

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES**  
**Doutorado em Saúde Pública**

**JOANNA D'ARC LYRA BATISTA**

**INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA TUBERCULOSE EM PESSOAS  
VIVENDO COM HIV ATENDIDAS EM SERVIÇOS DE REFERÊNCIA PARA  
O HIV NO RECIFE**

**RECIFE**  
**2012**

**JOANNA D'ARC LYRA BATISTA**

**INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA TUBERCULOSE EM PESSOAS  
VIVENDO COM HIV ATENDIDAS EM SERVIÇOS DE REFERÊNCIA PARA O HIV  
NO RECIFE**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Saúde Pública do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, para a obtenção do grau de Doutor em Ciências.

**Orientadores:**

Profa. Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

**Recife**

**2012**

**Catálogo na fonte: Biblioteca do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães**

---

B333f     Batista, Joanna d'Arc Lyra.  
              Incidência e fatores de risco para tuberculose em  
              pessoas vivendo com HIV atendidas em serviços de  
              referência para o HIV no Recife / Joanna d'Arc Lyra  
              Batista. - Recife: s.n, 2012.  
              133 p. : ilus., tab., graf.

              Tese (doutorado em saúde pública) - Centro de  
              Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz

              Orientadores: Maria de Fátima Pessoa Militão de  
              Albuquerque, Ricardo Arraes de Alencar Ximenes.

              1. Incidência. 2. Tuberculose - epidemiologia. 3.  
              HIV. 4. Fatores de risco. I. Albuquerque, Maria de  
              Fátima Pessoa Militão de. II. Ximenes, Ricardo Arraes  
              de Alencar. III. Título.

---

CDU 616-002.5

**JOANNA D'ARC LYRA BATISTA**

**INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA TUBERCULOSE EM PESSOAS  
VIVENDO COM HIV ATENDIDAS EM SERVIÇOS DE REFERÊNCIA PARA O HIV  
NO RECIFE**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Saúde Pública do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, para a obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Aprovada em: 28 / 03 / 2012

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Magda Maruza Melo de Barros Oliveira  
Hospital Correia Picanço e Universidade de Pernambuco – UPE

---

Prof. Dr. Antônio Roberto Leite Campêlo  
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

---

Profa. Dra. Maria Cynthia Braga  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – CPqAM/Fiocruz

---

Prof. Dr. Wayner Vieira de Souza  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – CPqAM/Fiocruz

---

Profa. Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – CPqAM/Fiocruz

## AGRADECIMENTOS

Eis que chegou o momento de expressar sinceros agradecimentos. Foram tantos que contribuíram de alguma forma para que eu chegasse até aqui que posso incorrer no risco de não os nomear. Sempre guiada e protegida por Deus, a quem a gratidão da existência deve ser eterna, contei com a ajuda de vários familiares e verdadeiros amigos para que hoje eu conseguisse, apesar das adversidades, concluir uma das mais importantes etapas da minha vida.

A minha família, especialmente meus pais, irmãs, cunhados, sobrinhos e noivo, por serem meu porto seguro; minha maior fonte de inspiração, força e amor, sempre!

Aos meus amigos, tanto os de jornada acadêmica quanto os não acadêmicos: Suélen, obrigada por sempre me socorrer “gramaticalmente”, todos os amigos da pós do CPqAM, Ana Brito, Adriana Barros, Evandro, Wagner, Gilvan e todos do Seinfo.

Aos professores, por compartilharem seus conhecimentos, em especial a minha orientadora Profa. Fátima Militão, a quem após todos esses anos chamo de “minha mãe acadêmica”. Nunca terei palavras para expressar o presente tão valioso que me deu: o conhecimento.

Ao Prof. Ricardo Ximenes, Profa. Claudia Medina Coeli, Eduardo Jaime, Ulisses Montarroyos, George Diniz, Vanessa Lima e “minha IC” (amiga que agora é mestrand) Marcela Lopes pela preciosa ajuda prestada no decorrer deste trabalho.

A todos os participantes do Grupo Aids/PE, em especial ao grupo Tuberculose: Líbia, Magda, Isabella e Carol. Trabalhar em um grupo tão grande é sempre um desafio, porém é, acima de tudo, um aprendizado.

A Adriana, Renata, Daniela, Karita, Perla, Renatinha, Erivelton, Neide e todos os demais que trabalharam e deram um grande suporte ao acompanhamento da coorte todos esses anos.

A todos os pacientes envolvidos neste trabalho, a quem desejamos que nossos resultados ajudem a obter uma assistência à saúde cada vez melhor.

Ao CPqAM, a Facepe e a todos aqueles que contribuíram de forma direta ou indireta para a realização deste trabalho.

Todos vocês são coautores deste trabalho!

*“Invista na prevenção, não espere a doença chegar; a saúde preventiva faz bem às pessoas e ao meio ambiente”*

Adelmar Marques Marinho

BATISTA, Joanna d'Arc Lyra. Incidência e fatores de risco para tuberculose em pessoas vivendo com HIV atendidas em serviços de referência para o HIV no Recife. 2012. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2012.

## RESUMO

Os efeitos deletérios da coinfeção tuberculose/ vírus da imunodeficiência humana, tanto na morbidade quanto nas altas taxas de mortalidade encontradas nesse grupo, indicam a necessidade de prevenção da tuberculose, especialmente devido à condição de saúde já fragilizada das pessoas que vivem com HIV, que muitas vezes já faz uso de uma quantidade elevada de medicamentos. A fim de contribuir para a prevenção da tuberculose, esta tese tem por objetivo identificar a incidência e os fatores de risco para a tuberculose em pessoas que vivem com HIV atendidas em serviços de referência para HIV/Aids na cidade do Recife. Nesses serviços acompanhou-se uma coorte de pacientes infectados pelo HIV entre julho de 2007 e dezembro de 2010. A população de estudo composta de 2.069 pacientes foi acompanhada por um tempo médio de 928,7 dias (3,9 anos). A probabilidade de sobrevivência livre de TB foi calculada através do Kaplan-Meier e realizou-se análise de regressão de Cox uni e multivariada para a identificação dos fatores de risco para tuberculose. Ao final do período de estudo, a probabilidade de não desenvolver tuberculose foi de 91%. A taxa de incidência de TB na coorte foi de 2,79 por 100 pessoa/ano. Os fatores de risco para o desenvolvimento da tuberculose foram: contagem de células T CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>; indicação para tratamento de tuberculose latente sem a consequente realização; índice de massa corporal < 18,5 kg/m<sup>2</sup>; tratamento para tuberculose anterior ao início do seguimento; anemia e ser fumante ou ex-fumante. Conhecer o perfil de maior risco para o desenvolvimento da tuberculose permite atuar preventivamente, antes que a infecção evolua para a doença, evitando assim o surgimento da tuberculose nas pessoas vivendo com HIV.

**Palavras chave:** incidência; tuberculose - epidemiologia; HIV; fatores de risco.

BATISTA, Joanna d'Arc Lyra. Incidence and risk factors for tuberculosis in people living with HIV attended in referral centers for HIV in Recife – Brazil. 2012. Thesis (Doctorate in Public Health) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2012.

### ABSTRACT

The deleterious effects of *Mycobacterium tuberculosis* and human immunodeficiency virus coinfection, both in the high morbidity and mortality rates found in this group, indicate the need for prevention of tuberculosis, especially given the already fragile health status of people living with HIV, which often makes use of already a high amount of drug. To contribute to the prevention of tuberculosis, this thesis aims to identify the incidence and risk factors for tuberculosis in people living with HIV treated in referral centers for HIV/AIDS in Recife. We conducted a cohort of HIV-infected patients between July 2007 and December 2010 in these centers. The study population comprised 2069 patients; they were followed for an average of 928.7 days (3.9 years). The probability of survival free of TB was calculated using the Kaplan-Meier analysis. The Cox regression univariate and multivariate analyzes was performed to identify risk factors for tuberculosis. At the end of the study period, the probability of not develop tuberculosis was 91%. The incidence rate of TB in the cohort was 2.79 per 100 person/year. Risk factors for developing tuberculosis were: CD4 cell count < 200 cells/mm<sup>3</sup>; indication for treatment of latent tuberculosis infection without performing the same; body mass index < 18.5 kg/m<sup>2</sup>, treatment for tuberculosis prior to beginning of follow-up; Anemia and being a current smoker or former smoker. Knowing the profile of higher risk for the development of tuberculosis allows preventive action before the infection developing into the disease, thus avoiding the emergence of tuberculosis in people living with HIV.

**Keywords:** incidence; tuberculosis - epidemiology; HIV; risk factors.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Quadro 1</b> - Resumo das evidências sobre o aumento de risco de tuberculose causado pelo HIV .....	22
<b>Figura 1</b> - Mecanismo proposto para a reativação da TB latente induzida pelo HIV.....	22
<b>Figura 2</b> - Diagrama de fluxo do processo de seleção dos estudos na revisão sistemática .....	26
<b>Quadro 2</b> - Síntese dos principais fatores de risco para tuberculose em pessoas vivendo com HIV encontrados nos estudos incluídos na revisão sistemática .....	31
<b>Figura 3</b> - Modelo conceitual para o risco de tuberculose em pessoas vivendo com HIV .....	40
<b>Figura 4</b> - Fluxograma da seleção de pacientes para estudo dos fatores de risco para a tuberculose em pessoas vivendo com HIV, Recife, Brasil, 2007-2010 .....	55
<b>Figura 5</b> - Estimativa da probabilidade de não desenvolver tuberculose, por Kaplan Meier com IC 95%, após 3,9 anos de seguimento .....	57
<b>Figura 6</b> - Estimativa da probabilidade de sobrevida por Kaplan Meier e teste de log-rank, com IC95% e estratificado por contagem de linfócitos T CD4 .....	61
<b>Figura 7</b> - Estimativa da probabilidade de sobrevida livre de tuberculose pelo Kaplan Meier e teste de log-rank, com IC95%, estratificado por indicação e tratamento para TB latente e uso de terapia antirretroviral .....	62

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Características dos artigos incluídos na revisão sistemática de estudos observacionais dos fatores de risco para a tuberculose em pacientes HIV positivos, publicados entre 1996 e 2010.....	28
<b>Tabela 2</b> - Taxa de incidência e fatores de risco para a tuberculose em pacientes HIV positivos, com e sem uso de TARV, nos artigos selecionados para revisão sistemática publicados entre 1996 e 2010 .....	29
<b>Tabela 3</b> - Taxa de incidência e fatores de risco para a tuberculose em pacientes HIV positivos, todos em uso de TARV, nos artigos selecionados para revisão sistemática publicados entre 1996 e 2010 .....	30
<b>Tabela 4</b> - Escala Newcastle Ottawa (NOS) de Avaliação de Qualidade de Estudos de coorte .....	31
<b>Tabela 5</b> - Médias de idade, renda familiar mensal, índice de massa corporal e contagem de linfócitos T CD4 dos indivíduos infectados pelo HIV de acordo com a incidência de tuberculose durante o acompanhamento da coorte, Recife, 2010 .....	56
<b>Tabela 6</b> - Frequências e análise univariada dos fatores biológicos, socioeconômicos e de hábitos de vida associados ao desenvolvimento da tuberculose em pessoas vivendo com HIV, Recife, 2010 .....	58
<b>Tabela 7</b> - Frequências e análise univariada dos fatores relacionados à infecção pelo HIV, fatores clínico-laboratoriais, relacionados à tuberculose e ao serviço de saúde associados ao desenvolvimento da tuberculose em pessoas vivendo com HIV, Recife, 2010 .....	59
<b>Tabela 8</b> - Modelo final da regressão multivariada de Cox da associação entre exposições estudadas e tuberculose em pessoas vivendo com HIV, Recife, 2010 .....	60

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aids	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)
BAAR	Bacilos Álcool-Ácido Resistentes
cARV	Terapia antirretroviral Combinada
CD4	Célula linfocitária com proteína de superfície da membrana celular 4
CD8	Célula linfocitária com proteína de superfície da membrana celular 8
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DIP	Doenças Infecto-Parasitárias
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
Facepe	Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i> (Terapia antirretroviral potente)
HCP	Hospital Correia Picanço
HIV	<i>human immunodeficiency virus</i> (vírus da imunodeficiência humana)
HR	<i>Hazard Ratio</i> (Razão de risco)
HUOC	Hospital Universitário Oswaldo Cruz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IL-2	Interleucina - 2
INF $\gamma$	Interferon Gama
Lacen-PE	Laboratório Central de Pernambuco
Lilacs	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MCH	Complexo principal de histocompatibilidade
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH	Medical Subjects Heading
OMS/WHO	Organização Mundial de Saúde/ World Health Organization
PPD	<i>Purified Protein Derivative</i> (derivado de proteína purificada)
PVHIV	Pessoas Vivendo com HIV
RRR	<i>Relative risk ratio</i> (razão de risco relativo)

SciELO	Scientific Electronic Library Online
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia antirretroviral
TB	Tuberculose
TB/HIV	Coinfecção pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e HIV
TBL	Tratamento para tuberculose latente
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS)
UNESCO	Organização das Nações Unidas para a educação, a ciência e a cultura
UNICEF	The United Nations Children's Fund (Fundo das Nações Unidas para a Infância)
UPE	Universidade de Pernambuco

## SUMÁRIO

<b>1 APRESENTAÇÃO</b> .....	14
<b>2 INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>2.1 Exposição do tema e delimitação do objeto</b> .....	17
<b>2.2 Coinfecção Tuberculose/HIV</b> .....	19
<b>2.3 Interação e patogenia Tuberculose/HIV</b> .....	20
<b>2.4 Revisão sistemática da literatura sobre os fatores de risco para TB em pessoas que vivem com o HIV</b> .....	23
2.4.1 Introdução .....	23
2.4.2 Metodologia .....	24
2.4.2.1 <i>Extração de dados e análise</i> .....	26
2.4.3 Resultados .....	27
2.4.3.1 <i>Descrição e qualidade dos estudos</i> .....	27
2.4.3.2 <i>Incidência de tuberculose</i> .....	32
2.4.3.3 <i>Contagem de linfócitos CD4</i> .....	32
2.4.3.4 <i>Estudos com o TARV como fator de risco</i> .....	32
2.4.3.5 <i>Estudos somente com indivíduos em uso de TARV</i> .....	33
2.4.3.6 <i>Outros fatores de risco</i> .....	34
2.4.4 Discussão .....	34
<b>2.5 Justificativa da tese</b> .....	38
<b>2.6 Modelo teórico</b> .....	38
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	41
<b>3.1 Objetivo Geral</b> .....	42
<b>3.2 Objetivos Específicos</b> .....	42
<b>4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS</b> .....	43
<b>4.1 Desenho do estudo</b> .....	44
<b>4.2 Local, população, período de recrutamento e de seguimento do estudo</b> .....	44
<b>4.3 Critérios de inclusão</b> .....	46
<b>4.4 Critérios de exclusão</b> .....	46
<b>4.5 Variáveis do estudo</b> .....	46
4.5.1 Variável dependente/variável resposta e tempo de seguimento .....	46
4.5.2 Variáveis independentes/fatores de risco estudados .....	47

<b>4.6 Instrumentos de coleta e padronização das técnicas</b> .....	50
<b>4.7 Tamanho da amostra</b> .....	50
<b>4.8 Processamento e análise dos dados</b> .....	51
<b>4.9 Considerações éticas</b> .....	53
<b>5 RESULTADOS</b> .....	54
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	63
<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	72
<b>8 RECOMENDAÇÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	74
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	76
<b>APÊNDICES</b> .....	85
<b>Apêndice A – Artigo</b> .....	86
<b>Apêndice B – Questionário padronizado</b> .....	109
<b>Apêndice C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b> .....	114
<b>Apêndice D – Ficha de coleta de dados</b> .....	117
<b>Apêndice E – Ficha de Monitoramento da Coorte</b> .....	125
<b>ANEXOS</b> .....	128
<b>Anexo A – Cartas de anuência dos dois serviços de saúde envolvidos na pesquisa (HUOC e HCP)</b> .....	129
<b>Anexo B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do CCS/UFPE</b> .....	132

## **1 APRESENTAÇÃO**

## 1 APRESENTAÇÃO

Esta tese tem como objeto de estudo a coinfeção Tuberculose/HIV e é produto de uma pesquisa sobre HIV/Aids no estado de Pernambuco. O grupo de pesquisa Aids-PE, criado em 2005 e coordenado pelo Prof. Dr. Ricardo A. A. Ximenes, é formado por quatro grandes projetos: o primeiro deles aborda a coinfeção tuberculose/HIV, coordenado pela Profa. Dra. Maria de Fátima P. Militão de Albuquerque; o segundo estuda a tuberculose em populações especiais – idosos e crianças – coinfectados pelo HIV, coordenado pela Profa. Dra. Maria Cynthia Braga; o terceiro estuda a associação do HIV com as doenças cardiovasculares, coordenado pela Profa. Dra. Heloísa Ramos; e o quarto estuda a associação do HIV com as síndromes metabólicas, coordenado pelo Prof. Dr. Demócrito Miranda. O grupo realizava encontros sistemáticos para discussão e aprofundamento dos projetos, formulando desenho de estudos, manuais de campo e os instrumentos de coleta de dados. Após aprovação pelo comitê de ética e anuência por parte da diretoria dos hospitais envolvidos, a coleta de dados foi iniciada em julho de 2007 no Hospital Universitário Oswaldo Cruz e, posteriormente, no Hospital Correia Picanço. Com financiamentos do Ministério da Saúde/Programa DST/Aids/UNESCO e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), os pacientes foram recrutados até junho de 2010 e o acompanhamento para o presente estudo teve final em dezembro de 2010. A doutoranda teve seu subprojeto de doutorado aprovado para bolsa de pós-graduação na Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco – Facepe.

A tese é apresentada no formato tradicional, com revisão sistemática sobre o assunto compondo a introdução do estudo e análise do estudo de coorte para identificação dos fatores de risco para tuberculose. A revisão sistemática será submetida como artigo em periódico da área após a defesa da tese. Consta como apêndice da tese um artigo cujo objeto de estudo é o tabagismo na população infectada pelo HIV, devido ao fato de esse hábito ser um dos principais fatores de risco evitáveis para o adoecimento por tuberculose na população geral. O artigo analisa os fatores associados ao hábito de fumar e abandonar o tabagismo em pessoas vivendo com HIV, tema ainda não suficientemente estudado no Brasil.

Defende-se a tese de que existem fatores preditivos do desenvolvimento da tuberculose em indivíduos vivendo com HIV e que intervenções de saúde pública devem ser instituídas no sentido do controle da coinfeção TB/HIV.



## **2 INTRODUÇÃO**

## 2 INTRODUÇÃO

### 2.1 Exposição do tema e delimitação do objeto

A tuberculose é uma das principais causas de morbimortalidade em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) (OMS, 2004). Segundo a Organização Mundial de Saúde existem cerca de trinta e oito milhões de pessoas vivendo com HIV no mundo, das quais, 30% a 35% estão coinfectadas com o bacilo da tuberculose. Atualmente, estima-se que 13% dos casos de tuberculose ocorram em indivíduos HIV positivos e 22,5% das mortes por tuberculose em todo mundo são atribuídas a coinfeção (PROGRAMA CONJUNTO DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE HIV/AIDS, 2004; OMS, 2011). Mesmo com o conhecimento da importância da interação entre as duas endemias, em 2009, somente cerca de 25% das PVHIV atendidas em serviços de saúde especializados para HIV realizaram triagem para tuberculose em sua última visita e menos de 1% realizaram tratamento preventivo com isoniazida, dentre os elegíveis (OMS, 2011).

A pandemia do HIV aumenta a prevalência global da tuberculose, mas esse impacto é maior em áreas pobres do mundo como a África, Ásia e alguns países da América Latina. A infecção pelo HIV pode aumentar diretamente o número de casos de tuberculose tanto por predispor a reativação da TB latente como por acelerar o progresso da infecção recente pelo *Mycobacterium tuberculosis* para a doença (CARVALHO et al., 2001; FERRAZ et al., 2006).

Cerca de um terço das pessoas vivendo com HIV na América Latina moram no Brasil (PROGRAMA CONJUNTO DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE HIV/AIDS, 2007). Em relação à tuberculose, o país ocupou em 2010 a 17ª posição em número de casos entre os 22 países mais afetados pela TB, que albergam cerca de 80% dos casos novos mundiais. Já em relação às taxas de incidência, prevalência e mortalidade, o país ocupou a 22ª posição nesse mesmo ano (OMS, 2011), o que ainda coloca o Brasil prioritário para as ações acerca da contenção da coinfeção.

Mesmo com a incerteza nas estimativas mundiais, cinco países atingiram a meta de reduzir pela metade a taxa de mortalidade por tuberculose de 1990 a 2010, sendo o Brasil um destes países (OMS, 2011). Porém, Pernambuco, estado onde se desenvolveu o presente estudo, ainda enfrenta um grande problema, apresentando a segunda maior taxa de mortalidade por tuberculose no Brasil (4,0 óbitos por 100.00 habitantes), quase o dobro da taxa nacional, que é de 2,4 por 100.000 habitantes (BRASIL, 2011a). O estado de

Pernambuco detém também a quarta maior incidência de tuberculose do país, com a notificação de 46,9 casos novos por 100 mil habitantes em 2010 (BRASIL, 2011b)

No Brasil, entre os anos de 1991 e 2001, foram notificados 216.203 casos de Aids em indivíduos com 13 anos ou mais, dos quais 22,4% tinham também tuberculose (REYNOLDS, 2009). A TB é a infecção oportunista da Aids predominante em todo mundo, tem predileção por grupos sociais menos favorecidos, pode acelerar o curso da infecção pelo HIV e o diagnóstico, frequentemente, é difícil. Também tem sido demonstrada diminuição da sobrevivência de pacientes com Aids após o desenvolvimento de TB ativa (CASANOVAS et al., 1999). No plano terapêutico existem importantes interações entre tuberculostáticos e antirretrovirais e as cepas resistentes do *M. tuberculosis* são origem de dificuldades terapêuticas ainda maiores (SILVEIRA et al., 2006).

A interação dessas duas infecções causa um aceleração tanto no desenvolvimento da Aids, através de um aumento da carga viral resultante da redução das células T CD4 por meio da tuberculose, quanto no desenvolvimento da tuberculose doença a partir da infecção, uma vez que o HIV é conhecido como um importante fator de risco para a reativação da TB latente (CHEN, 2004). Além das evidências do agravamento da morbidade das duas infecções devido à sinergia existente, segundo o CDC, pacientes coinfectados pela TB/HIV têm cinco vezes mais chances de morrer durante a terapia para a tuberculose do que os pacientes que não são infectados pelo HIV (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2007) demonstrando assim a gravidade da interação destas duas enfermidades também para a mortalidade.

Tanto a prevenção da tuberculose quanto o diagnóstico precoce são fundamentais na população infectada pelo HIV. A coinfecção além de importante na progressão da Aids, pode causar uma maior demanda de leitos hospitalares e o diagnóstico tardio pode elevar a mortalidade (OMS, 2011). O retardo no diagnóstico da tuberculose é comum nos indivíduos infectados pelo HIV, tanto pela maior ocorrência de formas extrapulmonares como pela dificuldade de uma confirmação bacteriológica, pela baciloscopia. Constata-se a incapacidade de produção de escarro em mais de 20% dos pacientes e, além disso, evidencia-se baixo rendimento da baciloscopia nas amostras obtidas, podendo ser inferior a 50% (HUDSON; WOOD; MAARTENS, 2000).

Vários estudos têm analisado os riscos para o desenvolvimento da tuberculose em pessoas que vivem com HIV, porém os estudos têm focado em fatores clínicos e laboratoriais, que apesar de serem fortemente associados à TB neste grupo, geralmente são preditores mais tardios. Estudos sobre fatores socioeconômicos e de hábitos de vida de PVHIV que

desenvolvem tuberculose são escassos, mesmo com evidências fortes da associação entre esses fatores e o desenvolvimento da tuberculose na população geral (BATES et al., 2004). O tabagismo é um desses fatores pouco estudados na população HIV positiva, apesar de sua maior prevalência entre as pessoas que vivem com HIV quando comparadas com a população geral (HUMFLEET et al., 2009; MIGUEZ-BURBANO et al., 2005; REYNOLDS, 2009). Além disso, o tabagismo está associado à mortalidade por doenças cardiovasculares e câncer, causas de óbito crescente na população infectada pelo HIV, principalmente após o uso da terapia antirretroviral potente — HAART (VIDRINE, 2009).

O fato do diagnóstico da tuberculose ser difícil e da TB estar relacionada a uma mortalidade maior nas pessoas que vivem com HIV, especialmente nos casos de maior imunodeficiência, demonstra a importância de intervir no período que precede a ocorrência da tuberculose, evitando o adoecimento.

