sem informações

Realizado → Positivo

Negativo

09-Histopatológico: Não realizado Sem informações

Realizado → Normal: Não Sim

Alterado não compatível com TB: Não Sim

Alterado compatível com TB: Não

Sim → Granuloma: Não Sim

Necrose caseosa: Não Sim

Outro: Não Sim

10-GeneXpert: Não realizado Sem informações

Realizado → Positivo

Negativo

Página 2 de 3

Ficha para coleta de dados de casos de tuberculose do IPEC - Versão final

N ° da ficha: | | | | | | | | | | | | | | | |

AMOSTRAS

Número | | | | de | | | |

Registro: | | | | | | | | | | | | | |

Iniciais: | | | | |

11-Outros: Não | | | Sem informações | | |

Sim → _____

- 01- Sangue
- 02- Escarro espontâneo
- 03- Escarro induzido
- 04- Líquor
- 05- Urina
- 06- Lavado gástrico
- 07- BAL
- 08- Aspirado traqueal/nasofaríngeo
- 09- Aspirado de medula óssea
- 10- Aspirado ganglionar
- 11- Aspirado de abscesso.
- 12- Líquido pleural
- 13- Líquido peritoneal
- 14- Líquido ascítico
- 15- Líquido sinovial
- 16- Biópsia de gânglio periférico
- 17- Biópsia de gânglio abdominal
- 18- Biópsia de gânglio mediastinal
- 19- Biópsia de medula óssea
- 20- Biópsia de trato gastrointestinal
- 21- Biópsia de pleura
- 22- Biópsia de peritônio
- 23- Biópsia de pericárdio
- 24- Biópsia cerebral
- 25- Biópsia hepática
- 26- Biópsia de pele
- 27- Biópsia de pulmão
- 28- Outro

- 01- Sensível
- 02- Resistente
- 03- Não testado

Instrução:

Para qualquer data: Ser o mais preciso possível. Se não há informação sobre o dia exato, coloque a informação do mês e ano e assumo o dia como o primeiro dia do mês. Se não há informação sobre mês, assumo que é julho e se não há informação sobre o dia, mês e ano marque "sem informações".

Preenchido por: _____

Data | | | | | | | | | | | | | |

Apêndice E Ficha clínica de tuberculose - Internações

Ficha para coleta de dados de casos de tuberculose do IPEC – Versão final N° da ficha: _____

INTERNACÕES Número _____ de _____ Registro: _____

Iniciais: _____

I - Informações sobre o episódio TB:

01-Data do diagnóstico de TB: _____ Sem informações _____

(A data do diagnóstico é a data em que o tratamento de TB foi iniciado. Se a TB foi diagnosticada próximo do momento do óbito e o paciente não iniciou tuberculostáticos, a data do diagnóstico de TB é a data do óbito. Se for um caso de retorno após abandono a data do diagnóstico é a data de reinício dos tuberculostáticos. Se for um caso de início de novo esquema de tuberculostáticos após falência terapêutica a data do diagnóstico é a data de início do novo esquema de tuberculostáticos.)

II – Internação hospitalar durante o 1º ano após o diagnóstico de TB

Não _____ Sim _____ Sem informações _____

Se sim, quantas internações no primeiro ano após o diagnóstico de TB? _____

Para cada internação complete os quadros abaixo:

01-Primeira Internação:

Data da internação: _____ Data da alta/óbito: _____ Sem informações: _____
Necessidade de ventilação não invasiva (VNI): Não _____ Sem informações _____ Sim _____ → Data início: _____ Data término: _____ Sem informações: _____
Necessidade de ventilação mecânica: Não _____ Sem informações _____ Sim _____ → Data início: _____ Data término: _____ Sem informações: _____

Apêndice F Ficha clínica de tuberculose - IRIS

Ficha para coleta de dados de casos de tuberculose do IPEC - Versão final		N ° da ficha: _____
IRIS		Registro: _____
Número _____ de _____	Iniciais: _____	

I - Informações sobre o episódio TB:

01-Data do diagnóstico de TB: _____ Sem informações _____
(A data do diagnóstico é a data em que o tratamento de TB foi iniciado. Se a TB foi diagnosticada próximo do momento do óbito e o paciente não iniciou tuberculostáticos, a data do diagnóstico de TB é a data do óbito. Se for um caso de retorno após abandono a data do diagnóstico é a data de reinício dos tuberculostáticos. Se for um caso de início de novo esquema de tuberculostáticos após falência terapêutica a data do diagnóstico é a data de início do novo esquema de tuberculostáticos).