## **2.2 Coinfecção Tuberculose/HIV**

O impacto da infecção pelo HIV na demanda dos programas de tuberculose é visível, tanto por alterar a epidemiologia e dinâmica da transmissão da TB quanto pelas dificuldades diagnósticas, com o grande número de tuberculose extrapulmonar e pulmonar com baciloscopia negativa, e de tratamento nas pessoas que vivem com HIV. No Brasil é frequente a descoberta da soropositividade para o HIV durante o diagnóstico da tuberculose, uma vez que a oferta de testagem é recomendada aos pacientes com diagnóstico de TB (BRASIL, 2011c).

Tanto a tuberculose quanto a infecção pelo HIV estão intrinsecamente ligados à má nutrição, desemprego, alcoolismo, uso abusivo de drogas e pobreza. Os custos diretos e indiretos da coinfecção têm se mostrado enormes para os serviços de saúde (SHARMA; MOHAN; KADHIRAVAN, 2005).

No mundo há mais de 1,3 milhões de doentes TB/HIV, que resultam em quase 0,5 milhão de mortes, sendo a alta mortalidade um grave problema especialmente nos casos identificados tardiamente (KRANZER et al., 2010).

Na região das Américas a prevalência geral encontrada de positividade ao teste HIV é de cerca de 17%. De acordo com dados de 2010, 37.210 pacientes com tuberculose no Brasil tinham conhecimento sobre seu *status* sorológico para o HIV, sendo 8.558 positivos (23% dos testados). Este percentual de pacientes com tuberculose que eram HIV positivos foi o maior

dentre os 11 países identificados como prioridades para a coinfeção TB/HIV em 2002 e que estão fora da região Africana (OMS, 2011).

Apesar da investigação diagnóstica da tuberculose em PVHIV ser similar àquela recomendada para a população geral, a apresentação clínica da TB neste grupo de pessoas se distingue por se apresentar mais frequentemente na forma paucibacilar, o que dificulta o diagnóstico bacteriológico, e por uma maior frequência de formas extrapulmonares e disseminadas. A investigação adequada requer, portanto, uma realização rotineira de exames de triagem para tuberculose nos casos suspeitos, o que pode envolver processos invasivos, nas formas extrapulmonares da doença. A importância do diagnóstico diferencial com outras doenças oportunistas é fundamental nos imunocomprometidos (BRASIL, 2008).

Embora a rede pública de tratamento da tuberculose seja descentralizada, especialmente com o fortalecimento do nível básico de atenção à saúde, a rede pública para assistência às pessoas que vivem com HIV ainda é concentrada nos serviços secundários e terciários, o que pode dificultar uma interação dos programas de controle. A disposição de um atendimento multidisciplinar para os pacientes coinfectados é fundamental, especialmente para diagnóstico precoce, estimulação da adesão aos dois tratamentos e resgate os abandonos (JAMAL; MOHERDAUI, 2007).

Como a mortalidade por TB é significativamente maior nas PVHIV, as metas mundiais de taxa de cura são dificultadas nessa população. Com isso, a meta de maior detecção de casos passa a ser extremamente importante e mais diretamente ligada à cura, uma vez que a detecção precoce diminui as chances de mortalidade e aumentam as de cura (JAMAL; MOHERDAUI, 2007; KRANZER et al., 2010). Para alcançar esses objetivos na população infectada pelo HIV, a OMS lançou em 2008 uma estratégia baseada em três metas (os chamados três I's): intensificação de detecção de casos; terapia preventiva com isoniazida; e controle da infecção com larga escala de oferta da terapia antirretroviral (OMS, 2008).

### **2.3 Interação e patogenia Tuberculose/HIV**

A tuberculose é causada pela infecção por um microrganismo pertencente ao complexo *M. tuberculosis*, micobactérias aeróbicas que sobrevivem no interior dos macrófagos, após penetrar no trato respiratório. A resposta imune aos bacilos do complexo *M. tuberculosis* é essencialmente do tipo celular, mediada pelos linfócitos T CD4+ e CD8+, com produção de interferon gama (IFN- $\gamma$ ), interleucina-2 (IL-2) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) para conter a infecção. Após a infecção, o tipo de resposta imunológica contra a

micobactéria irá determinar o curso da doença: se tuberculose latente ou doença ativa. A doença ocorre quando a resposta imunológica é insuficiente para limitar o crescimento do agente infeccioso. Sendo a resposta imunológica do tipo Th1 fundamental no combate à micobactéria, o linfócito T CD4 tem um importante papel na reação granulomatosa presente na infecção pelo *M. tuberculosis*, assim como através do reconhecimento das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MCH) de classe II pelas células apresentadoras de antígenos como macrófagos e células dendríticas. Como a infecção pelo HIV afeta primariamente os componentes da resposta imune mediada por células, conseqüente depleção de células CD4, a interação entre o *M. tuberculosis* e o HIV é sinérgica e importante para a progressão de ambas as doenças (FERRAZ et al., 2006; SHARMA; MOHAN; KADHIRAVAN, 2005).

A replicação do HIV ocorre preferencialmente nas células T CD4 e nos macrófagos ativadas. Como as células T CD4 e os macrófagos são os principais componentes do granuloma, os tecidos infectados pelo *M. tuberculosis* são considerados ideais para a replicação do HIV, causando um decréscimo na função de contenção do granuloma e, conseqüentemente, um aumento no crescimento bacteriano. Por outro lado, a presença do *M. tuberculosis* aumenta a produção de citocinas inflamatórias, o que leva a uma maior ativação das células T CD4 e dos macrófagos, que por sua vez induzem a maior replicação do HIV, demonstrando assim o grande efeito sinérgico dos dois agentes infecciosos (DIEDRICH; FLYNN, 2011).

Complicações pulmonares são importantes causas de morbimortalidade durante o desenvolvimento da doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), principalmente pelo fato dos pulmões serem expostos, tanto a agentes que se espalham pelo ar quanto por via hematogênica, através de uma grande área formada pelos alvéolos (RICH, 1998). À medida que ocorre a progressão da infecção pelo HIV, com níveis ainda menores de CD4 e da produção de interferon gama, observa-se uma maior frequência de formas graves da tuberculose, como as formas extrapulmonares, mais comuns em PVHIV.

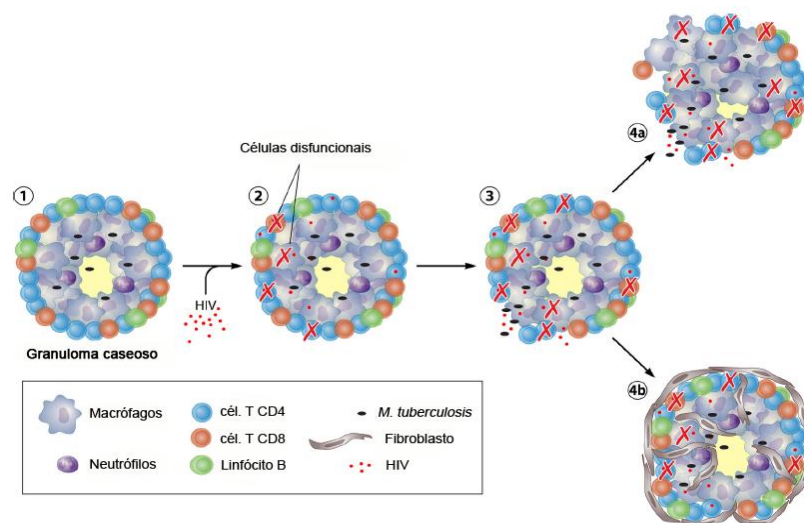
As evidências clínico-epidemiológicas de como o HIV aumenta o risco de adoecimento por tuberculose são bem estabelecidas (SHARMA; MOHAN; KADHIRAVAN, 2005) e alguns estudos experimentais têm levantado hipóteses sobre os mecanismos patogênicos tanto do acréscimo de risco para tuberculose em pessoas com HIV quanto da ação do *M. tuberculosis* exacerbando a infecção pelo HIV. Esta interação imunológica das duas infecções é demonstrada no Quadro 1 através de um resumo das hipóteses encontradas nas pesquisas básicas (DIEDRICH; FLYNN, 2011).

**Quadro 1** - Resumo das evidências sobre o aumento de risco de tuberculose causado pelo HIV.

Hipóteses de acordo com evidências de estudos experimentais
- A replicação do HIV é aumentada nos locais de infecção do <i>M. tuberculosis</i> , levando a um aumento da patologia
- O HIV induz doença primária ou reativação da tuberculose por eliminação das células T CD4 dentro dos granulomas
- Os macrófagos coinfectados têm ação menos efetiva sobre o <i>M. tuberculosis</i> do que os que são infectados apenas pelo bacilo
- O HIV induz mudanças funcionais nas células T CD4 específicas para o <i>M. tuberculosis</i> , que diminuem sua habilidade em conter o bacilo

Fonte: Adaptado de Diedrich (2011).

A infecção pelo HIV está também implicada como importante fator de risco para uma nova infecção pelo *M. tuberculosis*, com rápida progressão para doença. O mecanismo pelo qual a replicação do HIV influencia na reativação de uma TB latente prévia é diferente do mecanismo na infecção recente, porém com efeitos comuns. Na infecção recente pelo *M. tuberculosis* o HIV impede a formação funcional do granuloma de contenção da infecção bacteriana, o que acarreta na rápida progressão da doença pela infecção recém-adquirida. No granuloma caseoso já formado, o HIV age nas células T CD4 e macrófagos matando essas células e desestruturando o granuloma, liberando assim as bactérias para disseminação. Em alguns casos, mesmo com a disfunção de algumas células T CD4 e macrófagos pela ação do vírus, o granuloma fibrótico (com fibroblastos contendo externamente o granuloma) pode deter temporariamente a infecção, prevenindo a reativação da TB latente (Figura 1) (CHEN, 2004; DIEDRICH; FLYNN, 2011).

**Figura 1** – Mecanismo proposto para a reativação da TB latente induzida pelo HIV.

Nota: 1) granuloma caseoso em indivíduo normal. 2) ação do HIV nas células T CD4 e macrófagos. 3) ruptura do granuloma funcional pela depleção de células T CD4 e macrófagos. 4a) Granuloma rompido após infecção pelo HIV induzir disseminação do *M. tuberculosis*. 4b) Granuloma fibrótico contendo temporariamente a infecção latente. Fonte: Diedrich (2011).

Tanto na reativação da infecção latente quanto na falha de contenção da infecção recente pelo *M. tuberculosis*, a ação do HIV se dá por meio da destruição das células de defesa diretamente ligadas à resposta à micobactéria, sendo este efeito sinérgico e de grande prejuízo para o paciente.

## **2.4 Revisão sistemática da literatura sobre os fatores de risco para TB em pessoas que vivem com o HIV**

### 2.4.1 Introdução

A tuberculose é a infecção oportunista mais comum na Aids em todo o mundo, sendo um dos mais importantes fatores tanto para morbidade quanto para mortalidade nas pessoas vivendo com HIV em países menos desenvolvidos. Em 2008, dos 9,4 milhões de casos incidentes de tuberculose no mundo, estimou-se que 1,4 milhões ocorreram em pessoas vivendo com HIV (FUNDO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A INFÂNCIA, 2010). No ano de 2009 a estimativa de mortes por tuberculose em PVHIV foi de 380.000. Ao menos uma em cada quatro mortes nesta população pode ser atribuída à tuberculose, com a maioria destes óbitos ocorrendo em países de recursos limitados (PROGRAMA CONJUNTO DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE HIV/AIDS, 2010; OMS, 2010).

Por outro lado, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um importante fator de risco para o desenvolvimento da tuberculose, de forma que a pandemia do HIV aumenta a prevalência global da tuberculose, mas esse impacto é maior em áreas pobres do mundo como a África, Ásia e alguns países da América Latina. A interação dessas duas infecções causa um aceleração tanto na evolução da Aids, através do aumento da carga viral pela ação *M. tuberculosis*, quanto no desenvolvimento da tuberculose doença a partir da infecção, uma vez que o HIV é conhecido como um importante fator de risco para a reativação da TB latente (TOLEDO; GRECO; ANTUNES, 2000). Mesmo assim, a busca das pessoas mais suscetíveis ao desenvolvimento da tuberculose ainda é pequena dentre os infectados pelo HIV. Apenas 79.405 (0,2%) das pessoas registradas com HIV receberam tratamento preventivo com isoniazida em 2009 (PROGRAMA CONJUNTO DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE HIV/AIDS, 2010), tratamento este que pode reduzir bastante o risco de desenvolver a tuberculose.

A melhora da resposta imune após a era da terapia antirretroviral altamente potente (Highly Active Antiretroviral Therapy - HAART) tem sido fundamental para o aumento da



sobrevida destes pacientes, e a diminuição de risco de infecções por patógenos. É bastante reportado que o uso do HAART reduz a incidência de tuberculose em 70-90%, porém a TB ainda incide de maneira significativa durante o uso do HAART, comparando-se com população HIV negativa (LAWN et al., 2006), o que aponta para a importância da pesquisa de outros fatores de risco.

A alta morbidade e mortalidade da tuberculose em pessoas que vivem com HIV faz com que a detecção, o tratamento e a prevenção da TB sejam prioridade, especialmente em países com alta incidência e prevalência de ambas as infecções (OMS, 2009). Porém, as estratégias existentes de busca de casos de TB e aplicação do tratamento diretamente observado nos casos identificados não têm abrangência suficiente em países em desenvolvimento, que são os que detêm as mais altas taxas de HIV (LAWN; BADRI; WOOD, 2005).

A literatura demonstra diversos fatores de risco como associados à tuberculose em pessoas vivendo com HIV. Geralmente são fatores demográficos, socioeconômicos e clínico-laboratoriais, dos quais se destacam: sexo masculino, adulto jovem, baixa escolaridade (CARVALHO et al., 2006; MUNIZ et al., 2006), alcoolismo, desnutrição (BOFFO et al., 2004), baixa contagem de células CD4, presença de sintomas relacionados à Aids e história passada de pneumonia (DE LANNOY et al., 2008; TOLEDO; GRECO; ANTUNES, 2000). Porém, o caráter retrospectivo da maioria dos estudos impossibilita a análise de fatores de risco para casos incidentes de tuberculose em pessoas infectadas pelo HIV, sendo importante avaliar os estudos analíticos prospectivos.

Por ser uma questão de saúde pública emergente, o HIV relacionado com a TB demanda urgência com maior efetividade das ações coordenadas entre os programas de controle, visando à melhora do diagnóstico e tratamento, assim como da prevenção. É importante conhecer quais são os fatores de risco para a tuberculose nas pessoas que vivem com HIV para um melhor direcionamento das políticas de saúde. Devido à ausência de revisão sistemática publicada na literatura sobre o modelo de risco para tuberculose na população HIV positiva, e sabendo-se que principalmente o perfil clínico-laboratorial destes indivíduos é diferente da população geral, justifica-se a necessidade da presente revisão.

#### 2.4.2 Metodologia

Realizou-se uma revisão sistemática de artigos científicos publicados reportando os fatores de risco associados à tuberculose em pessoas vivendo com HIV através de pesquisa

em base de dados de periódicos. Foram incluídos estudos analíticos prospectivos publicados entre 1996 e 2010, em inglês, espanhol ou português, que investigaram fatores de risco para a tuberculose em PVHIV. Estudos não publicados, resumos de eventos científicos, dissertações e teses não foram incluídos.

A população de estudo, definições do desfecho e critérios de elegibilidade foram definidos previamente através do desenho de um protocolo para a revisão sistemática. Foram incluídos estudos cujos participantes eram infectados pelo HIV (pelo menos 13 anos de idade) que não tinham tuberculose ativa no início do acompanhamento. Os participantes poderiam ser homens e mulheres de qualquer local do mundo.

Foram excluídos os estudos em populações específicas, por não serem representativas da comunidade em geral. Foi também definido que o uso de terapia antirretroviral combinada deveria ser um dos fatores estudados ou que toda a população de estudo estivesse em uso do TARV.

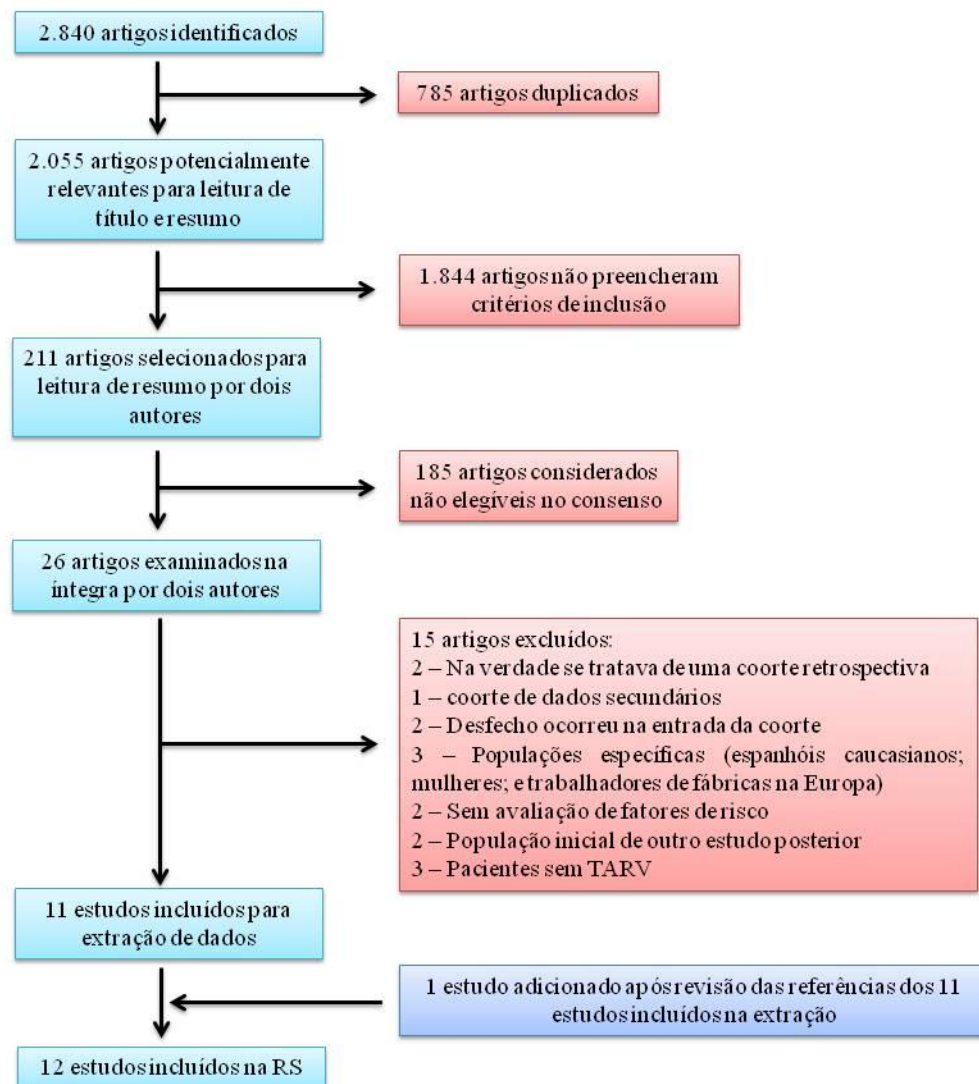
Realizaram-se buscas de artigos publicados de 01 de janeiro de 1996 a 31 de julho de 2010 no MEDLINE, Web of Science, Scopus, LILACS, SciELO e Embase. Foram usados os descritores internacionais (Medical Subjects Heading - MeSH) “tuberculosis” and “HIV” and “risk factors”. Termos equivalentes foram utilizados para os outros idiomas. Na base de dados Embase foi realizada uma pesquisa adicional utilizando os *Emtree Terms* 'tuberculosis' and 'human immunodeficiency virus' and 'risk factor'. O ano de 1996 foi escolhido como limite devido à introdução do HAART no Brasil.

Após combinar os resultados de todas as buscas excluindo as referências repetidas (785 duplicatas encontradas através do programa Endnote e posterior por revisão manual), títulos e/ou resumos de 2.055 artigos foram inicialmente identificados. Neste ponto, a partir de leitura do título e, quando necessário, do resumo, foram excluídos os estudos em populações HIV negativas ou que não estudassem a tuberculose.

Resumos de 211 artigos foram identificados e lidos independentemente por dois autores (JDLB e MFPMA) para eleger os artigos que iriam para leitura detalhada. Nesta etapa foram excluídos estudos que não eram analíticos ou que não tinham a tuberculose como desfecho. Após decisão por consenso, 26 artigos foram obtidos para leitura detalhada. A leitura na íntegra dos 26 estudos (BADRI; WILSON; WOOD, 2002; BRINKHOF et al., 2007; BROWN et al., 2006; DE LANNOY et al., 2008; DEMBELE et al., 2010; ELLIOTT et al., 2003; ELZI et al., 2007; GIRARDI et al., 2005; GODOY; CASTILLA; RULLAN, 1998; GOLUB et al., 2009; GRANT, 2009; JONES et al., 2000; LAWN; BADRI; WOOD, 2005; LAWN et al., 2006; LAWN et al., 2009; LE MINOR et al., 2008; MARKOWITZ et al., 1997;

MORENO et al., 2008; PULIDO et al., 2010; RAJASEKARAN et al., 2009; SEYLER et al., 2005; SWAMINATHAN et al., 2000; VENKATESH et al., 2005; WOOD; MAARTENS; LOMBARD, 2000; WOLDAY et al., 2003; ZHOU et al., 2009) resultou na seleção por consenso de 11 artigos para extração de dados. Foram ainda incluídas para leitura as referências listadas nos 11 estudos selecionados para a extração, o que produziu mais um artigo selecionado (JERENE; NAESS; LINDTJORN, 2006), resultando no total de 12 artigos (Figura 2).

**Figura 2** – Diagrama de fluxo do processo de seleção dos estudos na revisão sistemática



Fonte: elaborada pela autora.

#### 2.4.2.1 *Extração de dados e análise*

Dados dos 12 artigos selecionados foram extraídos numa planilha do Excel (Microsoft Office) padronizada, especialmente elaborada para a revisão sistemática. As informações a seguir foram extraídas pelos mesmos dois autores de forma independente: local de estudo, dados demográficos dos participantes, detalhes das exposições estudadas, medidas de incidência, informações sobre o seguimento, resultados das análises multivariadas, e desfechos. Os estudos foram avaliados quanto à qualidade utilizando o “Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale” para estudos de coorte (WELLS et al.). As diferenças entre os dois revisores em relação à extração de dados e qualidade dos estudos foram resolvidas por discussão e releitura dos estudos selecionados.

Embora os autores pretendessem construir medidas sumarizadas das principais medidas de risco associadas ao desfecho, isso não foi possível devido à diversidade de metodologia e maneira como os fatores de risco foram definidos ou categorizados.

#### 2.4.3 Resultados

##### 2.4.3.1 *Descrição e qualidade dos estudos*

Os 12 estudos selecionados para extração (onze da busca em bases de dados e um da revisão das referências listadas nos mesmos) foram desenvolvidos nos seguintes países/regiões: África do Sul (4 estudos), Suíça (1), Etiópia (1), Reino Unido (1), Estados Unidos da América (1), Espanha (1), Costa do Marfim (1), Região da Ásia e Pacífico (1), Europa e América do Norte (1). Esses estudos identificaram como principais fatores de risco o não uso do HAART, menor tempo de uso do HAART, baixa contagem de células CD4, modo de transmissão do HIV por uso de drogas injetáveis, história prévia de tuberculose e estágios 3 ou 4 da Aids segundo classificação da OMS. A tabela 1 apresenta as principais características dos estudos selecionados. As tabelas 2 e 3 apresentam as medidas de risco encontradas em cada estudo, sendo que a tabela 3 apresenta apenas os resultados dos artigos com pacientes em uso de algum tratamento antirretroviral.

**Tabela 1** - Características dos artigos incluídos na revisão sistemática de estudos observacionais dos fatores de risco para a tuberculose em pacientes HIV positivos, publicados entre 1996 e 2010.

Artigo	Local/Ano	Desfecho	Métodos			
			Desenho/população	Ano de início e duração da coorte	Amostra	Faixa etária (anos)
Bradi et al.	África do Sul / 2002	Tuberculose (definitiva ou provável)	Coorte prospectiva/ geral e apenas em uso de HAART	1992/ 8 anos na coorte sem HAART; e 1995/ 6 anos na coorte HAART	1034	≥16
Elzi et al.	Suíça / 2007	Tuberculose Incidente e prevalente	Coorte prospectiva/ geral	1996/ 10 anos	6160	Média 36 (30-43)
Girardi et al.	Europa e América do Norte / 2005	Tuberculose	Coorte prospectiva/ apenas em uso de HAART	1996/ 10 anos	17142	≥16 (média de 36)
Golub et al.	África do Sul / 2009	Tuberculose	Coorte prospectiva/ geral	2003/ 4,6 anos	2778	> 18
Grant et al.	Reino Unido 2009	Tuberculose	Coorte retrospectiva e prospectiva/ cARV	1996/ 10,5 anos	22833	≥16
Jones et al.	Estados Unidos / 2000	Tuberculose (definitiva ou provável)	Coorte observacional/ general	1996/ 2,5 anos	14457	≥13
Lawn et al.	África do Sul / 2005	Tuberculose (definitiva ou provável)	Coorte prospectiva/ apenas em uso de HAART	1996/ 10 anos	346	28-40
Lawn et al.	África do Sul / 2009	TB incidente definida como o primeiro episódio de TB diagnosticado durante o ART	Coorte observacional baseada em comunidade	2002/ 3,6 anos	1480	≥15 (media de 34)
Moreno et al.	Espanha 2008	Tuberculose (definitiva ou provável)	Coorte Multicêntrica, / HAART versus não-HAART	1997/ 6,5 anos	4268	>18
Seyler et al.	Costa do Marfim / 2005	TB pulmonar e TB extrapulmonar (definitiva ou presuntiva)	Coorte prospectiva/ apenas em uso de HAART	1996/ 7,4 anos	129	26 - 37
Zhou et al.	Região da Ásia pacífica 2009	Tuberculose (definitiva, provável ou possível)	Coorte prospectiva/ geral	2003/ 3,7 anos	3279	(18-90)
Jerene et al.*	Etiópia / 2006	Óbito e Tuberculose	Coorte prospectiva/ geral	2003/ 8 meses para a coorte pré-HAART e 2 anos para a coorte HAART	365	≥15

Nota: \* artigo acrescentado após leitura das referências dos 11 artigos selecionados.

Fonte: elaborado pela autora

**Tabela 2** – Taxa de incidência e fatores de risco para a tuberculose em pacientes HIV positivos, com e sem uso de TARV, nos artigos selecionados para revisão sistemática publicados entre 1996 e 2010.

Artigo	Densidade de Incidência TB/100 pessoa/ano (IC 95%)	Medida de risco	Modelo final	RR/HR	IC 95%	P valor			
<b>Bradi et al.</b>	7,4 (2,4 na coorte com HAART e 9,7 na coorte sem HAART)	<i>Rate ratio</i>	Uso de HAART	0,19	0,09–0,38	<0,0001			
			Contagem de cél. CD4 ( $\log_{10}$ <i>baseline</i> )	0,67	0,47–0,99	0,03			
			Estágio WHO (3 ou 4)	4,28	2,64–6,95	<0,0001			
			Baixo status socioeconômico*	1,56	1,01–2,50	<0,0001			
<b>Elzi et al.</b>	0,22 (0,17-0,29)	HR	TST negativo	1					
			Sem TST	9,9	4,8–20,3	<0,001			
			TST positivo	25	10,8–57,4	<0,001			
			Origem de região de baixo risco	1					
			Origem da África sub-Saara	5,8	2,7–12,5	<0,001			
			Origem de região de médio risco	3,6	1,5–8,6	0,003			
			Contagem <i>baseline</i> CD4 por aumento 100cell/ $\mu$ l	0,76	0,65–0,89	0,001			
			Contagem <i>baseline</i> de carga viral (por $\log_{10}$ )	1,33	1,08–1,7	0,007			
			Iniciar uso triplo de ART	0,44	0,24–0,81	0,008			
			<b>Golub et al.</b>	6,2 (5,5-7,0)	HR	Localização rural da clínica	1,36	1,02–1,81	
						Idade <i>baseline</i> 17-29 anos	1		
Idade <i>baseline</i> >39 anos	1,59	1,12–2,26							
CD4 <i>baseline</i> <100 células	1								
CD4 <i>baseline</i> 100-199 células	0,68	0,48–0,96							
CD4 <i>baseline</i> 200-349 células	0,40	0,27–0,57							
CD4 <i>baseline</i> >349 células	0,35	0,24–0,50							
Sem história de isoniazida ou HAART	1								
História de HAART	0,36	0,25–0,51							
História de isoniazida e HAART	0,11	0,02–0,78							
<b>Jones et al.</b>	0,5 (0,39-0,61)	<i>Risk ratio</i>	Homem que faz sexo com homem	1					
			Usuários de drogas injetáveis	2,0	1,1–3,8				
			Contato heterossexual	2,3	1,1–5,1				
			Contagem de CD4 $\geq$ 250	1					
			Contagem de CD4 0-99	5,9	2,8–12,6				
			Sem contagem de CD4	2,7	1,3–5,7				
			Tem Aids	2,2	1,4–3,6				
			Nascer nos EUA	1					
<b>Moreno et al.</b>	1,34 (1,18-1,54) e 0,50 (0,31 – 0,80) na coorte de pacientes em uso de HAART	<i>Relative rate</i>	Nascer em outro país	2,4	1,1–5,1				
			Homens homossexuais	1		<0,001			
			Homens com drogas injetáveis	2,01	1,28–3,16				
			Período do calendário 1997-1998	1		0,01			
			Período do calendário 2001-2003	0,74	0,55–1,00				
			CD4 na entrada da coorte <200	1		<0,001			
			CD4 na entrada da coorte 200-350	0,36	0,28–0,46				
			CD4 na entrada da coorte >350	0,18	0,15–0,21				
			CD4 na entrada da coorte desconhecido	0,23	0,13–0,41				
			HIV-1 RNA na entrada <4	1		<0,001			
			HIV-1 RNA na entrada 4-5	1,94	1,18–3,18				
HIV-1 RNA na entrada >5	3,38	1,88–6,10							
HIV-1 RNA na entrada desconhecido	2,35	1,19–4,65							
<b>Zhou et al.</b>	1,98 (1,67–2,34)	HR	HAART durante o seguimento	0,26	0,16–0,40	<0,001			
			$\leq$ 30 anos de idade	1					
			> 40 anos de idade	0,47	0,28–0,79	0,005			
			Contagem de CD4 tempo-dependente						
			$\leq$ 50	1					
			101 – 200	0,41	0,24–0,69	0,001			
			201 – 300	0,21	0,12–0,37	<0,001			
			> 300	0,08	0,05–0,14	<0,001			
			Sem tratamento antirretroviral	1					
			Tratado 0-90 dias	2,52	1,31–4,84	0,006			
Tratado 181-360 dias	0,24	0,09–0,62	0,003						
Tratado > 360 dias	0,40	0,26–0,61	<0,001						
<b>Jerene et al.</b>	3,7 na coorte HAART e 11,1 na pré-HAART	HR	País com baixa/intermediária carga de TB	0,28	0,17–0,45	<0,001			
			HAART	0,11	0,03–0,48	0,003			
			Febre	5,28	1,67–16,6	0,005			

Nota: \* calculado através do Cape Metropolitan Council suburbs composite index. Fonte: elaborado pela autora.

**Tabela 3** - Taxa de incidência e fatores de risco para a tuberculose em pacientes HIV positivos, todos em uso de TARV, nos artigos selecionados para revisão sistemática publicados entre 1996 e 2010.

Artigo	Densidade de Incidência 100 pes/ano (IC 95%)	Medida de risco	Variáveis associadas na análise multivariada	RR/HR	IC 95%	P valor
<b>Girardi et al.</b>	0,47(0,39-0,54)	<i>Relative rate</i>	<u>Para início de HAART até 3 anos</u>			
			Duração do HAART por ano	0,45	0,36–0,56	0,001
			Homem que faz sexo com homem	1		0,001
			Usuários de drogas injetáveis	2,46	1,51–4,01	
			Heterossexuais	2,42	1,64–3,59	
			Início do HAART 2001 ou depois	1		0,002
			Início do HAART ≤ 1997	0,51	0,31–0,84	
			Início do HAART 1998	0,54	0,32–0,90	
			CD4 por log <sub>2</sub> cél/μl no início do HAART	0,87	0,84–0,91	0,001
			<u>De 6 meses do início de HAART até 3 anos</u>			
			Duração do HAART por ano	0,59	0,39–0,89	0,009
			Homem que faz sexo com homem	1		0,006
			Usuários de drogas injetáveis	2,98	1,37–6,45	
			Heterossexuais	2,69	1,41–5,12	
			Início do HAART 2001 ou depois	1		0,003
			Início do HAART ≤ 1997	0,24	0,11–0,56	
			Início do HAART 1998	0,36	0,16–0,80	
CD4 por log <sub>2</sub> cel/μl no início do HAART	0,89	0,83–0,96	0,009			
Carga viral aos 6 meses de HAART > 400	2,21	1,33–3,67	0,003			
<b>Grant et al.</b>	0,33 (0,29-0,36)	<i>Rate ratio</i>	Branco	1		<0,0001
			Negro Africano	2,93	1,89–4,54	
			Outra Etnia	1,78	1,14–2,78	
			CD4 mais recente ≥ 500 céls/μl	1		<0,0001
			CD4 mais recente 350-499 céls/μl	1,84	1,09–3,12	
			CD4 mais recente 200-349 céls/μl	1,77	1,06–2,96	
			CD4 mais recente 50-199 céls/μl	3,40	2,05–5,65	
			CD4 mais recente < 50 céls/μl	10,65	6,11–18,6	
			Tempo desde início do cART ≤ 2 anos	1		<0,0001
			2,1 – 4 anos	0,49	0,34–0,69	
			> 4 anos	0,48	0,33–0,71	
			Mais recente cópia viral <50 (comparado com ≥50)	0,70	0,52–0,94	0,02
			Ano calendário 1996 - 1998	1		0,0004
Ano calendário 2002 – 2006	2,20	1,31–3,69				
<b>Lawn et al. 2005</b>	2,44 (1,61-3,54)	<i>HAART/Rate ratio</i>	Idade < 33 anos (comprador com ≥33 anos)	2,86	1,29–6,34	0,01
			CD4 < 100 (comparado com ≥ 100)	2,38	1,01–5,60	0,04
			Estágio clínico WHO (3 ou 4)	3,60	1,32–9,82	0,01
<b>Lawn et al. 2009</b>	7,3 (6,3-8,3)	<i>ART (excluindo os 4 primeiros meses)/IRR</i>	1º ano de coorte	1		
			3º ano de coorte	0,63	0,41–0,96	0,030
			4º ano de coorte	0,44	0,20–0,97	0,042
			<i>Updated</i> CD4 (cél/μl) >500	1		
			401 – 500	3,59	1,17–11,0	0,025
			301 – 400	3,78	1,30–11,0	0,015
			201 – 300	4,13	1,45–11,8	0,008
101 – 200	5,42	1,79–16,5	0,003			
0 - 100	9,21	2,69–31,5	<0,001			
<b>Moreno et al.*</b>	1,34 (1,18-1,54) e 0,50 (0,31 – 0,80) na coorte com HAART	<i>Relative rate</i>	Homens homossexuais	1		<0,001
			Mulheres com contato heterossexual	0,40	0,18–0,91	
			Período do calendário 1997-1998	1		0,03
			Período do calendário 2001-2003	0,66	0,26–1,67	
			CD4 na entrada da coorte <200	1		<0,001
			CD4 na entrada da coorte 200-350	0,27	0,09–0,79	
			CD4 na entrada da coorte >350	0,17	0,04–0,62	
			CD4 na entrada da coorte desconhecido	0,64	0,06–6,79	
			HIV-1 RNA na entrada <4	1		<0,001
			HIV-1 RNA na entrada 4-5	0,79	0,07 – 9,09	
HIV-1 RNA na entrada >5	3,23	0,69 – 15,26				
<b>Seyler et al.</b>	4,8 (2,5–8,3)	<i>HAART/HR</i>	História de tuberculose	4,64	1,29 – 16,62	0,02

Nota: \* duas coortes distintas, sendo uma em população exclusivamente em uso de antirretroviral. Fonte: elaborado pela autora.

A tabela 4 apresenta a pontuação recebida por cada estudo da na escala para estudos de coorte “Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale”. Todos os estudos receberam pelo menos oito pontos de um máximo de nove.

**Tabela 4** - Escala Newcastle Ottawa (NOS) de Avaliação de Qualidade de Estudos de coorte.

Estudo	Seleção				Comparabilidade		Desfecho		
	1	2	3	4	1	2	1	2	3
Bradi et al.	*	*	*	*	*	-	*	*	*
Elzi et al.	*	*	*	*	*	-	*	*	*
Girardi et al.	*	*	*	*	*	-	*	*	*
Golub et al.	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Grant et al.	*	*	*	*	*	-	*	*	*
Jones et al.	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Lawn et al. 2005	*	*	*	*	*	-	*	*	*
Lawn et al. 2009	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Moreno et al.	*	*	*	*	*	-	*	*	*
Seyler et al.	*	*	*	*	*	-	*	*	*
Zhou et al.	*	*	*	*	*	-	*	*	*
Jerene et al.	*	*	*	*	*	-	*	*	*

Fonte: elaborado pela autora.

O quadro 2 apresenta um resumo dos principais fatores de risco encontrados nos estudos incluídos na revisão sistemática e a frequência de estudos com a qual o fator aparece na análise multivariada final.

**Quadro 2** - Síntese dos principais fatores de risco para tuberculose em pessoas vivendo com HIV encontrados nos estudos incluídos na revisão sistemática

Principais fatores de risco para tuberculose em pessoas que vivem com HIV	
Fatores identificados na multivariada	Nº de estudos (%)
Baixa contagem de células T CD4	11 (91,9)
Não uso do HAART (07 estudos com HAART como fator de exposição)	05 (71,4)
Maior contagem de carga viral	04 (33,3)
Modo de transmissão do HIV por uso de drogas injetáveis	03 (25,0)
Menor tempo de uso do HAART	03 (25,0)
Estágios 3 ou 4 da Aids de acordo com a OMS	02 (16,6)
Origem Africana	02 (16,6)
História prévia de tuberculose	01 (8,3)
Sem história de uso de Isoniazida e HAART	01 (8,3)
Teste tuberculínico positivo	01 (8,3)
Baixo <i>status</i> socioeconômico	01 (8,3)
Febre	01 (8,3)
Idade (> 39 anos em um estudo e ≤ 30 anos em outro estudo)	01 (8,3)

Fonte: elaborado pela autora.



#### 2.4.3.2 Incidência de tuberculose

Para a população vivendo com o HIV, com ou sem uso de TARV, a taxa de incidência de tuberculose variou de 0,22 a 7,4 por 100 pessoa/ano. Se considerarmos apenas os estudos de regiões/países em desenvolvimento, as taxas foram de 1,98 por 100 pessoa/ano (estudo na região da Ásia pacífica) (ZHOU et al., 2009), e de 6,2 e 7,4 por pessoa/ano, ambos na África do Sul (BADRI; WILSON; WOOD, 2002; GOLUB et al., 2009).

Considerando a população vivendo com HIV e em uso de tratamento antirretroviral, as taxas de incidência de tuberculose variaram de 0,33 a 7,3 por pessoa/ano. Novamente, as taxas mais baixas foram encontradas em países da Europa e América do Norte (0,33 no Reino Unido, 0,47 na Europa e América do Norte e 0,5 na Espanha) (GIRARDI et al., 2005; MORENO et al., 2008; GRANT, 2009). As taxas relativas a países Africanos variaram entre 2,4 e 7,3 por 100 pessoa/ano (BADRI; WILSON; WOOD, 2002; JERENE; NAESS; LINDTJORN, 2006; LAWN; BADRI; WOOD, 2005; LAWN et al., 2009; SEYLER et al., 2005).

#### 2.4.3.3 Contagem de linfócitos CD4

Todos os estudos selecionados, exceto o de Jerene et al. (JERENE; NAESS; LINDTJORN, 2006), avaliaram a contagem de linfócitos T CD4 como um dos fatores preditivos para a tuberculose em pessoas infectadas pelo HIV. Destes, a maioria (10/11) encontrou associação entre a contagem de CD4 e a incidência da tuberculose. Em todos os casos, a maior contagem de CD4 trazia um efeito protetor. Três estudos (BADRI; WILSON; WOOD, 2002; ELZI et al., 2007; GIRARDI et al., 2005) avaliaram o CD4 como variável contínua e encontraram grande efeito protetor. Um desses estudos acompanhou 17.142 pacientes exclusivamente em uso de HAART em coortes da América do Norte e Europa (GIRARDI et al., 2005). Os demais estudos categorizaram a contagem de células CD4 em estratos diversos, sendo sempre o estrato de maior contagem a categoria de referência e os demais estratos, risco.

#### 2.4.3.4 Estudos com o TARV como fator de risco

Ao todo, sete estudos (BADRI; WILSON; WOOD, 2002; ELZI et al., 2007; GOLUB et al., 2009; JERENE; NAESS; LINDTJORN, 2006; JONES et al., 2000; MORENO et al.,

2008; ZHOU et al., 2009) avaliaram os fatores de risco para a tuberculose em pessoas que vivem com HIV com ou sem uso de tratamento antirretroviral. Um deles (MORENO et al., 2008), um estudo multicêntrico de base hospitalar desenvolvido na Espanha, avaliou duas coortes, comparando-as: uma sem uso de tratamento antirretroviral na entrada do estudo, avaliando a implementação do tratamento durante o seguimento (3.196 pacientes); e outra com tratamento antirretroviral na entrada da coorte (1072 pacientes). Este estudo, portanto, foi analisado tanto como avaliando o uso tratamento antirretroviral como exposição quanto como fatores de risco para TB em população exclusivamente em uso de tratamento antirretroviral.

Em quatro estudos (BADRI; WILSON; WOOD, 2002; GOLUB et al., 2009; JERENE; NAEISS; LINDTJORN, 2006; JONES et al., 2000) o uso do HAART esteve associado a uma menor incidência de tuberculose, com medidas de associação que variaram de 0,11 a 0,36. O estudo de Elzi e colaboradores (ELZI et al., 2007), feito em cinco hospitais universitários e dois grandes hospitais distritais da Suíça, avaliou o efeito protetor de iniciar a terapia antirretroviral com pelo menos três drogas e analisou a cART como variável tempo-dependente, encontrando redução de mais da metade do risco para tuberculose. O estudo de Zhou e colaboradores (ZHOU et al., 2009), que seguiu coortes observacionais em 17 locais da região da Ásia pacífica, categorizou o antirretroviral por tempo de uso, usando como categoria de referência, o não tratamento. O estrato de 0-90 dias de uso mostrou risco para o desenvolvimento da tuberculose (HR=2,52), enquanto que os estratos com tempo de uso de antirretroviral acima de 180 dias apresentaram efeito protetor, com tendência de aumento da proteção de acordo com o maior tempo de terapia, chegando à redução de risco em mais da metade com o tratamento superior a 360 dias (HR=0,40).

#### *2.4.3.5 Estudos somente com indivíduos em uso de TARV*

Seis estudos (GIRARDI et al., 2005; GRANT, 2009; LAWN; BADRI; WOOD, 2005; SEYLER et al., 2005; LAWN et al., 2009; MORENO et al., 2008) avaliaram coortes de pacientes em uso de terapia antirretroviral. Em cinco deles, a contagem de células CD4 esteve associada com a tuberculose, sendo a menor contagem responsável pelo maior risco para TB. Em um dos estudos (LAWN et al., 2009), a análise multivariada, excluindo os quatro primeiros meses de tratamento, apresentou os estratos de contagem de células CD4 abaixo de 500 cél/mm<sup>3</sup> como risco para o desenvolvimento de tuberculose. A contagem de linfócitos T CD4 no início do seguimento não esteve associada de forma estatisticamente significativa ao desenvolvimento de tuberculose neste estudo.

O maior tempo de terapia antirretroviral foi importante como fator de proteção para a tuberculose em dois estudos (GIRARDI et al., 2005; GRANT, 2009). Outros fatores associados com a incidência da tuberculose em pessoas em uso de terapia antirretroviral foram: usuários de drogas injetáveis (GIRARDI et al., 2005); negros africanos e carga viral mais recente < 50 cópias (GRANT, 2009); estágio clínico WHO 3 ou 4 e idade inferior a 33 anos (LAWN; BADRI; WOOD, 2005); e ter tido tuberculose anteriormente (SEYLER et al., 2005). Dois estudos (GIRARDI et al., 2005; MORENO et al., 2008) optaram por utilizar a história prévia de tuberculose como critério de exclusão.

#### 2.4.3.6 Outros fatores de risco

Grupos de risco de transmissão de HIV incluindo usuários de drogas injetáveis foram avaliados em cinco estudos (GIRARDI et al., 2005; ELZI et al., 2007; JONES et al., 2000; MORENO et al., 2008; ZHOU et al., 2009). Nos estudos de Girardi, Jones e Moreno, o grupo de usuários de drogas injetáveis foi considerado risco, quando comparados com homens que fazem sexo com homens.

Cinco artigos (BADRI; WILSON; WOOD, 2002; JERENE; NAESS; LINDTJORN, 2006; LAWN; BADRI; WOOD, 2005; LAWN et al., 2009; SEYLER et al., 2005) avaliaram o sistema de estágio clínico classificado pelo WHO em 1, 2, 3 e 4. Os estágios 3 e 4, comparados com 1 e 2, estiveram associados ao risco de tuberculose em dois desses estudos (BADRI; WILSON; WOOD, 2002; LAWN; BADRI; WOOD, 2005). Em relação à idade, a faixa etária menor de 33 anos foi fator de risco para tuberculose (LAWN; BADRI; WOOD, 2005) e a faixa de 41 anos ou mais foi fator de proteção (ZHOU et al., 2009).

#### 2.4.4 Discussão

Os estudos que compuseram a presente revisão sistemática identificaram como principais fatores de risco para tuberculose o não uso do HAART, baixa contagem de células CD4, modo de transmissão do HIV por uso de drogas injetáveis, história prévia de tuberculose e estágios clínicos 3 ou 4 da Aids, segundo classificação da OMS. O maior tempo de uso do HAART esteve associado como fator de proteção para tuberculose.

Embora, nesta revisão, não tenha sido possível sumarizar os resultados encontrados com o uso da metanálise, a revisão narrativa de revisões de estudos observacionais é importante para delimitar o conhecimento disponível e incentivar novos estudos à luz dos

conhecimentos já produzidos (FUCHS; PAIM, 2010). O fato de a estratégia de busca ter sido orientada para fatores de risco de forma mais abrangente, sem focar uma única exposição, pode subestimar os achados, uma vez que estudos particulares geralmente utilizam mensurações mais específicas das exposições. O critério de inclusão dos estudos, selecionando apenas aqueles que ajustaram as medidas de associação entre exposições e o evento por meio de análise multivariada, nos permitiu mais segurança para a interpretação dos resultados encontrados.

Quanto à definição de desfecho, alguns estudos não definiram bem o critério de diagnóstico da tuberculose, embora a maioria tenha considerado diagnóstico definitivo quando possuía cultura positiva e diagnóstico presuntivo quando possuía BAAR ou histologia positiva. Apesar da não homogeneidade em relação à faixa etária, a maioria dos estudos incluiu indivíduos a partir dos 15 ou 16 anos, e apenas um artigo (JONES et al., 2000) relata população estudada a partir dos 13 anos de idade, o que garante a não inclusão da faixa etária infantil, e suas peculiaridades, nesta revisão.

A incidência da tuberculose foi consideravelmente menor nos países da América do Norte e Europa quando comparados aos países Africanos, onde foi realizada a maioria dos estudos, assim como também foi menor em populações em uso de tratamento antirretroviral. Os países africanos detêm maiores incidências de tuberculose também na população geral, e apesar do grande aumento do número de pessoas com acesso ao tratamento antirretroviral, a cobertura da terapia ainda é inferior a 50% em todo o continente (MARIZ et al., 2011). O uso de tratamento antirretroviral está diretamente relacionado à melhora imunológica, o que protege os indivíduos da aquisição de doenças oportunistas, entre elas a tuberculose.

Uma observação importante a respeito dos estudos encontrados é a escassez da análise de fatores socioeconômicos. Apenas três estudos (BADRI; WILSON; WOOD, 2002; LAWN; BADRI; WOOD, 2005; SEYLER et al., 2005) incluíram variáveis baseadas em renda, situação de emprego e escolaridade. A pobreza aumenta a vulnerabilidade tanto à tuberculose quanto à infecção pelo HIV. Principalmente a tuberculose é conhecida como uma doença marginalizada, tendo uma prevalência muito maior em países com menos recursos e, mesmo nos países desenvolvidos, as maiores taxas concentram-se em áreas mais pobres (BATES et al., 2004). Medidas de baixo *status* socioeconômico, como renda familiar mensal e escolaridade, estão associadas com o risco de desenvolvimento da tuberculose (MENEZES et al., 1998) e podem ser importantes nas pessoas que vivem com HIV, também vulneráveis à pobreza. Os custos diretos e indiretos devido à doença e a perda de renda, tanto para tuberculose quanto para o HIV, são refletidos na situação socioeconômica da família dos

doentes. A infecção pelo HIV pode reduzir o tempo de trabalho e a renda do trabalhador em 67 a 83% (BATES et al., 2004) enquanto que os custos com a tuberculose podem chegar a 33% da renda do indivíduo (COSTA et al., 2005).