II – Informações sobre o episódio de IRIS:

01-Data de início da IRIS: _____ Sem informações _____

02-Houve necessidade de interromper os tuberculostáticos: Não _____ Sem informações _____

Sim _____ → Data da interrupção: _____ Sem informações _____
 Data do retorno: _____ Sem informações _____

03-Houve necessidade de interromper os antirretrovirais: Não _____ Sem informações _____

Sim _____ → Data da interrupção: _____ Sem informações _____
 Data do retorno: _____ Sem informações _____

04-Houve necessidade de usar medicação para IRIS: Não _____ Sem informações _____

Sim _____ → Anti-inflamatório não esteróide (AINES): Não _____ Sim _____ Sem informações _____
 Corticosteróides: Não _____ Sim _____ Sem informações _____

05-Óbito relacionado à IRIS: Não _____ Sim _____ Sem informações _____

06-Houve necessidade de procedimento invasivo relacionado à IRIS:

Não _____ Sem informações _____

Sim _____ → Data: _____ Sem informações _____
 Qual: _____ Sem informações _____

Página 1 de 2

ANEXOS

Anexo A Aprovação do CEP do IPEC/FIOCRUZ

INSTITUTO DE PESQUISA
 CLÍNICA EVANDRO CHAGAS - 
 IPEC / FIOCRUZ

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CAUSAS DE MORTE E FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE DURANTE O PRIMEIRO ANO APÓS O DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE EM PACIENTES COINFECTADOS COM HIV E VIRGENS DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM ACOMPANHAMENTO NA COORTE DE PACIENTES COM HIV/AIDS DO INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS-FIOCRUZ NO PERÍODO DE 1997-2010

Pesquisador: Valdilea Gonçalves Veloso dos Santos

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 15041413.2.0000.5262

Instituição Proponente: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC / FIOCRUZ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 305.122

Data da Relatoria: 10/06/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional, de seguimento retrospectivo, no qual serão incluídos todos os pacientes HIV positivos virgem de terapia antirretroviral com diagnóstico de TB no período de 1997-2010 na coorte de pacientes com HIV/AIDS do IPEC-FIOCRUZ a partir da base de dados da coorte de pacientes com HIV/AIDS. Nesse estudo, as causas de óbito foram estabelecidas utilizando o Coding of Death in HIV Protocol (CoDe), que tem como principal objetivo estabelecer causalidade na sequência de agravos que contribuíram para o desfecho letal. Covariáveis sócio-demográficas, laboratoriais, infecções oportunistas, comorbidades, TB provável ou confirmada, susceptibilidade aos tuberculostáticos, uso de terapia antirretroviral altamente potente (HAART), CD4 e carga viral do HIV, uso de tuberculostáticos, entre outras, terão associação com a morbimortalidade avaliadas. O estudo justifica-se pela relevância da co-infecção HIV/TB no Brasil, e o impacto dessa associação na morbimortalidade dos pacientes. Espera-se que esse estudo das causas de morte e dos fatores associados a morbimortalidade de pacientes com HIV/TB em uma coorte bem estruturada e de longo tempo de seguimento seja de fundamental importância para melhorar a assistência prestada a esses pacientes no SUS e, com isso, fornecer importantes

Endereço: Avenida Brasil 4365
Bairro: Manguinhos **CEP:** 21.045-900
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3865-9585 **E-mail:** cep@ipec.fiocruz.br