Apesar do uso de drogas injetáveis ter sido analisado como grupo de risco de transmissão do HIV, o uso de outras substâncias como álcool e tabaco não foi analisado. Isso é surpreendente porque existem evidências da associação do uso dessas substâncias com o desenvolvimento da tuberculose na população geral soronegativa (BOFFO et al., 2004; DAVIES et al., 2006; MIGUEZ-BURBANO et al., 2003), o que sugere a necessidade de investigação desses fatores. Devido ao estudo quase exclusivo de fatores relacionados à infecção pelo HIV, como contagem de linfócitos T CD4, uso de TARV e estágio clínico da Aids, com ausência de fatores socioeconômicos e de hábito de vida, há uma certa dificuldade em comparar os achados desta revisão sistemática com estudos de fatores de risco para tuberculose na população geral. Os estudos de fatores de risco para TB em HIV parecem ter considerado apenas os fatores relacionados ao HIV, exceto fatores biológicos como sexo e idade, como se esses fossem suficientes e não interagissem com outros relacionados às condições socioeconômicas.

Existem evidências suficientes sobre a associação entre tuberculose e a progressão do HIV, uma vez que a imunodepressão, e conseqüente resposta imune celular menos eficaz, predispõe o indivíduo à progressão da infecção latente pelo *M. tuberculosis* (BOFFO et al., 2004). Os níveis de linfócitos T CD4 são os marcadores da condição imunológica do indivíduo infectado pelo HIV e seus baixos índices estão ligados à pior condição imunológica. Por esta razão, quase a totalidade dos artigos avaliou a contagem de células CD4 como fator de risco para a tuberculose, sendo o exame indisponível em apenas um dos estudos (JERENE; NAESS; LINDTJORN, 2006). A imunodeficiência decorrente da depleção de linfócitos T CD4, fundamentais na resposta imunológica e contenção do agente etiológico da tuberculose, é sem dúvida o principal fator de risco para a reativação da TB latente ou uma nova infecção com rápida progressão para doença. A relação entre a progressão para Aids e o desenvolvimento da tuberculose doença, como resultado da depleção de linfócitos T CD4, é bem discutida tanto no âmbito epidemiológico (LANNOY et al., 2008; LAWN et al., 2009; MORENO et al., 2008) quanto no imunológico (CHEN, 2004; DIEDRICH; FLYNN, 2011). A associação entre a contagem de linfócitos CD4 mais baixa e o aparecimento da tuberculose é quase unânime, demonstrando ser importante avaliar esse fator, especialmente na associação com outros fatores de exposição. O sistema de estágio clínico classificado pelo WHO também

é um avaliador do estado imunológico das pessoas que vivem com HIV, sendo outro fator analisado nos estudos incluídos nesta revisão.

Embora a maioria dos achados desta revisão aponte para o uso do tratamento antirretroviral como fator de proteção para a tuberculose, dados interessantes referentes aos primeiros meses de terapia foram encontrados em dois estudos (LAWN et al., 2009; ZHOU et al., 2009). Nesses estudos, houve um risco maior de tuberculose no início da terapia antirretroviral, o que pode indicar uma tuberculose subclínica, ou não diagnosticada, que se desenvolve como doença sintomática após a rápida recuperação imunológica devido ao uso da terapia. Embora a síndrome da reconstituição imune seja uma forte hipótese, foi observado que os pacientes geralmente eram mais imunodeprimidos quando o tratamento antirretroviral foi iniciado, o que também pode favorecer uma reativação de infecção latente ou reinfecção, no caso de regiões endêmicas para tuberculose. De qualquer forma, o alto risco de tuberculose no início da terapia antirretroviral sugere a importância da investigação da tuberculose antes de iniciar o TARV e não apenas em indivíduos sintomáticos.

Verificamos então que os fatores clínicos e laboratoriais, especialmente relativos ao HIV, como contagem de linfócitos T CD4, presença de Aids e tratamento antirretroviral, são fatores mais proximais ao indivíduo e mais diretamente ligados à imunodepressão (e, por sua vez, ao risco para tuberculose) e que por isso podem diferir dos fatores de risco para TB encontrados na população geral.

Os achados sumarizados nesta revisão sistemática permitem concluir que os indivíduos HIV positivos em risco para desenvolvimento de tuberculose são os que apresentam contagem de linfócitos T CD4 mais baixa, os que não usam TARV, apresentam quadro clínico de Aids mais avançada (estágio clínico WHO 3 ou 4), os que tiveram a transmissão do HIV por uso de drogas injetáveis e os que apresentavam tuberculose latente.

Sendo assim, a coinfeção TB/HIV é reconhecidamente nociva, com alto risco de mortalidade nos acometidos, sendo fundamental sua prevenção, detecção precoce e tratamento. A detecção dos casos de TB latente e prevenção neste grupo tem se mostrado eficaz, assim como o reestabelecimento da imunologia do paciente, através da ampla oferta de tratamento antirretroviral e controle de adesão ao tratamento (GOLUB et al., 2009).

Na história da infecção pelo HIV, os grupos mais vulneráveis e o contexto social sempre foram bastante relevantes nas campanhas por parte dos programas de controle. Por outro lado, os programas de controle de tuberculose ainda enfatizam questões biológicas mais do que as sociais, não delimitando adequadamente os grupos vulneráveis para melhor intervenção (BATES et al., 2004). Com isso, demonstra-se a necessidade de um melhor

delineamento dos grupos de risco para tuberculose em pessoas vivendo com HIV, sendo necessários estudos prospectivos, especialmente em países da América Latina, onde esses estudos são escassos. Devem-se avaliar fatores de uma ampla variedade, abordando tanto os biológicos e relacionados à infecção pelo HIV, quanto fatores socioeconômicos, preditores clínico-laboratoriais e relacionados ao serviço de saúde, que permita uma ação mais direcionada dos programas de controle.

## **2.5 Justificativa da tese**

Tem-se observado que a incidência dos casos de TB ainda é alta para os dias de hoje e que esse fato foi agravado nos anos 1990 pelo aumento nos índices verificados, devido principalmente à ocorrência de coinfeção TB e HIV, o que fez com que a TB voltasse a ocupar posição de destaque como problema de saúde pública (CARVALHO et al., 2006). Apesar de, nos últimos dez anos, o Brasil ter vivenciado um decréscimo significativo do número de casos novos de tuberculose notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação - tuberculose (Sinan-TB), o estado de Pernambuco não apresentou essa tendência, tendo somente uma discreta melhora na taxa de incidência nesse período (BRASIL, 2011b). Além da já bem documentada interação entre o HIV e infecção/desenvolvimento da tuberculose, alguns achados apontam o tabagismo como fator que aumenta significativamente o risco de doença pulmonar em pacientes infectados pelo HIV evidenciando um impacto deletério no tratamento antirretroviral (MIGUEZ-BURBANO et al., 2003).

Nesta tese, foram avaliados os fatores de risco para o adoecimento por tuberculose em pessoas que vivem com HIV, incluindo fatores biológicos, socioeconômicos e de hábitos de vida e clínico-laboratoriais. Pretendeu-se, assim, contribuir para a melhor compreensão dos mecanismos associados à interação negativa entre a infecção pelo *M. tuberculosis* e o HIV, o que possibilitará um maior campo de intervenção para o controle e a prevenção da tuberculose nessa população.

## **2.6 Modelo teórico**

A coinfeção TB/HIV apresenta impactos importantes, com aumento dos efeitos deletérios, que tendem para o agravamento de ambas as doenças com ônus do sofrimento do indivíduo e sua família, assim como ônus para o serviço de saúde e maior risco de mortalidade. As políticas de atividades colaborativas TB/HIV da Organização Mundial de

Saúde recomendam uma série de medidas para reduzir a carga de tuberculose entre as pessoas vivendo com HIV, que incluem medidas preventivas e controle da infecção (WHO, 2010). A identificação dos grupos em risco de desenvolvimento de tuberculose é importante para uma intervenção precoce, eficaz e com menor dano ao paciente.

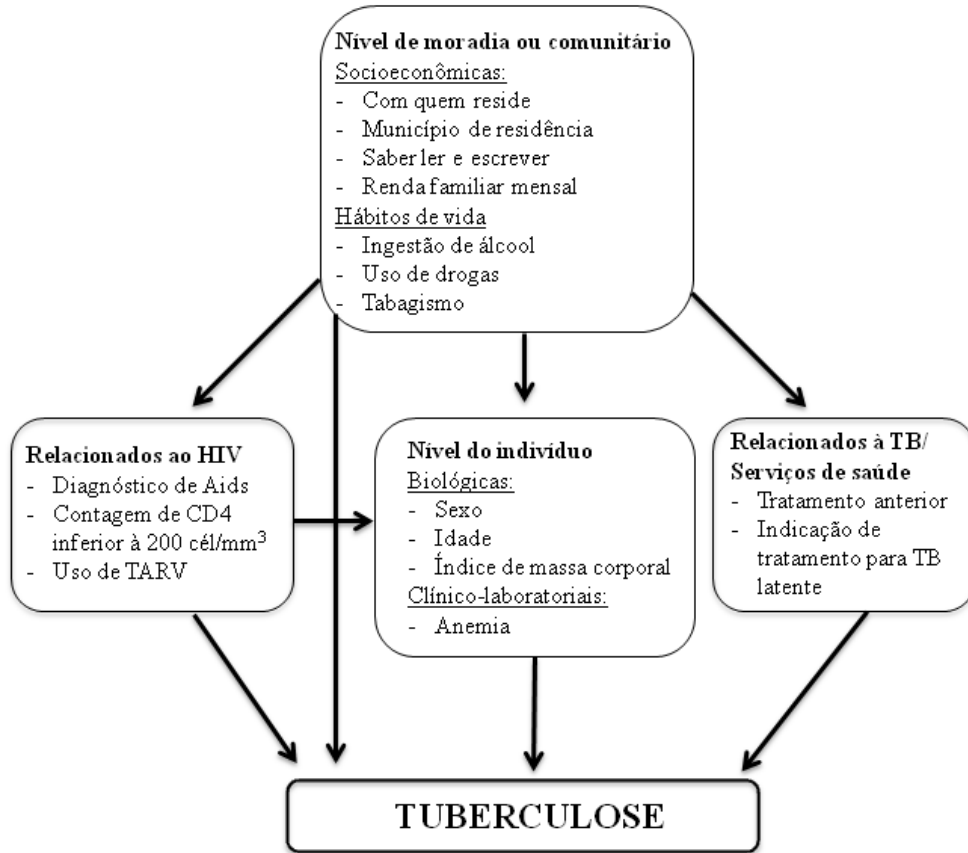
No presente estudo, optou-se por elaborar um modelo teórico considerando os fatores de risco encontrados na revisão sistemática realizada e apresentada nesta tese e aqueles que, embora não contassem nos artigos incluídos na revisão sistemática, aparecem na literatura como estando potencialmente associados à tuberculose na população infectada pelo HIV. Para tal, os fatores de risco para tuberculose foram agrupados em blocos, de acordo com características que se relacionam entre si, dentro do mesmo bloco e entre os blocos, e com o evento. Estudaram-se os fatores biológicos, socioeconômicos, relacionados aos hábitos de vida, fatores clínicos e fatores relacionados ao HIV e à tuberculose. Essas relações entre os fatores de risco e os eventos levam em consideração a multicausalidade, onde as causas (exposições) estão interligadas para formar uma cadeia causal que leva ao evento. Segundo o modelo de Rothman, o mecanismo causal suficiente para que ocorra o evento é um conjunto mínimo de elementos que conduzem necessariamente a um efeito (BIZOUARN, 2012).

Os fatores de risco para tuberculose em PVHIV estudados foram selecionados a partir de análise da literatura. Devido à escassez de informação sobre o perfil de hábitos de estilo de vida como o tabagismo - já demonstrado como importante fator de risco para tuberculose na população geral - nas pessoas que vivem com HIV no Brasil, foi realizado um estudo prévio para um maior entendimento de como este fator está distribuído nesta população em Recife e a necessidade de acrescentá-lo ao modelo teórico (Apêndice A). Este estudo também analisou os fatores de risco associados ao hábito de fumar e abandonar o cigarro na coorte, o que contribuiu para um maior entendimento da importância deste fator, pela prevalência e plausibilidade biológica, e sua inclusão no modelo teórico.

O modelo conceitual proposto para risco de tuberculose em pessoas que vivem com HIV é apresentado na figura 3. No nível individual, estão os fatores biológicos e relacionados à doença. No nível familiar e comunitário, estão os fatores socioeconômicos e de hábitos de vida. Os fatores relacionados ao serviço de saúde, relativos ao tratamento da TB passada e da TB latente, estão diretamente ligados ao evento. Os fatores socioeconômicos atuam também diretamente nos outros fatores. Já os fatores relacionados ao HIV, de ordem clínica e laboratorial, inter-relacionam-se com o evento e o nível individual.



**Figura 3** – Modelo conceitual para o risco de tuberculose em pessoas vivendo com HIV



Fonte: elaborado pela autora

**3 OBJETIVOS**

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Estimar a densidade de incidência e identificar os fatores de risco para a tuberculose em pessoas vivendo com HIV atendidas em dois serviços de referência para infecção pelo HIV na cidade do Recife.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

Em pessoas vivendo com HIV atendidas em dois serviços de referência na cidade do Recife:

- a) Estimar a taxa de incidência de tuberculose por pessoa-tempo durante todo o acompanhamento do estudo;
- b) Estimar a probabilidade de sobrevivência livre de tuberculose doença após 3,9 anos de seguimento;
- c) Identificar os fatores de risco biológicos, relacionados ao hábito e estilo de vida, sócio-demográficos e diagnóstico/laboratoriais para a tuberculose.

## **4 PROCEDIMIENTOS METODOLÓGICOS**

## **4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS**

Este estudo faz parte de um projeto interinstitucional que reúne docentes e pesquisadores das Universidades Federal e Estadual de Pernambuco, do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/Fiocruz, assim como médicos e enfermeiros vinculados aos serviços de referência para a assistência aos pacientes com infecção pelo HIV. O grupo de pesquisa (GRUPO Aids/PE) foi criado em 2005 com o objetivo estudar vários aspectos da infecção pelo HIV, entre eles o tema da presente tese, a coinfeção TB/HIV.

### **4.1 Desenho do estudo**

Estudo de coorte prospectivo em indivíduos infectados pelo HIV, com idade  $\geq 18$  anos, atendidos em ambulatórios ou enfermarias, em dois Hospitais de Referência para HIV no Estado de Pernambuco, no período de Julho de 2007 a Dezembro de 2010.

### **4.2 Local, população, período de recrutamento e de seguimento do estudo**

O Estado de Pernambuco possui uma extensão de 98.146 km<sup>2</sup> e uma população de 8.796.448 habitantes, de acordo com censo demográfico 2010, distribuída em 184 municípios e o distrito de Fernando de Noronha. A distribuição geográfica da população se dá de maneira bastante heterogênea, com maior concentração na região metropolitana do Recife (41,9% da população). A taxa de analfabetismo é de 18,0% na população acima de 15 anos, bem superior à média nacional que é de 9,6%. O PIB atual do Estado é de 70 bilhões de reais, representando aproximadamente 17,7% do Produto Regional e aproximadamente 2,3% do produto do país (IBGE 2010).

O quadro sanitário do Estado é caracterizado pela queda gradual e progressiva da mortalidade por doenças infecciosas e parasitárias e pela ascensão das doenças crônico-degenerativas. As principais causas de óbito são respectivamente, as doenças do aparelho circulatório, mortes violentas e as neoplasias. Apesar disto, as taxas de mortalidade por tuberculose ainda são preocupantes (BRASIL, 2011a).

A cidade do Recife, capital do Estado de Pernambuco, possui uma população de cerca de 1.537.704 habitantes em uma área de 218,5 Km<sup>2</sup> (IBGE 2010). Dispõe de 244 estabelecimentos de saúde pública dos quais 20 disponibilizam leitos para internamento de acordo com o DATASUS em 2011.

A população de estudo foi constituída por indivíduos infectados pelo HIV, com 18 ou mais anos de idade, recrutados a partir de julho de 2007 no Hospital Universitário Oswaldo Cruz e em Outubro de 2007 no Hospital Correia Picanço. Esses serviços são de referência para o HIV em Pernambuco e responsáveis por cerca de 70% do atendimento de indivíduos HIV positivos no estado. No presente estudo, a entrada de novos indivíduos na coorte foi mantida até junho de 2010 e o último paciente foi acompanhado por até seis meses após a entrada na coorte, sendo o ponto final do estudo em 31 de dezembro de 2010.

O Hospital Correia Picanço (HCP) é o principal serviço de referência para HIV em Pernambuco, sendo responsável pelo atendimento de mais de 50% dos indivíduos com HIV e Aids neste estado. Desde 1986 o HCP presta assistência aos pacientes com HIV/Aids. Atualmente, o serviço tem em registro ativo cerca de 5.000 pacientes dos quais, aproximadamente, 85% utilizam de terapia antirretroviral. O serviço realiza atendimentos em caráter ambulatorial, em regime de hospital dia e de internamento. A assistência ambulatorial, exclusiva para os pacientes com HIV, é realizada por uma equipe multiprofissional, composta por médicos (infecologista, pneumologista, hematologista, cardiologista, neurologista, dermatologista, nefrologista, proctologista, psiquiatra e ginecologista), enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, farmacêuticos, nutricionista e odontólogos. Esta equipe realiza cerca de 3.000 atendimentos/mês. A unidade de internamento dispõe de um total de 60 leitos, dos quais 30 são destinados ao internamento de pacientes com Aids e, destes, oito leitos são para isolamento respiratório. Laboratorialmente, são realizados cerca de 15.000 exames/mês, dentre os quais a baciloscopia.

O Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) pertence à Universidade de Pernambuco (UPE) e está integrado ao SUS como unidade de assistência terciária com serviços de alta complexidade. A assistência ambulatorial é realizada por uma equipe multiprofissional, composta por médicos, enfermeiros, psicólogos, assistente social e nutricionista. O serviço dispõe de 33 leitos para adulto, 22 leitos pediátricos, sete de UTI, 10 leitos em hospital-dia para adultos e crianças. A média de atendimentos mensal no ambulatório de Doenças Infecto-Parasitárias (DIP) do HUOC é de 840 pacientes, desses 540 adultos e 300 crianças. Aproximadamente 750 pacientes cadastrados fazem uso de TARV, o que representa 85% dos pacientes acompanhados no serviço.

### 4.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo indivíduos infectados pelo HIV, com idade  $\geq 18$  anos, que responderam ao questionário de pesquisa após consentimento em participar do estudo.

### 4.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que, no momento de entrada na coorte, estavam em tratamento para a tuberculose ou que tenham desenvolvido TB durante o primeiro mês de seguimento.

### 4.5 Variáveis do estudo

#### 4.5.1 Variável dependente/variável resposta e tempo de seguimento

A variável dependente ou evento de interesse do estudo foi definida como o tempo decorrido desde a data do início do seguimento até a data de início do tratamento da tuberculose - falha - confirmado na ficha de notificação do caso no Sinan /Pernambuco. Os casos de óbito por tuberculose, confirmados pelo Sistema de Informação de Mortalidade – SIM, foram também considerados falha.

O tempo de seguimento para os casos considerados como censura foi o período de tempo decorrido desde a entrada na coorte até a data do óbito por outras causas, que não tuberculose; perda de seguimento; ou até a data do término do estudo, em 31 de dezembro de 2010.

O diagnóstico da tuberculose é feito nos serviços de saúde pelo médico assistente baseado, principalmente, na pesquisa direta de bacilos álcool-ácido resistentes no escarro (baciloscopia) e na cultura para *M. tuberculosis*. Devido à particularidade dos indivíduos infectados pelo HIV que geralmente apresentam formas paucibacilares e frequentemente formas extrapulmonares, a maioria dos casos é diagnosticada com base em indicadores clínicos e diagnóstico histológico ou por imagem. A medicação é distribuída gratuitamente no serviço de saúde ao qual o paciente é acompanhado, mediante notificação da tuberculose à Secretaria de Saúde.

#### 4.5.2 Variáveis independentes/fatores de risco estudados

As variáveis estudadas, apresentadas no modelo teórico, foram selecionadas a partir de ampla revisão de literatura, existindo, portanto um potencial de associação com o desfecho em questão. Para apresentação, as variáveis independentes foram agrupadas por blocos: variáveis biológicas; variáveis socioeconômicas; variáveis relacionadas aos hábitos e estilo de vida; variáveis clínico-laboratoriais; variáveis relacionadas ao HIV e variáveis relacionadas à tuberculose.

Para a análise considerou-se como nível de referência - não expostos - a categoria “0” apresentada em cada variável.

##### a) Variáveis biológicas

**-Sexo:** Categorizada como:

0. Feminino;

1. Masculino.

**-Idade:** Intervalo de tempo entre a data de nascimento e a data de entrada na coorte categorizada em duas faixas etárias:

0. De 18 a 39 anos;

1. De 40 e mais anos.

**-Índice de Massa Corporal (IMC):** Obtido pela divisão do peso do paciente em quilogramas pela altura, em metros, ao quadrado (WHO, 1990). Categorizado como:

0.  $\geq 18,5 \text{ Kg/m}^2$ ;

1.  $< 18,5 \text{ Kg/m}^2$ .

##### b) Variáveis socioeconômicas:

**-Com quem reside:** Foram considerados com suporte social aqueles indivíduos que estavam inseridos dentro de um núcleo familiar e sem suporte social os indivíduos que viviam sozinhos ou em abrigos. A variável foi categorizada como:

0. Com a família ou com companheiro (a);

1. Sozinho ou em abrigo.

**-Município de residência:** Cidade onde o paciente reside quando da entrada no estudo. Categorizado em:

0. Recife;

1. Região Metropolitana;

2. Demais cidades.



**-Analfabetismo:** Se o indivíduo sabe ler e escrever. Categorizada como:

0. Não;

1. Sim.

**-Renda familiar mensal:** Número de salários mínimos recebidos pela família do paciente no momento da sua inclusão no estudo. Categorizada como:

0. Maior ou igual a um salário mínimo;

1. Menor do que um salário mínimo (incluindo os sem renda).

c) Variáveis relacionadas aos hábitos de vida:

**-Etilismo:** O critério adotado para o consumo de álcool foi baseado no número de bebidas por dia, de acordo com a definição dos padrões de consumo de álcool aceito pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2010). Indivíduos foram classificados como:

0. Abstêmios ou bebedores leves (indivíduos que não bebiam ou bebiam até dois drinques por dia para homens e um drinque por dia para mulheres);

1. Bebedores pesados (bebiam mais de dois drinques por dia para homens e mais do que um drinque por dia para mulheres).

**-Tabagismo:** Situação atual de tabagismo dos pacientes entrevistados, classificados em duas categorias:

0. Não fumante (indivíduo que nunca fumou ou fumou menos que 100 cigarros na vida);

1. Ex-fumantes (aqueles que não fumavam no momento do estudo e que haviam parado de fumar há seis meses ou mais);

2. Fumantes (aqueles que fumavam no momento do estudo ou que pararam de fumar há menos de seis meses).

Para efeito de análise de regressão de Cox, as categorias ex-fumante e fumante foram agrupadas em uma única categoria.

**-Uso de drogas ilícitas:** Foram considerados usuários de drogas ilícitas aqueles indivíduos que referirem uso passado ou atual de maconha, cocaína ou crack. Categorizado como:

0. Não;

1. Sim.

d) Variáveis clínico-laboratoriais e relacionadas ao HIV:

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

0. Não;

1. Sim.

**-Caso Aids:** Para definição de caso Aids foram utilizados os critérios de definição de casos de Aids do Ministério da Saúde do Brasil: critério dos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) adaptado; e o critério Rio de Janeiro/Caracas em indivíduos com 13 ou mais anos de idade (BRASIL, 2003). Categorizado como:

0. Não;

1. Sim.

**-Contagem de linfócitos T CD4:** Contagem de células CD4, mensuradas em diversos momentos do seguimento. A variável foi tratada como tempo-dependente na análise de sobrevida e categorizada em:

0. Maior ou igual a 200 células/mm<sup>3</sup>;

1. Menor do que 200 células/mm<sup>3</sup>.

**-Utilização de terapia antirretroviral:** Uso da combinação de três diferentes drogas antirretrovirais no momento de entrada na coorte. Categorizada como:

0. Sim;

1. Não.

e) Variáveis relacionadas à tuberculose:

**-História de tratamento prévio para tuberculose:** Relato de tratamento prévio para tuberculose pelo paciente no momento da entrevista. Categorizada como:

0. Não;

1. Sim.

**-Tratamento para tuberculose latente:** Indicação de tratamento para tuberculose latente (TBL) após realização de teste tuberculínico e preencher os critérios do Ministério da Saúde do Brasil; e realização do TBL com uso de isoniazida, 300 mg/dia durante seis meses (BOLETIM ELETRÔNICO EPIDEMIOLÓGICO, 2009). Categorizado, de acordo com estudo já publicado (GOLUB et al., 2009) em:

0. Não indicado;

1. Indicado e realizado;

2. Indicado e não realizado;

3. Indicação não avaliada (*missing*).

#### 4.6 Instrumentos de coleta e padronização das técnicas

Os indivíduos foram entrevistados por um profissional de saúde previamente capacitado, utilizando-se um questionário elaborado especificamente para a pesquisa (Apêndice B) após concordarem em participar do estudo e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice C). Após a entrevista, o profissional aferiu a pressão arterial e obteve as medidas antropométricas do paciente. Informações complementares, como resultados de exames laboratoriais, foram coletadas a partir de prontuário médico mediante instrumento de coleta específico (Apêndice D).

Os indivíduos foram entrevistados em momentos posteriores do seguimento (preferencialmente a cada seis meses) quando do retorno ao serviço de saúde (Apêndice E).

Para minimizar erros de classificação em relação à perda de seguimento e ao óbito, foram realizadas buscas no Sistema de Informação de Mortalidade de Pernambuco (SIM-PE).

Durante o período de acompanhamento da coorte, os exames para contagem de linfócitos T CD4 foram coletados nas Unidades de Referência e encaminhados ao Laboratório Central de Pernambuco (Lacen-PE), no caso dos pacientes do Hospital Correia Picanço, e ao Laboratório Municipal Julião Paulo da Silva, no caso dos pacientes do Hospital Universitário Oswaldo Cruz. Os outros exames de rotina laboratorial, inclusive as baciloscopias, foram realizados nos laboratórios dos próprios serviços. As culturas de *Mycobacterium tuberculosis* foram encaminhadas ao Lacen-PE.

Os questionários e fichas de coleta foram revisados por pós-graduandos ligados à pesquisa e repassados aos digitadores.

#### 4.7 Tamanho a amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado com o programa EPI-INFO, versão 6.04, considerando-se os seguintes parâmetros para um estudo do tipo coorte:

- *power* de 80%;
- grau de confiança de 95% ( $\alpha = 5$ );
- Frequência do evento tuberculose entre os não expostos = 20,9%. Para este parâmetro, considerou-se a variável de exposição tabagismo. A sua escolha foi feita devido tanto à plausibilidade biológica de sua associação com o evento, quanto devido à baixa magnitude da medida de associação com o desenvolvimento da tuberculose na literatura (TOLEDO; GRECO; ANTUNES, 2000). Nesse estudo citado, realizado no Brasil, encontrou-se uma taxa

de 20,9% de tuberculose entre os não expostos e de 30% entre os expostos, com risco relativo calculado em 1,5;

- Proporção de expostos : não expostos = 1,0.

O tamanho total da amostra obtido a partir desses parâmetros foi de 460 (230 expostos e 230 não expostos). Considerando tratar-se de uma coorte com grupos de comparação internos, em que uma mesma amostra será utilizada para análise do efeito de diversos fatores de risco sobre o desfecho, optou-se por incluir no estudo todos os indivíduos que entraram na coorte sem diagnóstico de tuberculose até o mês seguinte do início do seguimento.

#### **4.8 Processamento e análise dos dados**

Os questionários foram revisados pelos doutorandos participantes da pesquisa e repassados aos digitadores. Os dados, em dupla entrada, foram comparados e corrigidos e o banco foi gerenciado por um programa específico para grandes bases de dados – SQL Server 2008 (Microsoft), empregando o software Genexus (version 9).

Para a identificação dos pacientes da coorte nas bases de dados do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e do Sistema de Informação de Agravos de Notificação de tuberculose (Sinan), realizou-se o *linkage* probabilístico através do programa RecLink III (CAMARGO JR.; COELI, 2000). Inicialmente, foi feita a padronização das bases de dados e a quebra dos campos em seus componentes. A seguir foi realizado o relacionamento entre os bancos, sendo seguido pela terceira etapa, a identificação dos pares através da combinação das bases de dados. No relacionamento foram realizadas 21 etapas com comparação por blocos como nome completo, primeiro nome e último nome, sexo, data de nascimento, ano de nascimento e município de residência. Utilizaram-se como parâmetros de comparação o nome completo, primeiro e último nome, nome da mãe e data de nascimento. Tais parâmetros foram responsáveis pela atribuição de scores entre os diferentes pares possíveis. Consideraram-se como pares verdadeiros os que tiverem ambos os registros pertencentes ao mesmo indivíduo, confirmados por depuração manual. Para tanto, foram também consideradas informações sobre unidade da federação, município e logradouro. Quando em dúvida, optou-se pela alternativa conservadora de não considerar os registros pareados como pares verdadeiros.

Para limpeza e codificação do banco de dados foi utilizado o programa SPSS versão 13.0. Nos pacientes com mudança de categoria de risco em relação à contagem de linfócitos T CD4 durante o tempo de acompanhamento, acrescentou-se o número de linhas correspondente

a essas mudanças com a mesma identificação do paciente e com o tempo em dias correspondente ao tempo em que o paciente esteve em risco ou proteção.

Foi realizada uma análise descritiva da distribuição das frequências dos fatores de risco de acordo com a incidência da tuberculose na coorte. Foi utilizado o Teste *t* de *Student* para comparação das médias de idade, IMC e contagem de linfócito T CD4 no grupo com e sem tuberculose incidente.

O estimador produto limite de Kaplan-Meier, método não paramétrico, foi utilizado para calcular a probabilidade e a mediana de tempo de sobrevida livre de tuberculose, geral e estratificado pelas variáveis de estudo. Utilizou-se o teste de *log-rank* para comparar se as curvas obtidas por categorias diferentes de uma mesma variável eram estatisticamente equivalentes. O teste de *log-rank* se baseia no confronto entre os eventos (no caso do presente estudo, o desenvolvimento da tuberculose) observados nos dois grupos e aqueles esperados, com diferença avaliada por meio de teste do qui-quadrado (BUSTAMANTE-TEIXEIRA, 2002).

Para identificação dos fatores associados ao desenvolvimento da tuberculose, realizou-se regressão de Cox uni e multivariada utilizando-se a razão de riscos (“*Hazard Ratio*” [HR]) como medida de associação. Os dados foram analisados através do software Stata 11.2 (Stata-Corp LP, College Station, TX).

Foi escolhido o modelo semi-paramétrico de riscos proporcionais de Cox por ser esse um modelo apto a estimar curvas de sobrevida quando são estudadas diversas variáveis explanatórias simultaneamente e tem-se mostrado um modelo muito útil em estudo de fatores de risco e prognósticos. Como a contagem de linfócitos T CD4 pode variar durante o tempo de acompanhamento na coorte, com o mesmo paciente mudando de categoria de risco, utilizamos a alternativa de usar esta variável como tempo-dependente em um modelo estendido de Cox (KLEINBAUM, 2005) que leva em consideração as mudanças de risco de determinada exposição no momento próximo ao evento.

Verificou-se inicialmente, na análise univariada, a associação de cada uma das variáveis independentes com o desfecho, sendo a magnitude dessa associação estimada através do HR. Para avaliar a significância estatística foi utilizado o intervalo de confiança de 95% e o valor de *p*. As variáveis da análise univariada foram também analisadas no modelo regressão de riscos proporcionais de Cox. O teste de assunção proporcional de Cox é baseado nos resíduos de Schoenfeld após definir um modelo utilizando o “*stcox*”.

As variáveis significativas ( $p \leq 0,20$ ) na análise univariada foram introduzidas uma a uma, de acordo com sua significância estatística e importância clínico-epidemiológica, no

modelo regressão multivariado *forward*, onde permaneciam se apresentassem uma significância estatística com p valor inferior a 0,05.

#### **4.9 Considerações éticas**

Este projeto faz parte do projeto de pesquisa intitulado “Estudo clínico-epidemiológico da coinfeção HIV/Tuberculose em Recife” que foi apreciado e autorizado pelos serviços de referência onde o mesmo foi realizado (Anexo A) e, concomitantemente, foi encaminhado e aprovado pelo o Comitê de Ética e Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco sob o registro nº 254/05 (Anexo B).

Todos os pacientes envolvidos no estudo tomaram ciência da pesquisa e, após leitura do Consentimento Livre Esclarecido (Apêndice B), foram solicitados a autorizar por escrito a sua participação, salientando-se que a recusa em participar não teria nenhuma implicação quanto ao seu acompanhamento nos serviços que fazem parte da pesquisa. Para pacientes menores de idade, o Consentimento Livre Esclarecido pôde ser assinado pelo responsável.

Foi assegurado a todos os participantes do estudo a confidencialidade quanto aos resultados obtidos ou quaisquer outros dados estabelecidos durante o período de acompanhamento.

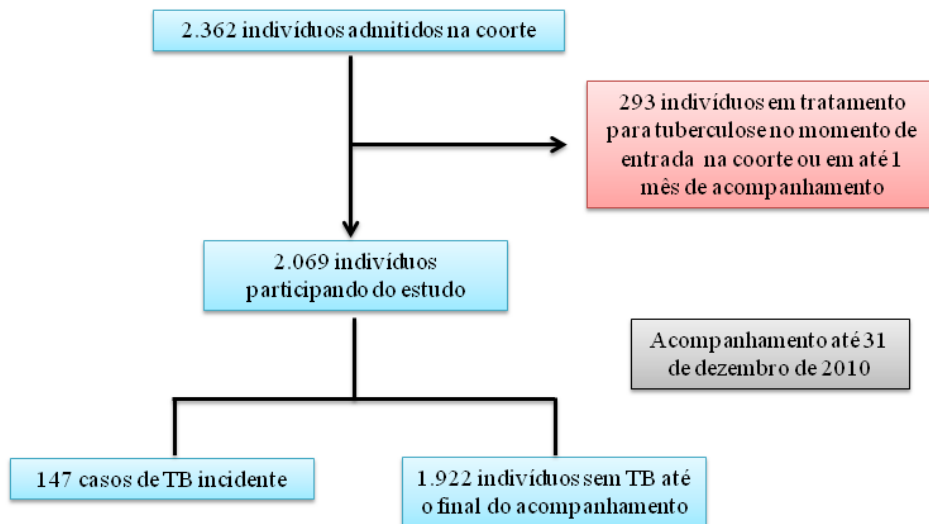
Os procedimentos utilizados nesta pesquisa obedeceram à resolução número 196, de 10 de Outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta as diretrizes e normas de pesquisa envolvendo seres humanos.

## **5 RESULTADOS**

## 5 RESULTADOS

Durante o período de julho de 2007 a junho de 2010 foram admitidos na coorte 2.362 pacientes infectados pelo HIV com idade igual ou superior a 18 anos, 1.460 do HCP e 902 do HUOC. Desses, 293 foram excluídos por estarem em tratamento para a tuberculose no momento de entrada na coorte ou terem sido diagnosticados até um mês após o recrutamento para o estudo. Os pacientes foram seguidos até 31 de dezembro de 2010, seis meses após a entrada do último paciente na coorte (figura 4).

**Figura 4** - Fluxograma da seleção de pacientes para estudo dos fatores de risco para tuberculose em pessoas vivendo com HIV, Recife, Brasil, 2007-2010.



Fonte: elaborado pela autora.

Os 2.069 pacientes que compuseram a população do estudo foram acompanhados por um tempo médio de 928,7 dias (13 – 1.443). O período do seguimento total do estudo correspondeu a 3,9 anos. A maioria dos indivíduos do estudo, 61%, era do sexo masculino e a idade média da população estudada foi de 39,6 anos. Apenas 298 (14,5%) dos pacientes não residiam na região metropolitana do Recife. Quanto ao perfil socioeconômico, 11,3% eram analfabetos e 30,3% viviam com uma renda familiar mensal inferior a um salário mínimo. O consumo pesado do álcool foi relatado por 11,4% dos pacientes; uso de maconha, cocaína ou crack em algum momento da vida por 27,5%; e a maioria dos pacientes da coorte (54,9%) eram fumantes ou ex-fumantes.



A tabela 5 mostra a média de algumas variáveis contínuas referentes às características dos pacientes no momento de entrada na coorte (*baseline*), de acordo com a incidência da tuberculose.

**Tabela 5** - Médias de idade, renda familiar mensal, índice de massa corporal e contagem de linfócitos T CD4 dos indivíduos infectados pelo HIV de acordo com a incidência de tuberculose durante o acompanhamento da coorte, Recife, 2010.

Características	Casos incidentes de tuberculose	Sem incidência de tuberculose	P*
	média	média	
<b>Idade</b> anos	38,4	39,7	<b>0,106</b>
<b>Renda familiar mensal</b> reais	456,28	661,91	<b>0,000</b>
<b>IMC</b> Kg/m <sup>2</sup>	21,4	23,9	<b>0,000</b>
<b>CD4 <i>baseline</i></b> Cél/mm <sup>3</sup>	275,2	456,7	<b>0,000</b>

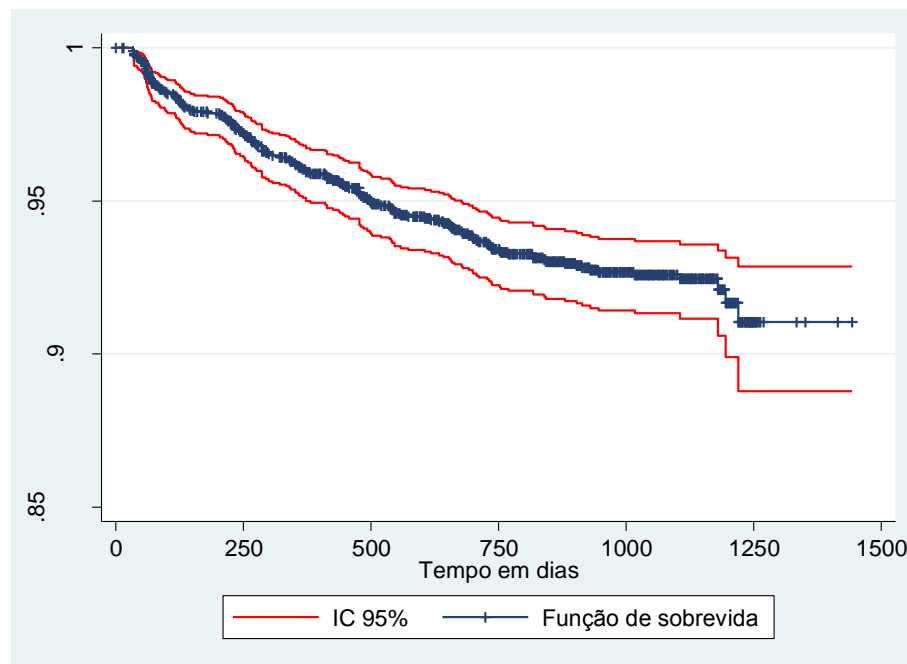
Nota: \*P do teste *t* de *student*

Fonte: elaborado pela autora.

Mil seiscentos e sessenta e cinco pacientes (80,5%) tinham diagnóstico de Aids no momento de entrada na coorte, e 1.624 (78,5%) faziam uso de tratamento antirretroviral nesta mesma ocasião. A ocorrência de tuberculose a partir do segundo mês de acompanhamento até o período final do estudo ocorreu em 147 pacientes; 144 foram notificados para tratamento através do Sinan e os outros três tiveram a tuberculose como uma das causas do óbito notificado ao SIM. A incidência cumulativa de tuberculose na coorte durante todo o período de acompanhamento (3,9 anos) foi de 7,1 casos por 100 indivíduos (71 por mil). A taxa de incidência de TB na coorte pelo período de acompanhamento do estudo foi de 2,79 por 100 pessoa/ano.

A figura 5 mostra o gráfico por Kaplan Meier da probabilidade de sobrevivência livre de tuberculose até o tempo final de seguimento, 1.443 dias (3,9 anos), que foi de 91%. Observa-se que mais da metade dos eventos ocorreram antes de um terço do período de acompanhamento (500 dias).

**Figura 5** - Estimativa da probabilidade de não desenvolver tuberculose, por Kaplan Meier com IC 95%, após 3,9 anos de seguimento.



Fonte: elaborado pela autora.

As tabelas 6 e 7 apresentam as frequências das variáveis de exposição estudadas, agrupadas em blocos, de acordo com a incidência de tuberculose durante o período total do estudo. Essas tabelas mostram ainda a análise univariada das associações entre os fatores estudados e o risco para tuberculose, com o *Hazard ratio*, IC 95% e valor de *p*. Mostram também o valor de *p* para o teste de proporcionalidade dos riscos. Esse pressuposto não foi respeitado pela contagem de linfócitos T CD4 na forma tempo-dependente ( $p < 0,05$ ), porém devido ao tratamento da variável como tempo-dependente e a utilização do modelo de Cox estendido, não há necessidade de estratificar a análise por esta variável.

**Tabela 6** – Frequências e análise univariada dos fatores biológicos, socioeconômicos e de hábitos de vida associados ao desenvolvimento da tuberculose em pessoas vivendo com HIV, Recife, 2010.

	Tuberculose Incidente		HR (IC 95%)	p	Teste de proporcionalidade p
	Sim n (%)	Não n (%)			
<b>Variáveis Biológicas</b>					
<b>Sexo</b>					
Feminino	44 (5,4)	765 (94,6)	1,0		
Masculino	103 (8,2)	1157 (91,8)	1,52 (1,07 – 2,17)	0,019	0,4455
<b>Grupo Etário</b>					
18 a 39 anos	79 (7,4)	983 (92,6)	1,0		
40 ou mais anos	68 (6,7)	939 (93,3)	0,89 (0,65 – 1,24)	0,501	0,1614
<b>IMC</b>					
≥ 18,5 kg/m <sup>2</sup>	120 (6,4)	1749 (93,6)	1,0		
< 18,5 kg/m <sup>2</sup>	25 (16,6)	126 (83,4)	2,87 (1,87 – 4,43)	0,000	0,8442
<b>Variáveis Socioeconômicas</b>					
<b>Com quem reside</b>					
Família ou companheiro (a)	119 (7,1)	1548 (92,9)	1,0		
Sozinho, abrigos ou na rua	27 (6,8)	368 (93,2)	0,95 (0,63 – 1,44)	0,816	0,6542
<b>Cidade de residência</b>					
Recife	67(8,0)	774 (92,0)	1,0		
Região Metropolitana	60 (6,6)	856 (93,4)	0,81 (0,57 – 1,15)	0,245	0,1206
Outras cidades	20 (6,7)	278 (93,3)	0,85 (0,51 – 1,40)	0,516	
<b>Sabe ler e escrever</b>					
Sim	119 (6,5)	1711 (93,5)	1,0		
Não	28 (12,0)	206 (88,0)	1,93 (1,28 – 2,91)	0,002	0,5209
<b>Renda familiar mensal</b>					
≥ 1 salário mínimo	88 (6,4)	1290 (93,6)	1,0		
< 1 salário mínimo	49 (7,8)	578 (92,2)	1,28 (0,90 – 1,81)	0,169	0,5094
<b>Variáveis relacionadas aos hábitos de vida</b>					
<b>Consumo de álcool</b>					
Abstêmio ou Bebedor leve	131 (7,2)	1701 (92,8)	1,0		
Bebedor pesado	16 (6,8)	219 (93,2)	0,94 (0,56 – 1,57)	0,805	0,5006
<b>Tabagismo</b>					
Não fumante	56 (6,0)	877 (94,0)	1,0		
Ex-fumante ou Fumante	91 (8,0)	1045 (92,0)	1,36 (0,97 – 1,90)	0,070	0,2875
<b>Uso de drogas ilícitas</b>					
Nunca usou	88 (5,9)	1413 (94,1)	1,0		
Já usou alguma vez	59 (10,4)	509 (89,6)	1,82 (1,31 – 2,53)	0,000	0,0971

Fonte: elaborado pela autora.

**Tabela 7** – Frequências e análise univariada dos fatores relacionados à infecção pelo HIV, fatores clínico-laboratoriais, relacionados à tuberculose e ao serviço de saúde associados ao desenvolvimento da tuberculose em pessoas vivendo com HIV, Recife, 2010.

	Tuberculose Incidente		HR (IC 95%)	p	Teste de proporcionalidade p
	Sim n (%)	Não n (%)			
<b>Variáveis clínico-laboratoriais e relacionadas ao HIV</b>					
<b>Anemia</b>					
Não	33 (3,6)	881 (96,4)	1,0		
Sim	70 (11,5)	540 (88,5)	3,49 (2,31 – 5,29)	0,000	0,2141
<b>Presença de Aids</b>					
Não	10 (3,4)	287 (96,6)	1,0		
Sim	133 (8,0)	1532 (92,0)	2,40 (1,26 – 4,57)	0,007	0,7337
<b>Uso de TARV <i>baseline</i></b>					
Usa	115 (7,1)	1509 (92,9)	1,0		
Não usa	32 (7,5)	397 (92,5)	1,11 (0,75 – 1,64)	0,594	0,1174
<b>Contagem de CD4 <i>baseline</i></b>					
≥ 200 células/mm <sup>3</sup>	70 (4,9)	1362 (95,1)	1,0		
< 200 células/mm <sup>3</sup>	60 (18,7)	261 (81,3)	4,44 (3,14 – 6,30)	0,000	0,4840
<b>Contagem de CD4 (tempo-dependente)</b>					
≥ 200 células/mm <sup>3</sup>	-	-	1,0		
< 200 células/mm <sup>3</sup>	-	-	9,32 (6,66 – 13,0)	0,000	0,0336
<b>Variáveis relacionadas à tuberculose e serviços de saúde</b>					
<b>Tratamento para tuberculose anterior</b>					
Não	85 (5,4)	1497 (94,6)	1,0		
Sim	56 (12,8)	383 (87,2)	2,45 (1,75 – 3,44)	0,000	0,9350
<b>Indicação de tratamento da TB latente</b>					
Sem indicação e sem tratamento	38 (4,3)	850 (95,7)	1,0		
Com indicação e tratamento	04 (2,6)	149 (97,4)	0,60 (0,21 – 1,69)	0,338	0,4038
Com indicação e sem tratamento	34 (22,4)	118 (77,6)	5,80 (3,65 – 9,22)	0,000	
Sem teste tuberculínico	71 (8,1)	805 (91,9)	1,99 (1,34 – 2,95)	0,001	

Fonte: elaborado pela autora.

A seleção de variáveis para o modelo multivariado seguiu de acordo com significância estatística ( $p \leq 0,20$ ) e magnitude de associação, sendo introduzidas uma a uma, no modelo de regressão de Cox de acordo também com a importância clínico-epidemiológica. Foram introduzidas no modelo de regressão: baixa contagem de linfócitos TCD4 tempo-dependente (HR = 9,32,  $p = 0,000$ ); indicação e realização de tratamento para TB latente (HR = 5,80,  $p = 0,000$  para indicação e não realização); anemia (HR = 3,49,  $p = 0,000$ ); IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup> (HR = 2,87,  $p = 0,000$ ); tratamento para TB anterior (HR = 2,45,  $p = 0,000$ ); uso atual ou passado de drogas ilícitas (HR = 1,82,  $p = 0,000$ ); não saber ler e escrever (HR = 1,93,  $p = 0,002$ ); presença de Aids (HR = 2,40,  $p = 0,007$ ); sexo (HR = 1,52,  $p = 0,019$ ); tabagismo – ex-tabagista ou tabagista atual (HR = 1,36,  $p = 0,070$ ); e renda familiar mensal (HR = 1,28,  $p = 0,169$ ).

A tabela 8 mostra o modelo final da regressão de Cox multivariada estendida da associação entre as exposições estudadas e a tuberculose. O modelo apresentado respeitou o pressuposto de proporcionalidade de *hazard* ( $p > 0,05$ ). Optou-se por manter a variável tabagismo ( $p = 0,057$ ), mesmo que limítrofe (*borderline*), devido à plausibilidade biológica. As variáveis que permaneceram no modelo foram: contagem de células T CD4  $< 200$  cél/mm<sup>3</sup>; indicação e não realização de tratamento para TB latente; IMC  $< 18,5$ kg/m<sup>2</sup>; tratamento anterior para tuberculose; anemia; e tabagismo. O teste de proporcionalidade dos riscos foi respeitado no modelo multivariado ( $p = 0,3624$ ).

**Tabela 8** – Modelo final da regressão multivariada de Cox da associação entre exposições estudadas e tuberculose em pessoas vivendo com HIV, Recife, 2010.