INSTITUTO DE PESQUISA
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -
IPEC / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 305.122

subsídios ao Ministério da Saúde na elaboração de guias terapêuticos para o aprimoramento da assistência prestada aos pacientes co-infectados com HIV e TB no SUS.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever a taxa de mortalidade e fatores associados a mortalidade no primeiro ano após o diagnóstico de tuberculose em pacientes com HIV/AIDS e virgens de terapia antirretroviral no período de 01-janeiro-1997 a 31-dezembro-2010 na coorte de pacientes com HIV/AIDS do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/Fiocruz. Secundários: Descrever a apresentação clínica da tuberculose na população estudada; Descrever as causas de morte entre esses pacientes utilizando o protocolo CoDe; Descrever o impacto do momento de início do tratamento antirretroviral na mortalidade desses pacientes; Descrever a proporção de casos de tuberculose classificados como prováveis e confirmados; Descrever a prevalência de resistência primária ao esquema de primeira linha para tratamento de tuberculose nesses pacientes; Descrever a proporção de casos que apresentaram outra infecção concomitante por ocasião do diagnóstico de AIDS e tuberculose; Descrever a proporção de pacientes que necessitaram de suporte ventilatório.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não são esperados riscos físicos nesta pesquisa uma vez que não haverá procedimentos que causem desconforto ou efeitos secundários. As informações coletadas serão tratadas de modo sigiloso dentro do IPEC. Benefícios: É possível que o paciente não obtenha um benefício direto de sua participação nesta pesquisa. Os resultados que serão obtidos neste projeto de pesquisa poderão ser de utilidade para os pacientes co-infectados com HIV/TB.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto ora submetido a esse comitê prevê um estudo descritivo seccional, com análise retrospectiva, a partir da coleta de dados obtidos dos prontuários de pacientes HIV positivos virgem de terapia antirretroviral com diagnóstico de TB atendidos no ambulatório de HIV/AIDS no período de 1997-2010. As causas de óbito foram estabelecidas utilizando o Coding of Death in HIV Protocol (CoDe), com o objetivo de estabelecer causalidade na sequência de agravos que contribuíram para o desfecho letal. Espera-se fornecer importantes subsídios ao MS na elaboração de guias terapêuticos para o aprimoramento da assistência prestada aos pacientes co-infectados com HIV e TB no SUS. Por se tratar de um estudo retrospectivo, baseado em dados coletados de uma coorte clínica, portanto sem a proposta de qualquer intervenção clínico-terapêutica que não aquelas já consagradas e em uso no manejo clínico desses pacientes no ambulatório de DST-AIDS (IPEC/FIOCRUZ), e como houve compromisso em carta ao CEP (anexo ao projeto) da pesquisadora

Endereço: Avenida Brasil 4365
Bairro: Manguinhos CEP: 21.045-900
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3865-9585 E-mail: cep@ipec.fiocruz.br

INSTITUTO DE PESQUISA
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -
IPEC / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 305.122

principal, Dra. Valdílea Gonçalves Veloso dos Santos, em manter a confidencialidade assim como a privacidade dos sujeitos de pesquisa, aconselhamos aceitar o pedido, também em carta ao CEP (anexo ao projeto), de dispensa da obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) dos sujeitos de pesquisa desse estudo. Assim, esse comitê decidiu pela aprovação imediata e sem alterações do novo estudo com a previsão de produção de relatórios anuais (parciais ou finais), de acordo com a Res. CNS n.o 196/96-VII.13.d.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Dispensa.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Este projeto foi apreciado e aprovado em reunião de 10 de junho de 2013.

RIO DE JANEIRO, 17 de Junho de 2013

Léa Ferreira Camillo-Coura

Assinador por:
Léa Ferreira Camillo-Coura
(Coordenador)

Dr^a Léa Ferreira Camillo-Coura
Coordenadora do Comitê
de Ética em Pesquisa
Máx. SUIPE 0037199620
IPEC / FIOCRUZ

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.045-900

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ipec.fiocruz.br