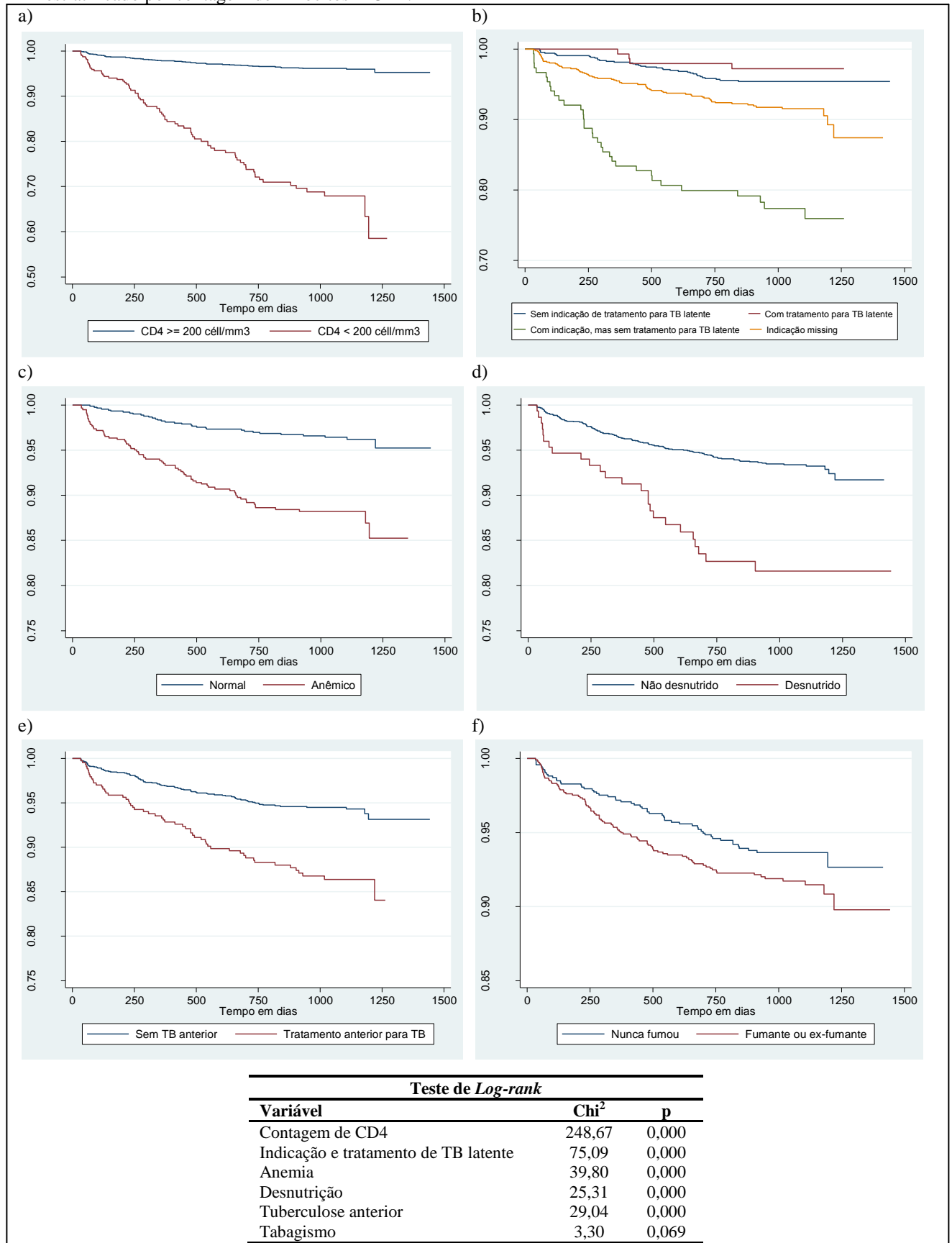
	Hazard ratio ajustado (IC 95%)	<i>p</i>
<b>Contagem de CD4 (tempo-dependente)</b>		
$\geq 200$ cél/mm <sup>3</sup>	1,0	
$< 200$ cél/mm <sup>3</sup>	7,58 (4,90 – 11,7)	0,000
<b>Indicação de tratamento da TB latente</b>		
Sem indicação e sem tratamento	1,0	
Com indicação e tratamento	1,12 (0,34 – 3,72)	0,852
Com indicação e sem tratamento	6,59 (3,63 – 11,9)	0,000
Sem teste tuberculínico	1,38 (0,86 – 2,24)	0,184
<b>IMC</b>		
$\geq 18,5$ kg/m <sup>2</sup>	1,0	
$< 18,5$ kg/m <sup>2</sup>	2,76 (1,67 – 4,57)	0,000
<b>Tratamento para tuberculose anterior</b>		
Não	1,0	
Sim	2,38 (1,58 – 3,61)	0,000
<b>Anemia</b>		
Não	1,0	
Sim	2,33 (1,47 – 3,68)	0,000
<b>Tabagismo</b>		
Não fumante	1,0	
Ex-fumante ou Fumante	1,50 (0,99 – 2,27)	0,057

Nota: *Test of proportional-hazards assumption* ( $p = 0,3624$ )

Fonte: elaborado pela autora.

A figura 6 (a, b, c, d, e, f) mostra as estimativas da probabilidade de sobrevida livre de tuberculose pelo método Kaplan Meier e teste de *log-rank*, com intervalo de confiança de 95%, estratificado pelas variáveis do modelo final: contagem de células T CD4 ( $\geq 200$  cél/mm<sup>3</sup>,  $< 200$  cél/mm<sup>3</sup>); indicação de tratamento para tuberculose latente (sem indicação, com indicação e tratamento, com indicação e sem tratamento, sem registro de indicação); IMC ( $\geq 18,5$  kg/m<sup>2</sup>,  $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup>); tratamento para tuberculose anterior ao início do estudo (sim, não); anemia (não, sim); e tabagismo (não fumante, ex-fumante ou fumante). O teste de *log-rank* para igualdade das curvas do Kaplan-Meier, quando o  $p < 0,05$ , ratifica as diferenças estatísticas entre as curvas.

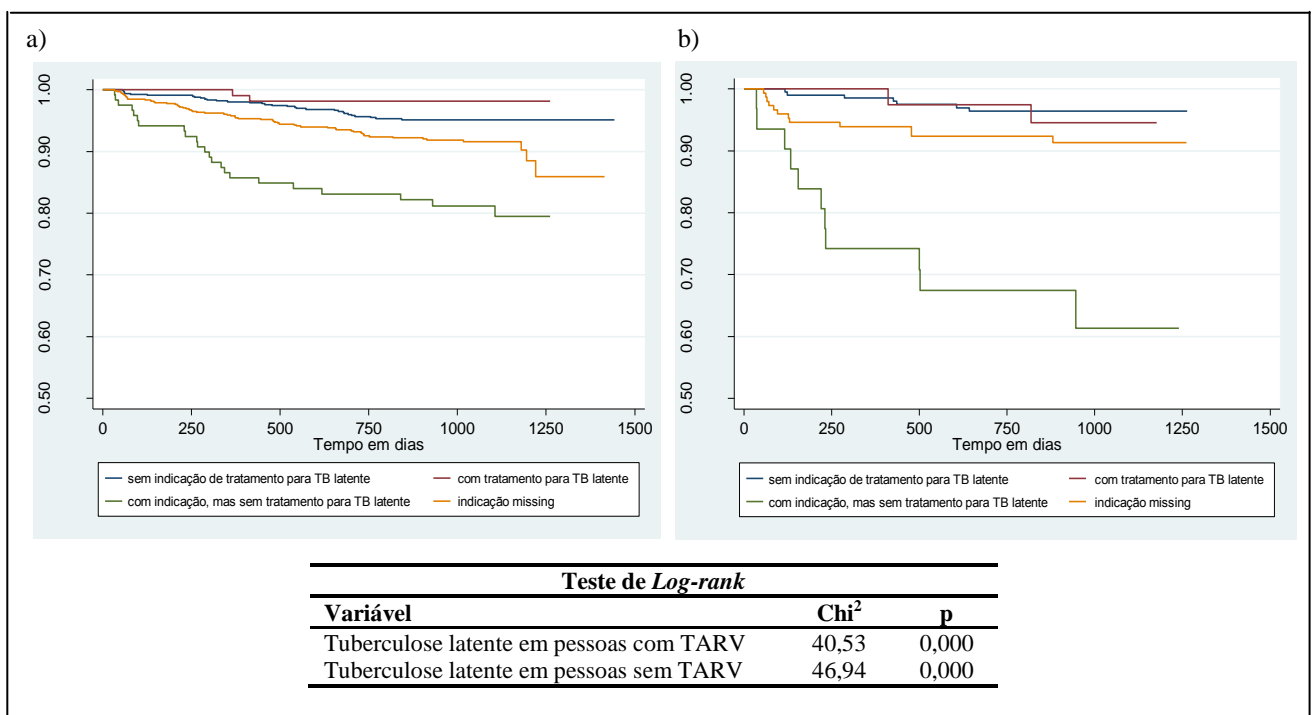
**Figura 6** – Estimativa da probabilidade de sobrevida por Kaplan Meier e teste de log-rank, com IC95% e estratificado por contagem de linfócitos T CD4.



Nota: (a); indicação e tratamento para TB latente (b); anemia (c); estado nutricional (d); tratamento anterior para TB (e); Tabagismo (f). Fonte: elaborado pela autora.

Para avaliar a diferença no efeito da indicação e do tratamento da tuberculose latente nos indivíduos que faziam uso e que não faziam uso da terapia antirretroviral combinada, foram feitos gráficos adicionais das estimativas da probabilidade de sobrevida livre de tuberculose pelo Kaplan Meier e teste de *log-rank*, com intervalo de confiança de 95%, estratificado pela variável “Indicação de tratamento para tuberculose latente” separadamente, para os pacientes em uso do cART e sem uso do cART no momento de entrada na coorte (figura 7).

**Figura 7** – Estimativa da probabilidade de sobrevida livre de tuberculose pelo Kaplan Meier e teste de *log-rank*, com IC95%, estratificado por indicação e tratamento para TB latente e uso de terapia antirretroviral.



Nota: (a) pacientes em uso de terapia antirretroviral; e (b) pacientes sem uso de terapia antirretroviral.

Fonte: elaborado pela autora.

Quando indicado e não realizado o tratamento da tuberculose latente, o risco de desenvolver tuberculose é bem maior nos indivíduos sem uso de tratamento antirretroviral, com probabilidade de 61,3% de estar livre da tuberculose após 3,9 anos, quando comparados aos indivíduos que estão em tratamento antirretroviral, que apresentam probabilidade de sobrevida livre de tuberculose de 79,5%.

## **6 DISCUSSÃO**



## 6 DISCUSSÃO

A taxa de incidência de TB na coorte foi de 2,79 por 100 pessoa/ano. A estimativa da probabilidade de sobrevivência livre de TB até 3,9 anos foi de 91%. Os fatores associados ao tempo até o desenvolvimento da tuberculose foram: contagem de células T CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>; indicação para tratamento de tuberculose latente sem a consequente realização; IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>; tratamento para tuberculose anterior ao início do seguimento; anemia; e ser ex-fumante ou fumante.

Uma fonte potencial de viés do presente estudo poderia ter sido a perda de detecção de casos incidentes de tuberculose diagnosticados fora dos dois serviços de referência, ou seja, na rede do SUS-PE. Para minimizar o viés de seleção que essa perda poderia originar, realizou-se a busca de casos incidentes de tuberculose a partir de duas fontes de informação: registros da base de dados do Sinan e do SIM (óbito por TB) em todo o estado de Pernambuco. Como o diagnóstico do caso de TB incidente, anterior à notificação foi realizada pelo médico assistente, tanto a data do diagnóstico da tuberculose registrada no prontuário médico quanto à data da notificação do caso ao Sinan (sujeita a atrasos) poderiam levar a estimativas de período de seguimento incorretos. Para contornar essa dificuldade, optou-se por considerar a data do início do tratamento, ou seja, a data da retirada do medicamento na farmácia, registrada na ficha de notificação do Sinan.

Os erros de classificação em relação às exposições estudadas foram minimizados tanto pela elaboração de instrumentos de pesquisas específicos quanto pela capacitação prévia dos entrevistadores. Além disso, foram feitas buscas periódicas nos prontuários hospitalares para diminuir o número de informações incompletas.

A probabilidade de sobrevida livre de tuberculose até o tempo final de seguimento do estudo foi de 91%, maior do que a probabilidade encontrada em estudos no continente Africano (BADRI; WILSON; WOOD, 2002; JERENE; NAESS; LINDTJORN, 2006; LAWN; BADRI; WOOD, 2005), com probabilidades de menos de 70% para pacientes sem uso de terapia antirretroviral (JERENE; NAESS; LINDTJORN, 2006). A probabilidade de sobrevida livre de tuberculose encontrada em nosso estudo foi similar aos achados de uma coorte retrospectiva de 281 adultos infectados pelo HIV acompanhados por 60 meses, no Brasil, que encontrou uma sobrevida livre de TB acima de 90% (LANNOY et al., 2008). O fato de a probabilidade de não desenvolver tuberculose em quatro anos de acompanhamento neste estudo ser alta pode estar diretamente relacionado com a ampla oferta de tratamento antirretroviral no Brasil, bem demonstrado na literatura como fator de proteção para

tuberculose (GIRARDI et al., 2005; LAWN et al., 2009; ZHOU et al., 2009). Mais de 78% dos pacientes do estudo faziam uso de TARV no momento de entrada na coorte, ou seja, antes do desenvolvimento da TB. No estudo conduzido por Zhou e colaboradores (2009), ficou demonstrado que, durante os primeiros três meses da terapia antirretroviral, esta esteve associada ao aumento do risco para o desenvolvimento da tuberculose, possivelmente devido à síndrome da reconstituição imune. Contudo, com o aumento do tempo de tratamento, a terapia antirretroviral passou a ser fator de proteção, com diminuição crescente do risco após um ano de uso de TARV. Devido ao fato de não mensurar o período de tempo desde o início da TARV até a TB incidente, não foi possível avaliar o efeito dos antirretrovirais aumentando o risco para tuberculose nos primeiros meses da terapia.

A taxa de incidência de 2,79 por 100 pessoa/ano, encontrada no nosso estudo, apesar de inferior à taxa relatada na maioria dos estudos realizados no continente Africano (BADRI; WILSON; WOOD, 2002; JERENE; NAESS; LINDTJORN, 2006; UNAIDS, 2010), é superior às taxas relatadas em estudos realizados em países desenvolvidos (JONES et al., 2000; ELZI et al., 2007) e em regiões da Ásia (ZHOU et al., 2009). Outro estudo brasileiro (LANNOY et al., 2008), que estimou a incidência e risco para TB entre pacientes HIV positivos atendidos em serviços públicos de saúde, encontrou uma taxa de incidência de 1,24 por 100 pessoa/ano, bem menor do que a encontrada no presente trabalho, também realizado em serviços públicos de saúde. Porém, o estudo de Lannoy e colaboradores acompanhou um número pequeno de indivíduos HIV positivo (252), com apenas 13 pacientes diagnosticados com tuberculose incidente durante o período de seguimento. Não encontramos nenhum outro estudo brasileiro com a identificação de taxa de incidência de tuberculose em pessoas que vivem com HIV para comparação.

O predomínio da coinfeção em indivíduos com baixa renda reflete como as questões socioeconômicas têm um papel importante nos processos de saúde e doença (MARSHALL; MCCORMACK; KIRK, 2009). Para uma abordagem mais ampla da realidade, o modelo teórico adotado no presente estudo incluiu variáveis biológicas, socioeconômicas e de hábitos de vida, além das clínico-laboratoriais, que são as mais frequentemente estudadas nos estudos publicados. Embora as variáveis socioeconômicas não tenham permanecido no modelo de regressão de Cox final, chamou atenção que a renda média dos indivíduos com tuberculose incidente foi inferior em mais de 200 reais quando comparada à renda dos indivíduos sem tuberculose até o período final do estudo ( $p = 0,000$ ), corroborando com o conhecimento da associação já tão estabelecida entre pobreza e tuberculose.

A análise dos fatores de risco para tuberculose em pessoas que vivem com HIV ainda é escassa na América Latina, conforme foi possível constatar através da revisão sistemática apresentada na introdução desta tese. No Brasil, um dos 22 países que albergam mais de 80% dos casos mundiais de TB, torna-se necessária a realização de pesquisas sobre o tema, principalmente pela TB ser a maior causa de mortalidade em PVHIV no mundo (PROGRAMA CONJUNTO DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE HIV/AIDS, 2010). No presente estudo analisaram-se de forma prospectiva os fatores de risco para o desenvolvimento da tuberculose em pacientes HIV positivos no Recife, cidade com a 4ª maior taxa de incidência de TB no Brasil e que ainda enfrenta altas taxas de mortalidade por essa doença, especialmente na população infectada pelo HIV (BRASIL, 2011a).

A magnitude do risco de desenvolvimento da tuberculose devido à contagem inferior a 200 células/mm<sup>3</sup> encontrada na análise univariada deste estudo, tanto quando tratada como variável tempo-dependente (HR=9,32) quanto ao ser mensurada na entrada da coorte (HR=4,44), demonstra a sua importância como fator de risco para a tuberculose. A maior magnitude do risco de tuberculose encontrada na análise com a variável tempo-dependente, em relação à variável mensurada apenas no início da coorte (*baseline*), pode ser atribuída ao fato de a variável tempo-dependente levar em consideração as mudanças no quadro imunológico no momento mais próximo ao diagnóstico da tuberculose. Esta pode ser também a explicação para a maior magnitude da associação de risco entre CD4 < 200 cél/mm<sup>3</sup> e tuberculose dos nossos resultados quando comparados a outros estudos prospectivos, com medidas de risco que variaram de 1,77 a 5,90 (BROWN et al., 2006; GRANT, 2009; JONES et al., 2000; LAWN; BADRI; WOOD, 2005), com a utilização da variável mensurada apenas no início do estudo.

Em relação ao tratamento da TB latente, o fato de o paciente ter indicação para quimioprofilaxia com isoniazida (avaliado pelo critério do Ministério da Saúde) e este não ter sido realizada, demonstrou ser um fator de risco importante para o desenvolvimento da tuberculose (HR = 6,59). Iniciar o tratamento preventivo da tuberculose latente para pacientes HIV positivos, no Brasil, permanece como decisão do médico assistente (PINHO et al., 2001; SOUZA et al., 2009), baseada principalmente no resultado do teste tuberculínico utilizando o derivado de proteína purificada (PPD). Mesmo sendo um teste simples e de baixo custo, o teste tuberculínico não vem sendo realizado para todos os pacientes HIV positivos (MOURA et al., 2011), apesar de recomendado pela OMS (OMS, 2011) e Ministério da Saúde. O fato de o teste tuberculínico demandar duas visitas para sua realização (inoculação do PPD e leitura do resultado), o convencimento do médico assistente de sua efetividade e a aceitação do

paciente em tomar mais uma medicação podem dificultar o diagnóstico e o tratamento da tuberculose latente. Estudos realizados na África do Sul e no Brasil (GOLUB et al., 2007; GOLUB et al., 2009) demonstram que tanto o uso de HAART quanto o tratamento para TB latente, individualmente, trazem uma importante redução na incidência de tuberculose, porém essa redução é ainda maior com o uso combinado das duas terapias.

O tratamento preventivo da tuberculose infecção latente com isoniazida reduz o risco de tuberculose em até 64% em indivíduos com teste tuberculínico positivo e é uma intervenção fundamental principalmente antes de o paciente ser elegível para terapia antirretroviral (LAWN et al., 2010). A oferta da terapia preventiva com isoniazida por um mínimo de seis meses para PVHIV em áreas de maior endemicidade da tuberculose, já recomendada pela OMS (FUNDO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A INFÂNCIA, 2010), deve ser intensificada, especialmente antes do uso do tratamento antirretroviral. A probabilidade de não desenvolver tuberculose quando em uso das duas terapias é ainda maior e deve ser sempre incentivada quando necessário, com rigoroso acompanhamento da adesão aos medicamentos. Apesar de o uso da terapia antirretroviral não ter ficado no modelo final da nossa análise, exploramos a análise da estimativa da probabilidade de sobrevivida livre de tuberculose pelo Kaplan Meier estratificada por indicação e tratamento para TB latente nos grupos com e sem uso de terapia antirretroviral. Verificamos que o risco cumulativo de tuberculose, embora já significativo nos pacientes em uso de terapia antirretroviral, foi consideravelmente aumentado quando analisados apenas os pacientes sem uso de terapia antirretroviral. Esses achados reforçam a necessidade da oferta das duas terapias e sugere uma melhor avaliação do uso da terapia, com o tratamento da variável como tempo-dependente.

As doenças crônicas costumam ter uma influência na dieta dos indivíduos, com ingestão insuficiente de alimentos podendo afetar o estado nutricional e levar ao emagrecimento acentuado. Tanto a tuberculose quanto a infecção pelo HIV eram historicamente conhecidas como associadas com a má nutrição (NIYONGABO et al., 1999). Embora na era pós-HAART, com maior cronicidade da Aids, a prevalência de sobrepeso e obesidade seja bem mais significativa neste grupo (MARIZ et al., 2011), o estado nutricional quando deficiente pode agravar o quadro imunológico trazendo maiores complicações. O emagrecimento avaliado através do Índice de Massa Corporal  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ , é descrito como associado à TB nas PVHIV (ALBUQUERQUE et al., 2009) e foi encontrado neste estudo como risco de 2,76 vezes para o desenvolvimento da tuberculose. A síndrome da má absorção e deficiências nutricionais podem também interferir na produção de células vermelhas, o que causa anemia. A anemia, assim como o baixo peso, é comum em infecções crônicas e pode

alcançar níveis de até 95% de prevalência nos indivíduos infectados pelo HIV, onde também está associada com a progressão para Aids e risco aumentado de óbito (BELPERIO e RHEW, 2004; LIM et al., 2006). Um estudo de corte seccional recentemente realizado na Tanzânia (SAATHOFF et al., 2011) encontrou associação entre anemia e coinfeção TB/HIV. Em pacientes diagnosticados com tuberculose na Coreia do Sul, verificou-se que a maioria dos casos de anemia (64,5%) era revertida durante ou após a terapia específica para TB (LEE et al., 2006). Porém, o uso de suplementos de ferro deve ser analisado cautelarmente nos pacientes coinfectados, uma vez que estudos de pesquisa básica têm evidenciado que o aumento de ferro nos macrófagos favorece o crescimento do *M. tuberculosis* e também reduzem a capacidade bactericida da isoniazida (BOELAERT et al., 2007).

O relato de tratamento anterior de tuberculose ocorreu em 56 (38,1%) dos casos de TB incidentes, percentual maior do que os encontrados em regiões da Ásia e Costa do Marfim, de 22% e 24% respectivamente (SEYLER et al., 2005; ZHOU et al., 2009). Para evitar uma doença não diagnosticada, optou-se por excluir os casos de tuberculose incidentes até um mês após de entrada na coorte. Apesar de a recidiva ocorrer mais frequentemente em pessoas infectadas pelo HIV (CROFTS et al., 2010) devido à depleção imunológica e consequente falha na contenção do bacilo (DIEDRICH; FLYNN, 2011), poucos estudos epidemiológicos apresentam a história de TB anterior no modelo de fatores de risco para tuberculose em PVHIV (ANTONUCCI et al., 1995; SEYLER et al., 2005). A conduta atual para pacientes com tratamento anterior para tuberculose não inclui o tratamento profilático, uma vez que esses indivíduos são sensibilizados pela doença passada. Embora não haja estudos suficientes que comprovem se os pacientes com tratamento anterior de tuberculose se beneficiariam de uma quimioprofilaxia para evitar um novo episódio de TB, o risco de 2,35 ( $p < 0,000$ ) encontrado em nosso estudo indica uma especial atenção para esse grupo.

No presente estudo, a variável tabagismo foi categorizada em dois estratos, para efeito de análise de regressão de Cox. O agrupamento dos estratos ex-fumante e fumantes em apenas uma categoria justificou-se pelo fato de, na população de estudo, a maioria dos ex-fumantes ter fumado por um período maior que 10 anos.

A associação entre o tabagismo e a tuberculose na população geral tem sido bastante estudada e evidenciada. A exposição ao tabagismo ativo tem sido relatada como independentemente associada à infecção pelo *M. tuberculosis* (SLAMA et al., 2007), à progressão da infecção para a doença (DAVIES et al., 2006), à recidiva da tuberculose (BATISTA et al., 2008) e à mortalidade por tuberculose (WEN et al., 2010). Estudos indicam também a associação causal dose-resposta entre o tabagismo e a tuberculose (ALCAIDE et

al., 1996; DAVIES et al., 2006). Além de sua associação com a tuberculose já evidenciada na população geral, o tabagismo se mostra importante nos infectados pelo HIV, uma vez que sua prevalência é significativamente mais elevada quando comparada àquela da população geral (VIDRINE, 2009). O tabagismo tem sido estudado em PVHIV em relação à sua associação com a progressão da Aids, maior susceptibilidade a doenças pulmonares, doenças orais relacionadas ao HIV/Aids e doenças cardiovasculares e ao aumento da mortalidade por todas as causas (MARSHALL; MCCORMACK; KIRK, 2009; RICH, 1998; VIDRINE, 2009).

Em consequência da já bem evidenciada associação entre o tabagismo e a tuberculose, recomendações da OMS, em acordo ratificado pelo Brasil, sugerem medidas para fortalecer mutuamente o controle da TB e do tabaco visando controlar o tabagismo nos pacientes com tuberculose através de análise por meio de perguntas, registro e acompanhamento; tratamento para os dependentes de nicotina e não permitindo o fumo em ambientes em que o tratamento da TB seja administrado (BRASIL, 2011c). Embora a associação entre tabagismo e tuberculose na população geral e a associação entre tabagismo e HIV/Aids estejam bem definidas do ponto de vista epidemiológico e imunológico, a relação entre tabagismo, HIV/Aids e tuberculose necessita de maiores esclarecimentos. A maioria dos artigos publicados em PVHIV não estuda o tabagismo como fator de risco para o desenvolvimento da tuberculose, apesar de a literatura sugerir que o fumo pode alterar a resistência nativa e adquirida ao *M. tuberculosis*: exposição ao fumo resulta em mudanças morfológicas e funcionais nos macrófagos alveolares, o que pode contribuir tanto para a susceptibilidade aumentada de um indivíduo para a tuberculose infecção quanto para a reativação da doença latente (MAURYA; VIJAYAN; SHAH, 2002), o que poderia ser ainda mais grave nos pacientes HIV positivos devido à depleção imunológica já existente (RICH, 1998).

O impacto do fumo no desenvolvimento da tuberculose em PVHIV foi estudado por Miguez-Burbano e colaboradores (MIGUEZ-BURBANO et al., 2003) nos Estados Unidos, detectando que os pacientes que fumavam há 20 anos ou mais aumentavam em duas vezes o risco de desenvolvimento da tuberculose ( $p=0,04$ ). Além do aumento do risco de desenvolvimento da TB, o uso diário do cigarro diminuiu em 40% a resposta clínica ao tratamento antirretroviral.

Estudos prospectivos sobre o tabagismo como fator de risco para a tuberculose em PVHIV são escassos. No Brasil, encontramos apenas dois estudos — um estudo de prevalência e um caso controle — sobre os fatores associados à tuberculose no grupo de pacientes soropositivos, e estes não identificaram o tabagismo na associação com a tuberculose (SILVEIRA et al., 2006; TOLEDO; GRECO; ANTUNES, 2000). Esta associação

pode não ter sido evidenciada no trabalho de Silveira e colaboradores, realizado no Rio Grande do Sul, devido à grande exposição ao fumo em ambos os grupos caso e controle (76,3% e 72,4% respectivamente) e, no estudo de Toledo e colaboradores, realizado em Belo Horizonte, embora o fumo não tenha permanecido no modelo final da regressão logística, foi encontrado um p valor limítrofe (0,05) na análise univariada. Uma amostra de tamanho maior poderia talvez detectar uma associação verdadeira no estudo mineiro.

Diante do que foi exposto, justifica-se a manutenção da variável tabagismo no modelo final de fatores de risco para a tuberculose. Acredita-se que a intervenção sobre o hábito entre as pessoas que vivem com HIV seria uma importante ação preventiva para o desenvolvimento tanto da tuberculose primária quanto reativação da TB latente.

Ao analisar as variáveis tabagismo e uso de drogas ilícitas verificou-se uma possível interação entre ambas, embora o uso de drogas não tenha associação com o modelo de fatores de risco para TB em PVHIV, mesmo na ausência do tabagismo. Essa possível interação deve ser analisada posteriormente, com modelos específicos que a levem em consideração.

A respeito das semelhanças e diferenças em relação ao modelo de determinação da tuberculose encontrados nos estudos analisados na revisão sistemática, apresentada na introdução da presente tese, os fatores clínico-laboratoriais estiveram fortemente associados tanto na população aqui estudada quanto nas populações dos estudos incluídos na revisão. A maior diferença encontrada deve-se ao fato de, no nosso estudo, não termos evidenciado associação entre o uso da terapia antirretroviral e o desenvolvimento de tuberculose. Isso pode ter ocorrido pelo fato de mais de 78% dos indivíduos já utilizarem cARV no momento de entrada do estudo, e também pela possibilidade de iniciar a terapia antirretroviral durante o seguimento, sendo necessário analisar esta variável também como tempo-dependente.

Outra diferença foi a inclusão de vários fatores socioeconômicos e de hábitos de vida em nosso estudo, que não foi analisado pela maioria dos trabalhos da revisão sistemática. O controle das análises estatísticas por estas variáveis pode ter sido importante para o modelo final de fatores de risco para TB em PVHIV. Outros fatores analisados em nosso estudo, como anemia e desnutrição, também não foram considerados nos estudos incluídos na revisão sistemática.

As recomendações do Ministério da Saúde para as pessoas vivendo com HIV incluem a realização de prova tuberculínica e acesso ao tratamento da TB latente, quando indicado; investigação de tuberculose ativa para tratamento precoce e integração entre os programas de controle da tuberculose e programas de DST/Aids para um maior sucesso terapêutico do paciente (BRASIL, 2011c). Essas recomendações visam, principalmente, impedir a evolução

da tuberculose doença e seus efeitos consequentes, como toxicidade das terapias antirretroviral e medicamentos para TB, o que influencia na adesão, e o maior risco de mortalidade. É imprescindível a intervenção precoce para evitar que pessoas vivendo com o HIV adoeçam por tuberculose. Os resultados do presente estudo demonstraram a existência de vários alvos de intervenção factíveis, tanto no nível do indivíduo, como no da saúde pública, para tornar possível o controle da morbimortalidade por TB em PVHV.



## **7 CONCLUSÕES**

## 7 CONCLUSÕES

- a) A taxa de incidência de TB de 2,79 por 100 pessoa/ano, encontrada neste estudo, é superior a muitas taxas encontradas em países não africanos;
- b) A estimativa da probabilidade de sobrevivência livre de TB até 3,9 anos foi de 91%;
- c) Os fatores de risco para o desenvolvimento da tuberculose em pessoas que vivem com HIV foram: contagem de linfócitos T CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>, indicação para tratamento de tuberculose latente sem realização do mesmo, desnutrição (IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>), tratamento para tuberculose anterior ao início do seguimento, anemia e ser fumante ou ex-fumante;
- d) A não realização da terapia para tuberculose latente tem um alto risco para o desenvolvimento da tuberculose, sendo recomendada sua investigação e realização por parte do MS e da OMS;
- e) Fatores de risco facilmente detectados através de exames clínicos e laboratoriais, como anemia, baixa contagem de linfócitos T CD4 e desnutrição avaliada pelo IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>, estiveram associados ao desenvolvimento da tuberculose em PVHIV e são passíveis de intervenção;
- f) Embora estatisticamente o tabagismo esteja associado de maneira limítrofe ao desenvolvimento da TB em PVHIV, as várias evidências imunológicas e sua associação independente com o HIV e com a tuberculose na população geral o tornam um fator de risco importante sendo necessário investigar e promover a cessação deste hábito nos pacientes infectados pelo HIV.

## **8 RECOMENDAÇÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS**

## 8 RECOMENDAÇÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

- a) É necessário um maior esforço para o aumento tanto da realização do teste tuberculínico e prescrição da terapia preventiva por parte dos profissionais de saúde, quanto da adesão do paciente a essa terapia;
- b) O estado nutricional do paciente deve ser sempre acompanhado, especialmente em relação ao quadro de anemia, que está relacionado tanto à TB quanto à Aids. Intervenções para reverter a anemia e a desnutrição são importantes no decréscimo do risco de tuberculose;
- c) Devido ao maior percentual de fumantes na população que vive com HIV e as complicações biológicas desse hábito, é importante incorporar intervenções para cessação do tabagismo neste grupo. Modelos recomendados pela OMS e já utilizados com sucesso para as redes de tuberculose, visando à cessação do tabagismo e, conseqüentemente, um menor risco de recidiva e mortalidade, poderiam ser incorporados às clínicas e hospitais de assistência ao infectado pelo HIV com o objetivo de diminuir o risco de desenvolvimento de tuberculose. Os ex-fumantes, principalmente àqueles que fumaram por um longo tempo durante suas vidas, devem também ser mais bem investigados quando à prevenção da tuberculose, uma vez que este grupo também está associado ao desenvolvimento da doença;
- d) A interação entre os programas de controle da tuberculose e programas de DST/Aids é fundamental para o sucesso da prevenção e terapia da coinfeção TB/HIV, devendo ser articulado e presente nos serviços de saúde especializados para o acompanhamento de indivíduos infectados pelo HIV.

## **REFERÊNCIAS**

## REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, M. D. M. et al. Índice de massa corporal em pacientes co-infectados pela tuberculose-HIV em hospital de referência da cidade de Recife, estado de Pernambuco, Brasil. Epidemiologia e Serviços de Saúde, Brasília, DF, v. 18, p. 153-160, 2009.
- ALCAIDE, J. et al. Cigarette smoking as a risk factor for tuberculosis in young adults: a case-control study. Tuberculosis and Lung Diseases, London, v. 77, n. 2, p. 112-116, Abr. 1996.
- ANTONUCCI, G. et al. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. The Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS (GISTA). The Journal of the American Medical Association, Chicago, v. 274, n. 2, p. 143-148, Jul. 1995.
- BADRI, M.; WILSON, D.; WOOD, R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: A cohort study. The Lancet, London, v. 359, n. 9323, p. 2059-2064, 2002.
- BATES, I. et al. Vulnerability to malaria, tuberculosis, and HIV/AIDS infection and disease. Part 1: Determinants operating at individual and household level. The Lancet Infectious Diseases, New York, v. 4, n. 5, p. 267-277, 2004.
- BATISTA, J. D. L. et al. Smoking increases the risk of relapse after successful tuberculosis treatment. International Journal of Epidemiology, London, v. 37, n. 4, p. 841-851, 2008.
- BELPERIO, P. S.; RHEW, D. C. Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: a systematic review of the literature. American Journal of Medicine, New York, v. 116 Sup. 7A, p. 27S-43S, 2004.
- BIZOUARN, P. Kenneth J. Rothman and multicausality in epidemiology. Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique, Paris, v. 60, n. 1, p. 59-69, 2012.
- BOELAERT, J. R. et al. The effect of the host's iron status on tuberculosis. Journal of Infectious Diseases, Chicago, v. 195, n. 12, p. 1745-1753, 2007.
- BOFFO, M. M. S. et al. Tuberculose associada à AIDS: características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes atendidos em um serviço de referência do sul do Brasil. Jornal Brasileiro de Pneumologia, Brasília, DF, v. 30, p. 140-146, 2004.
- BOLETIM ELETRÔNICO EPIDEMIOLÓGICO. Brasília, DF: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, n. 2, 2009.
- BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. Brasília, DF, 2003.
- \_\_\_\_\_. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV: 2008. Brasília, DF, p.244, 2008.

\_\_\_\_\_. Série Histórica da Taxa de Mortalidade de Tuberculose. Brasília, DF, 2011a.

Disponível em:

<[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/taxa\\_mortalidade\\_tuberculose\\_1999\\_2010\\_2010\\_11.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/taxa_mortalidade_tuberculose_1999_2010_2010_11.pdf)>. Acesso em: 28 jan. 2012.

\_\_\_\_\_. Série histórica da Taxa de Incidência de Tuberculose. Brasília, DF, 2011b.

Disponível em:

<[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/taxa\\_incendencia\\_tuberculose\\_1990\\_2011\\_2010\\_11.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/taxa_incendencia_tuberculose_1990_2011_2010_11.pdf)>. Acesso em: 28 jan. 2012.

\_\_\_\_\_. Manual e recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília, DF. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 2011c.

BRINKHOF, M. W. G. et al. Tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy in low-income and high-income countries. Clinical Infectious Diseases, Chicago, v. 45, n. 11, p. 1518-1521, 2007.

BROWN, M. et al. Schistosoma mansoni, nematode infections, and progression to active tuberculosis among HIV-1-infected Ugandans. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, Baltimore, v. 74, n. 5, p. 819-825, 2006.

BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M. T.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M. R. Técnicas de análise de sobrevivência. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 18, n. 3, p. 579-594, 2002.

CAMARGO JR., K. R. D.; COELI, C. M. Reclink: aplicativo para o relacionamento de bases de dados, implementando o método probabilistic record linkage. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 16, p. 439-447, 2000.

CARVALHO, A. C. et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis to contacts of HIV-infected tuberculosis patients. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, New York, v. 164, n. 12, p. 2166-2171, 2001.

CARVALHO, L. G. M. D. et al. Co-infecção por Mycobacterium tuberculosis e vírus da imunodeficiência humana: uma análise epidemiológica em Taubaté (SP). Jornal Brasileiro de Pneumologia, Brasília, DF, v. 32, p. 424-429, 2006.

CASANOVAS, F. M. et al. Survival in patients with tuberculosis infected with HIV. Study of the deaths within the first nine months. Revista Española de Salud Pública, Madrid, v. 73, n. 5, p. 549-562, 1999.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (Estados Unidos). Reported HIV status of tuberculosis patients--United States, 1993-2005. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), Atlanta, v. 56, n. 42, p. 1103-1106, 2007.

\_\_\_\_\_. Fact Sheets in Alcohol and Public Health. Atlanta, GA, 2010. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/alcohol/fact-sheets/alcohol-use.htm>>. Acesso em: 25 ago. 2011.

CHEN, Z. W. Immunology of AIDS virus and mycobacterial co-infection. Current HIV Research, Sharjah, v. 2, n. 4, p. 351-355, 2004.

COSTA, J. G. et al. Tuberculose em Salvador: custos para o sistema de saúde e para as famílias. Revista de Saúde Pública, São Paulo, v. 39, p. 122-128, 2005.

CROFTS, J. P. et al. Risk factors for recurrent tuberculosis in England and Wales, 1998-2005. Thorax, London, v. 65, n. 4, p. 310-314, 2010.

DAVIES, P. D. et al. Smoking and tuberculosis: the epidemiological association and immunopathogenesis. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, London, v. 100, n. 4, p. 291-298, 2006.

DE LANNOY, L. H. et al. Tuberculosis incidence and risk factors among patients living with HIV/AIDS in public health service institutions in Brasilia, Federal District. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Brasília, DF, v. 41, n. 6, p. 549-555, 2008.

DEMBELE, M. et al. Incidence of tuberculosis after HAART initiation in a cohort of HIV-positive patients in Burkina Faso. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, Paris, v. 14, n. 3, p. 318-323, 2010.

DIEDRICH, C. R.; FLYNN, J. L. HIV-1/mycobacterium tuberculosis coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate tuberculosis? Infection and Immunity, Washington, v. 79, n. 4, p. 1407-1417, 2011.

ELLIOTT, A. M. et al. Eosinophilia and progression to active tuberculosis in HIV-1-infected Ugandans. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, London, v. 97, n. 4, p. 477-480, 2003.

ELZI, L. et al. Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. Clinical Infectious Diseases, Chicago, v. 44, n. 1, p. 94-102, 2007.

FERRAZ, J. C. et al. Immune factors and immunoregulation in tuberculosis. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, Ribeirão Preto, v. 39, n. 11, p. 1387-1397, 2006.

FUCHS, S. C.; PAIM, B. S. Revisão sistemática de estudos observacionais com metanálise. Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, v. 30, n. 3, p. 294-301, 2010.

FUNDO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A INFÂNCIA, W. U. Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector: progress report 2010. Geneve, 2010.

GIRARDI, E. et al. Incidence of tuberculosis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Europe and North America. Clinical Infectious Diseases, Chicago, v. 41, n. 12, p. 1772-1782, 2005.

GODOY, P.; CASTILLA, J.; RULLAN, J. V. Incidence and risk factors for the association of AIDS and tuberculosis. Medicina clínica, Madrid, v. 110, n. 6, p. 205-208, 1998.



GOLUB, J. E. et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: A prospective cohort. AIDS, London, v. 23, n. 5, p. 631-636, 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, London, v. 21, n. 11, p. 1441-1448, 2007.

GRANT, A. Tuberculosis among people with HIV infection in the United Kingdom: Opportunities for prevention? AIDS, London, v. 23, n. 18, p. 2507-2515, 2009.

HUDSON, C. P.; WOOD, R.; MAARTENS, G. Diagnosing HIV-associated tuberculosis: reducing costs and diagnostic delay. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, Paris, v. 4, n. 3, p. 240-245, 2000.

HUMFLEET, G. L. et al. Characteristics of HIV-positive cigarette smokers: a sample of smokers facing multiple challenges. AIDS Education and Prevention, New York, v. 21, n. 3 Suppl, p. 54-64, 2009.

JAMAL, L. F.; MOHERDAUI, F. Tuberculose e infecção pelo HIV no Brasil: magnitude do problema e estratégias para o controle. Revista de Saúde Pública, São Paulo, v. 41, p. 104-110, 2007.

JERENE, D.; NAESS, A.; LINDTJORN, B. Antiretroviral therapy at a district hospital in Ethiopia prevents death and tuberculosis in a cohort of HIV patients. AIDS Research and Therapy, London, v. 3, p. 10, 2006.

JONES, J. L. et al. HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, Paris, v. 4, n. 11, p. 1026-1031, 2000.

KLEINBAUM, D. G.; KLEIN, M. The Cox Proportional Hazards Model and It's Characteristics. In: \_\_\_\_\_. Survival Analysis: a self-learning text. 2. ed. 2005. cap. 3, p.83-129.

KRANZER, K. et al. Yield of HIV-associated tuberculosis during intensified case finding in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Infectious Diseases, New York, v. 10, n. 2, p. 93-102, 2010.

LANNOY, L. H. et al. Tuberculosis incidence and risk factors among patients living with HIV/AIDS in public health service institutions in Brasilia, Federal District. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Brasília, DF, v. 41, n. 6, p. 549-555, 2008.

LAWN, S. D.; BADRI, M.; WOOD, R. Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART: Long term incidence and risk factors in a South African cohort. AIDS, London, v. 19, n. 18, p. 2109-2116, 2005.

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, London, v. 20, n. 12, p. 1605-1612, 2006.

- LAWN, S. D. et al. Short-term and long-term risk of tuberculosis associated with CD4 cell recovery during antiretroviral therapy in South Africa. AIDS, London, v. 23, n. 13, p. 1717-1725, 2009.
- 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, New York, v. 10, n. 7, p. 489-498, 2010.
- LE MINOR, O. et al. Predictors of pneumocystosis or tuberculosis in HIV-infected Asian patients with AFB smear-negative sputum pneumonia. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, New York, v. 48, n. 5, p. 620-627, 2008.
- LEE, S. W. et al. The prevalence and evolution of anemia associated with tuberculosis. Journal of Korean Medical Science, Seoul, v. 21, n. 6, p. 1028-1032, 2006.
- LIM, H. J. et al. Effect of tuberculosis preventive therapy on HIV disease progression and survival in HIV-infected adults. HIV Clinical Trials, St. Louis, v. 7, n. 4, p. 172-183, 2006.
- MARIZ, C. D. A. et al. Body mass index in individuals with HIV infection and factors associated with thinness and overweight/obesity. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 27, p. 1997-2008, 2011.
- MARKOWITZ, N. et al. Incidence of tuberculosis in the United States among HIV-infected persons. Annals of Internal Medicine, Philadelphia, v. 126, n. 2, p. 123-132, 1997.
- MARSHALL, M. M.; MCCORMACK, M. C.; KIRK, G. D. Effect of cigarette smoking on HIV acquisition, progression, and mortality. AIDS Education and Prevention, New York, v. 21, n. 3 Suppl, p. 28-39, 2009.
- MAURYA, V.; VIJAYAN, V. K.; SHAH, A. Smoking and tuberculosis: an association overlooked. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, Paris, v. 6, n. 11, p. 942-951, 2002.
- MENEZES, A. M. B. et al. Incidência e fatores de risco para tuberculose em Pelotas, uma cidade do Sul do Brasil. Revista Brasileira de Epidemiologia, São Paulo, v. 1, p. 50-60, 1998.
- MIGUEZ-BURBANO, M. J. et al. Increased risk of *Pneumocystis carinii* and community-acquired pneumonia with tobacco use in HIV disease. International Journal of Infectious Diseases, Hamilton, v. 9, n. 4, p. 208-217, 2005.
- MIGUEZ-BURBANO, M. J. et al. Impact of tobacco use on the development of opportunistic respiratory infections in HIV seropositive patients on antiretroviral therapy. Addiction Biology, Abingdon, v. 8, n. 1, p. 39-43, 2003.
- MOCROFT, A. et al. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. EuroSIDA study group. AIDS, London, v. 13, n. 8, p. 943-950, 1999.

- MORENO, S. et al. Incidence and risk factors for tuberculosis in HIV-positive subjects by HAART status. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, Paris, v. 12, n. 12, p. 1393-1400, 2008.
- MOURA, L. C. et al. An evaluation of factors associated with taking and responding positive to the tuberculin skin test in individuals with HIV/AIDS. BMC Public Health, London, v. 11, p. 687, 2011.
- MUNIZ, J. N. et al. Aspectos epidemiológicos da co-infecção tuberculose e vírus da imunodeficiência humana em Ribeirão Preto (SP), de 1998 a 2003. Jornal Brasileiro de Pneumologia, Brasília, DF, v. 32, p. 529-534, 2006.
- NIYONGABO, T. et al. Tuberculosis, human immunodeficiency virus infection, and malnutrition in Burundi. Nutrition, Burbank, v. 15, n. 4, p. 289-293, 1999.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneve. 1990.
- \_\_\_\_\_. Recommendations of the Interim Policy on Collaborative TB/HIV activities. The Weekly Epidemiological Record (WER), Geneve, v. 79, n. 1-2, p. 6-11, 2004
- \_\_\_\_\_. Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. Geneve, 2008.
- \_\_\_\_\_. A guide to monitoring and evaluation for collaborative TB/HIV activities – 2009 revision. Geneve, 2009.
- \_\_\_\_\_. Priority research questions for tuberculosis/human immunodeficiency virus (TB/HIV) in HIV-prevalent and resource-limited settings. Geneve, 2010.
- \_\_\_\_\_. Global tuberculosis control: WHO report 2011. Geneve, 2011.
- PINHO, A. M. et al. Chemoprophylaxis for tuberculosis and survival of HIV-infected patients in Brazil. AIDS, London, v. 15, n. 16, p. 2129-2135, 2001.
- PROGRAMA CONJUNTO DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE HIV/AIDS. 2004 report on the global HIV/AIDS epidemic: 4th Global report. p.99-123. Geneve, 2004
- \_\_\_\_\_. AIDS epidemic update: December 2007. Geneve, 2007.
- \_\_\_\_\_. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. Geneve, 2010.
- PULIDO, I. et al. The TLR4 ASP299GLY polymorphism is a risk factor for active tuberculosis in Caucasian HIV-infected patients. Current HIV research, Sharjah, v. 8, n. 3, p. 253-258, 2010.
- RAJASEKARAN, S. et al. Post-HAART tuberculosis in adult and adolescents with HIV in India: Incidence, clinical and immunological profile. Indian Journal of Tuberculosis, New Delhi, v. 56, n. 2, p. 69-76, 2009.

REYNOLDS, N. R. Cigarette smoking and HIV: more evidence for action. AIDS Education and Prevention, New York, v. 21, n. 3, p. 106-121, 2009, Supplement.

RICH, E. A. Activation-inactivation of HIV-1 in the lung. Journal of Biomedical Science, Basel, v. 5, n. 1, p. 1-10, 1998.

SAATHOFF, E. et al. Anemia in adults with tuberculosis is associated with HIV and anthropometric status in Dar es Salaam, Tanzania. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, Paris, v. 15, n. 7, p. 925-932, 2011.

SEYLER, C. et al. Risk factors for active tuberculosis after antiretroviral treatment initiation in Abidjan. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, New York, v. 172, n. 1, p. 123-127, 2005.

SHARMA, S. K.; MOHAN, A.; KADHIRAVAN, T. HIV-TB co-infection: epidemiology, diagnosis & management. Indian Journal of Medical Research, New Delhi, v. 121, n. 4, p. 550-567, 2005.

SILVEIRA, J. M. et al. Prevalência e fatores associados à tuberculose em pacientes soropositivos para o vírus da imunodeficiência humana em centro de referência para tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida na região sul do Rio Grande do Sul. Jornal Brasileiro de Pneumologia, Brasília, DF, v. 32, p. 48-55, 2006.

SLAMA, K. et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, Paris, v. 11, n. 10, p. 1049-1061, 2007.

SOUZA, C. T. et al. Effectiveness and safety of isoniazid chemoprophylaxis for HIV-1 infected patients from Rio de Janeiro. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v. 104, n. 3, p. 462-467, 2009.

SWAMINATHAN, S. et al. Risk of development of tuberculosis in HIV-infected patients. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, Paris, v. 4, n. 9, p. 839-844, 2000.

TOLEDO, A. C. D.; GRECO, D. B.; ANTUNES, C. M. F. Risk factors for tuberculosis among human immunodeficiency virus-infected persons. A case-control study in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil (1985-1996). Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v. 95, n. 4, p. 437-443, 2000.

VENKATESH, P. A. et al. Predictors of incident tuberculosis among HIV-1-infected women in Tanzania. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, Paris, v. 9, n. 10, p. 1105-1111, 2005.

VIDRINE, D. J. Cigarette smoking and HIV/AIDS: health implications, smoker characteristics and cessation strategies. AIDS Education and Prevention, New York, v. 21, n. 3, p. 3-13, 2009, Supplement.

WELLS, G. A. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa: Ottawa Health Research Institute.

Disponível em: <[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)>. Acesso em: 14 jul. 2011.

WEN, C. P. et al. The reduction of tuberculosis risks by smoking cessation. BMC Infectious Diseases, London, v. 10, p. 156, 2010.

WOLDAY, D. et al. Low CD4+ T-cell count and high HIV viral load precede the development of tuberculosis disease in a cohort of HIV-positive Ethiopians. Ethiopian Medical Journal, Addis Abada, v. 41, suppl. 1, n. 1, p. 67-72, 2003.

WOOD, R.; MAARTENS, G.; LOMBARD, C. J. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology, Hagerstown, v. 23, n. 1, p. 75-80, 2000.

ZHOU, J. et al. Risk and prognostic significance of tuberculosis in patients from The TREAT Asia HIV Observational Database. BMC Infectious Diseases, London, v. 9, 2009.

**APÊNDICES**

**Apêndice A – Artigo**

## Apêndice A – Artigo

Formatado e submetido ao periódico **Revista Brasileira de Epidemiologia**

### **Socioeconomic factors associated with smoking in people living with HIV by gender, in Recife, Brazil**

*Fatores socioeconômicos associados com o tabagismo em pessoas vivendo com o HIV por sexo em Recife, Brasil*

Joanna d’Arc Lyra Batista<sup>I\*</sup>, Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque<sup>I</sup>, Ricardo Arraes de Alencar Ximenes<sup>II,III</sup>, Demócrito de Barros Miranda-Filho<sup>II</sup>, Heloisa Ramos Lacerda de Melo<sup>II,III</sup>, Magda Maruza<sup>IV</sup>, Libia Vilela Moura<sup>III</sup>, Eduardo Jaime Seara Pinto da Costa Ferraz<sup>I</sup> and Laura Cunha Rodrigues<sup>V</sup>

#### **Resumo**

**Introdução:** Tabagismo é a principal causa de morte evitável no mundo e a sua prevalência é maior em pessoas infectadas pelo HIV. Embora haja plausibilidade biológica no fato de o tabagismo aumentar a morbi-mortalidade de pessoas que vivem com HIV, poucos estudos em países em desenvolvimento têm analisado os determinantes e as consequências desse hábito nessa população. **Objetivos:** Estimar a prevalência de tabagismo e identificar os fatores associados com o tabagismo e com a cessação do tabagismo em infectados pelo HIV, por gênero. **Métodos:** Estudo longitudinal utilizando os dados de base de uma coorte prospectiva de pacientes com HIV atendidos em dois centros de referência em Recife, nordeste do Brasil, entre junho de 2007 e outubro de 2009. **Resultados:** A prevalência de tabagismo foi de 28,9%. Para ambos os sexos, tabagismo foi associado com alcoolismo e uso de maconha. Entre as mulheres, o tabagismo esteve associado com não ser casada, morar só, e não saber ler e escrever; e entre os homens esteve associado com idade  $\geq 40$  anos, baixa renda mensal e uso de crack. Comparado com os ex-fumantes, fumantes foram mais jovens, não casados, bebiam mais e fumavam maconha. **Conclusão:** Incorporar intervenções para cessação do tabagismo no tratamento de pacientes com HIV/AIDS pode aumentar a qualidade e expectativa de vida desses pacientes, uma vez que o tabagismo está relacionado com maior risco de morte, recidiva da tuberculose e também com doenças crônicas não infecciosas, que têm aumentado neste grupo devido à maior sobrevida conferida pela terapia antirretroviral potente (HAART).

**Palavras-chave:** Tabagismo. HIV. Fatores associados. Fatores socioeconômicos. Prevalência. Sexo.

<sup>I</sup> Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/FIOCRUZ, Recife, Brasil

<sup>II</sup> Universidade de Pernambuco, Recife, Brasil

<sup>III</sup> Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil

<sup>IV</sup> Hospital Correia Picanço, Secretaria de Saúde, Recife, Brasil

<sup>V</sup> London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK.

Este projeto foi financiado pelo Ministério da Saúde do Brasil (CSV 182/06) e pelo CNPq (Processo n° 10567/2006-0)

Endereço para correspondência:

Joanna d’Arc Lyra Batista.

Endereço: Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/FIOCRUZ, Av. Moraes Rego, s/n Campus da Universidade Federal de Pernambuco; Cidade Universitária, Recife PE, CEP: 50670-420. Brazil. Fax: 55 81 2101-2614.

E-mail: joannalyra@gmail.com



## Introduction

Smoking is the main risk factor for preventable death in the world and there is evidence of its association with cancers, respiratory and cardiovascular diseases<sup>1,2</sup>. While smoking decreased in many developed countries, worldwide it increased around 50%, between 1975 and 1996, mainly due to an increase in cigarette consumption in developing countries<sup>3</sup>. There are sex-specific biological and social differences in both males and females, and the tobacco companies are investing heavily in the low-income and middle-income countries, where most potential new female users live<sup>4</sup>.

Brazil stands out as the largest exporter and the fourth largest producer of tobacco in the world and it is estimated that about one third of its adult population smokes, registering about 200,000 deaths a year related to smoking<sup>5</sup>. In recent years the Ministry of Health began to develop a broad and hard-hitting program of Tobacco Control, registering a decline in the prevalence of smoking in Brazil, from 35% to 16%, between 1989 and 2006. In 2006 the prevalence of smoking among men was 20% and 13% among women in major cities in Brazil<sup>3,6</sup>. Nevertheless smoking increased in low-income and lower literacy populations<sup>6</sup>, which also have the highest rates in the country for diseases such as HIV/AIDS<sup>7</sup>.

Studies reporting the effects of tobacco on the acquisition of HIV infection and progression to AIDS show controversial results<sup>8-11</sup>. There are reports that smoking reduces by 40% the immune and virological response to antiretroviral therapies<sup>9</sup>.

Although mortality from opportunistic diseases associated with HIV infection has declined after the widespread use of HAART<sup>12-15</sup> mortality from diseases related to smoking such as cardiovascular disease has increased in this population<sup>16,17</sup>. This evidence suggests the need for intervention to reduce smoking and other risk factors associated with cardio vascular mortality in patients infected with HIV. Besides the importance of smoking in relation to non-infectious diseases, smoking also appears as a significant risk factor for infectious diseases

like tuberculosis, which is a major opportunistic infection and cause of death in HIV/AIDS patients.

In recent years there has been increasing interest in studies of the prevalence and factors associated with smoking in people living with HIV in developed countries<sup>18-20</sup>. Many authors have reported that smoking prevalence is much higher among people with HIV compared to the general population<sup>9,10,18,19</sup> with rates ranging from 45-74%<sup>16,19</sup>. There is evidence that smoking causes immunosuppression in the lung, characterized by local suppression of CD4, CD8, TNF- $\alpha$  and IL-1b which may predispose individuals to bacterial infection<sup>21</sup>. Ohta *et al.*<sup>22</sup> have described that a decrease in alveolar macrophages could be the cause of this suppression of the local inflammatory response and a predisposition to bacterial and viral infections.

Studies of smoking in patients with HIV/AIDS are still rare in developing countries, where both the HIV/AIDS epidemics and the burden of smoking are greater. The objective of the present study was to estimate the prevalence of smoking, the characteristics of tobacco use and identify the socioeconomic factors associated with smoking and smoking cessation in patients with HIV, exploring differences by gender. The results of this study may contribute to a better understanding of the interrelationship between socioeconomic conditions, smoking and gender in a particular situation of greater vulnerability to drug use. This may increase the scope of action for the control of morbidity and mortality of patients living with HIV.

## **Methods**

### **Study Population, Recruitment, and Survey Methods**

The study was carried out in Recife, a city in the Northeast Region of Brazil, with an estimated population of 1,561,659 inhabitants in 2009. This cross-sectional study was conducted between June 2007 and October 2009, with HIV/AIDS patients aged 18 years or more, attending two HIV/AIDS referral centers. Patients were invited to participate in the study when they went to the health service for regular consultation and/or hospitalization. After signing the informed consent, patients were interviewed by trained professionals who used a questionnaire designed specifically for this research. Five participants were excluded from the study because they did not provide responses to items relating to smoking behavior. The study was conducted in two stages: first, the prevalence of smoking was estimated and the profile of smoking behavior was described in HIV/AIDS patients.

In the second stage, data was analyzed as case-control to identify factors associated with smoking by gender.

### **Definition of Variables Used in Analyses**

The dependent variable was smoking behavior, classified as: never smoked (those who have never smoked in their life); former smokers (those who were not smoking at the time of the study and had quit smoking at least six months before); and current smokers (those who were smokers at the time of the study or had quit smoking less than six months before). This classification of smoking behavior was similar to that used in previous studies with people living with HIV<sup>23,24</sup>.

The independent variables, representing the factors potentially associated with smoking behavior, were classified as: demographic (age and race), socioeconomic (marital status, social network, income of head of household), length of time the individual has been aware of his/her HIV status, and lifestyle (use of illicit drugs: marijuana, cocaine and crack; and

alcohol drinking status, categorized into two levels: abstainer or light drinker, and heavy drinker).

The criterion adopted for the consumption of alcohol was based on the number of drinks per day, according to the definition of the patterns of alcohol drinking accepted by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC)<sup>25</sup>. Individuals were then classified as abstainers or light drinkers (non drinker or drink no more than 2 drinks per day for men and 1 drink per day for women), and heavy drinkers (drink more than 2 drinks per day for men and 1 drink per day for women).

The variable “monthly income of the head of the household” was classified according to the minimum wage (MW) in Brazil during the study period.

The additional analysis (for current smokers alone) considered the dependent variable to be cigarette consumption, categorized as: up to 10 cigarettes per day (half a pack) and more than 10 cigarettes per day (more than half a pack).

### **Data Analysis**

The whole analysis (except for cigarette consumption) was stratified by gender. Multinomial analysis was used because of the interest in studying a single outcome - smoking behavior - with three levels: never smoked, former smokers and current smokers. In a second multinomial analysis, the objective was to study the factors associated with being a current smoker, by comparing this group with that former smokers (who had quitted smoking). All variables which were associated with smoking behavior in the univariate analysis with a p value below 0.20 were included in the multinomial logistic regression. The variables whose association with at least one of the outcome levels was statistically significant ( $p < 0.05$ ) remained in the final model. As the measure of association in the multinomial analysis, RRR (Relative Risk Ratio), is similar to the OR, from a statistical point of view, the tables presented here show the OR. The software used was Stata 9.0 (Stata-Corp LP, College

Station, TX). The study was approved by the Ethics Committee of the Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

## Results

The study included 1,815 people living with HIV/AIDS, 62.3% being men. The mean age was 39.6 for both genders, with a standard deviation of 9.6 years for men and 9.4 years for women. The average monthly income was R\$ 648 Brazilian currency (one minimal wage= R\$ 350 or \$ 191 in 2008) and 11.1% were illiterate. The monthly income was higher for men compared with women ( $p < 0.001$ ).

Table 1 shows characteristics of smoking behavior among people living with HIV/AIDS, according to gender. The prevalence of smoking in the study was 28.9%, and the distribution by gender showed a statistically significant difference ( $p < 0.001$ ). Smoking for more than 10 years was more frequent among men (84.3%), than among women (79.1%),  $p = 0.045$ , and the mean age for starting smoking was 16 years (range 6 - 47 years old) for both genders. Most current smokers (53.5% men and 63.7% of women) reported smoking up to half a pack per day (equivalent to 10 cigarettes a day) and only 3.8% of all smokers and former smokers (37/966) started smoking after testing positive for HIV.

### **Association between smoking behavior and socio-demographic variables**

The absolute and relative distribution of smoking behavior according to selected characteristics and the results of univariate multinomial analysis are shown for men in Table 2 and for women in Table 3.

Table 4 presents the final model of the multinomial logistic regression of the factors associated with smoking, compared with non-smokers, in people living with HIV/AIDS, stratified according to gender. Among men, being a former smoker (rather than a non-smoker) was associated with age  $\geq 40$  years (OR 2.45, 95% CI 1.72-3.50), marijuana use (OR 3.55, 95% CI 2.38-5.30) and being married (OR 0.63, 95% CI 0.43-0.91). Among women, being a

former smoker (rather than a non-smoker) was associated with age  $\geq$  40 years (OR 2.71, 95% CI 1.84-3.99) and marijuana use (OR 3.91, 95% CI 2.21-6.91).

Compared with non-smokers, the current smoking behavior among men was associated with age  $\geq$ 40 years (OR 1.56, 95% CI 1.11-2.20), heavy drinking (OR 3.68, 95% CI 2.61-5.17), marijuana use (OR 4.26, 95% CI 2.90-6.27), crack use (OR 4.11, 95% CI 1.72-9.86) and a monthly income of  $<$ 2MW (OR 2.13, 95% CI 1.42-3.19); Compared with non-smokers, current smoking behavior among women was associated with heavy drinking (OR 4.73, 95% CI 2.99-7.48), marijuana use (OR 6.69, 95% CI 3.79-11.7), being unmarried (OR 2.39, 95% CI 1.27-4.49), living alone or in a shelter (OR 2.23, 95% CI 1.17-4.22) and being illiterate (OR 2.01, 95% CI 1.17-3.45).

### **Additional Analysis**

In an additional multinomial regression analysis (Table 5), we studied the factors associated with being a current smoker compared with being a former smoker which could be a proxy of smoking cessation. The variables associated with being current smoking among men were: heavy drinking ( $p < 0.001$ ), crack use ( $p=0.027$ ) and not being married ( $p < 0.001$ ). The variables associated with being current smoking among women were: being younger (age  $<$  40 years;  $p=0.023$ ), heavy drinking ( $p < 0.001$ ) and marijuana use ( $p=0.035$ ).

We also analyzed the association between the number of cigarettes smoked per day (cigarette consumption, categorized as: up to 10 and more than 10 cigarettes) and socio-demographic variables and lifestyle habits. Only being male and younger (18 to 39 years) were associated with smoking more than 10 cigarettes per day ( $p = 0.015$ ) (data not tabulated).

## Discussion

The overall prevalence of smoking found in this population was 28.9%. Most of smokers (56.5%) smoked at least 1 – 10 cigarettes (half a pack) per day and had smoked for over 10 years (82.5%). The prevalence of smoking found in this population was lower than that found in most studies for individuals with HIV/AIDS in Europe and North America<sup>10,16,18-20,26</sup>. The prevalence of smoking was higher ( $p < 0.001$ ) among men (32.6%) than among women (22.9%), and these rates are higher than those found in the general population aged over 15 and resident in Recife (17.4%), the city covered by this study<sup>27</sup>.

It is worth pointing out that the mean age found for starting smoking was 16 for both genders. Only 3.8% started smoking after learning of their HIV-positive status, suggesting that, in general, smoking precedes infection.

The study results showed that, among women, marijuana use, heavy alcohol consumption, being unmarried, living alone or in a shelter and being illiterate were associated with current smoking compared with not smoking. Among men, age  $\geq 40$  years, marijuana use, crack use, heavy alcohol consumption and a monthly income of  $< 2\text{MW}$  were associated with current smoking compared with not smoking.

Factors associated with current smoking when compared with not smoking, for both genders were those related to habits such as heavy alcohol consumption and drug use. The association of heavy consumption of alcohol<sup>28,29</sup> and illicit drug use<sup>29-31</sup> with smoking in patients infected by HIV has been widely reported in the literature.

Although this association is also found in the general population<sup>16</sup>, the context of the HIV/AIDS population deserves special attention. Concomitant use of these substances leads to the interaction of their individual effects on CD4 T cell count, leading to a decline and progression to AIDS, as described in relation to the use of alcohol, crack and cocaine<sup>32,33</sup>.



The literature does not report a significant association between marijuana use and progression to AIDS or changes in the effects of antiretroviral therapy<sup>34</sup>, and its use is related to the improvement of various symptoms such as nausea and depression<sup>35</sup>. Nevertheless, we must stress that marijuana may cause disturbances of the memory and attention that can have an effect on adherence to treatment<sup>36,37</sup> and in the present study, marijuana use was associated with smoking.

Factors associated with current smoking, compared with non-smoking, for men alone were age  $\geq 40$  years, crack use and low monthly income. On the other hand, factors indicating lack of social support - not being married, living alone or in shelters and illiteracy - were associated with current smoking among women alone. Women had lower income than men in the study population, a fact that can increase women's vulnerability to lack of social support.

Several studies have shown a strong association between low socioeconomic status and smoking<sup>38-40</sup> and this was also found in our study. In the final model, monthly family income below two minimum wages remained associated with smoking among HIV-positive men, emphasizing the impoverishment of both the HIV epidemic and smoking. This is worrying, since in addition to greater impairment of individuals' health at biological level, much of their meager income is used for the purchase of cigarettes, rather than the purchase of food better education and health.

The strong association between lack of social support and smoking among women with HIV/AIDS also deserves attention. Strategies specifically addressing smoking cessation in HIV-positive women should be strongly encouraged, because in this group, antiretroviral therapy is not as beneficial in smokers as it is in nonsmokers, as shown by Feldman *et al.*, after adjustment for social variables<sup>41</sup>.

Knowledge of factors associated with current smoking, having former smoker as the comparison group, is important, since studies suggest that this behavioral change is more

difficult to achieve in people living with HIV/AIDS because they have higher levels of nicotine dependence when compared to a similar non-HIV population<sup>42</sup>. This analysis showed that heavy alcohol drinking, crack use and not being married were characteristics associated with current smoking for men; and being younger, heavy alcohol drinking and marijuana use were characteristics associated with current smoking for women. Despite guideline for smoking cessation from the Ministry of Health recognizes the association of AIDS with smoking and other addictions<sup>43</sup>, and cessation is reported to be less effective in patients with HIV compared to the general population<sup>44</sup>, there is no indication of specific interventions for people living with HIV/AIDS.

The international literature has often found higher prevalence of smoking among the young<sup>26</sup>, although, in the present study, the prevalence of current smoking was similar in both age groups. However, when the analysis was performed to study the cigarette consumption only for current smokers we found that young adults (18 to 39 years) smoke more than 10 cigarettes per day, which points to the need for intervention by the tobacco control program in Brazil, to specifically address this sector of the HIV/AIDS population.

One limitation on this study was not having included the Fagerström test in the questionnaire, to assess the degree of dependence on smoking and also the fact that it is a cross-sectional study with consequent limitations on the temporality of associations. Nevertheless, our results reinforce the importance of smoking control programs specifically aimed at people with HIV/AIDS.

Smoking has been associated with several AIDS-related diseases, such as pulmonary infections, oral diseases and malignancies. Furthermore, smoking has been associated with tuberculosis in people infected with HIV<sup>45</sup>, and tuberculosis is the main cause of death among people living with HIV/AIDS in developing countries including Brazil. Savès *et al.*<sup>46</sup>, using the Anderson equation to estimate the Relative Risk for coronary heart disease in the HIV-

infected population, reported that it was higher for smokers in both sexes, with the smoking attributable risks being 65% and 29% for men and women, respectively. Moreover, cessation of smoking is more likely to reduce cardiovascular risk than either the choice of antiretroviral therapy for HIV-infected persons<sup>47</sup>.

## **Conclusions**

Interventions directed to smoking cessation in this population are important to avoid all these complications. In Brazil, most counseling programs and guidelines for action addressing HIV patients have excellent approaches for drug usage but do not include interventions relating to smoking cessation. Intervention regarding smoking cessation for people living with the HIV/AIDS is justified by the high prevalence of smoking, its biological effects on antiretroviral therapy and its association with adverse treatment events. As the population living with HIV/AIDS seems to be more vulnerable to tobacco use, the incorporation of smoking cessation interventions in their treatment may increase the life expectancy and quality of life, but smoking cessation programs should take into account the specificities of this population, if they are to be successful.

## **Competing interests**

The author(s) declare that they have no competing interests.

## References

1. Stramari LM, Kurtz M, Da Silva LCC. Prevalência e fatores associados ao tabagismo em estudantes de medicina de uma universidade em Passo Fundo (RS). *J Bras Pneumol*. 2009;35(5):442-8.
2. Oliveira MVC, Oliveira TR, Pereira CAC, Bonfim AV, Leitão Filho FS, Voss LR. Smoking among hospitalized patients in a general hospital. *J Bras Pneumol*. 2008;34(11):936-41.
3. Cavalcante T, Pinto M. Considerações sobre tabaco e pobreza no Brasil: consumo e produção de tabaco. INCA, Ministério da Saúde. Brasília, DF; 2006. Available at: [http://www.inca.gov.br/tabagismo/publicacoes/tabaco\\_pobreza.pdf](http://www.inca.gov.br/tabagismo/publicacoes/tabaco_pobreza.pdf) Accessed February 17, 2011.
4. WHO. Gender and tobacco control: a policy brief. World Health Organization. Geneva. 2007.
5. Araújo AJ, Menezes AMB, Dórea AJPS, et al. Diretrizes para a cessação do tabagismo. *J Bras Pneumol*. 2004;30(2):2-76.
6. Iglesias R, Jha P, Pinto M, Silva VLC, Godinho J. Controle do tabagismo no Brasil. Banco Internacional para Reconstrução e Desenvolvimento/ The World Bank Washington DC. 2007
7. Dourado I, Milroy CA, Mello MAG, et al. HIV-1 seroprevalence in the general population of Salvador, Bahia State, Northeast Brazil. *Cad Saude Publica*. 2007;23(1):25-32.
8. Wolf R, Freedman D. Cigarette smoking, sexually transmitted diseases, and HIV/AIDS. *Int J Dermatol*. 2000;39(1):1-9.
9. Humfleet GL, Delucchi K, Kelley K, Hall SM, Dilley J, Harrison G. Characteristics of HIV-positive cigarette smokers: a sample of smokers facing multiple challenges. *AIDS Educ Prev*. 2009;21(3 Suppl):54-64.
10. Miguez-Burbano MJ, Ashkin D, Rodriguez N, et al. Increased risk of *Pneumocystis carinii* and community-acquired pneumonia with tobacco use in HIV disease. *Int J Infect Dis*. 2005;9(4):208-17.
11. Nieman RB, Fleming J, Coker RJ, Harris JRW, Mitchell DM. The effect of cigarette smoking on the development of AIDS in HIV-1-seropositive individuals. *AIDS*. 1993;7(5):705-10.
12. Van Sighem AI, Van de Wiel MA, Ghani AC, et al. Mortality and Progression to AIDS after starting highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;17(15):2227-36.

13. Marins JRP, Jamal LF, Chen SY, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS*. 2003;17(11):1675-82.
14. Chen SC, Yu JK, Harries AD, et al. Increased mortality of male adults with AIDS related to poor compliance to antiretroviral therapy in Malawi. *Trop Med Int Health*. 2008;13(4):513-9.
15. Tseng SH, Jiang DDS, Hoi HS, Lo HY, Hwang KP. Effect of Free Treatment and Surveillance on HIV-Infected Persons who have tuberculosis, Taiwan, 1993-2006. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(2):332-4.
16. Vidrine DJ. Cigarette smoking and HIV/AIDS: health implications, smoker characteristics and cessation strategies. *AIDS Educ Prev*. 2009;21(3 Suppl):3-13.
17. Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, Goedert JJ, Biggar RJ, Engels EA. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *Aids*. 2007;21(2):207-13.
18. Marshall MM, McCormack MC, Kirk GD: Effect of cigarette smoking on HIV acquisition, progression, and mortality. *AIDS Educ Prev*. 2009;21(3 Suppl):28-39.
19. Reynolds NR. Cigarette smoking and HIV: more evidence for action. *AIDS Educ Prev*. 2009;21(3 Suppl):106-21.
20. Tesoriero JM, Gieryic SM, Carrascal A, Lavigne HE. Smoking among HIV positive New Yorkers: prevalence, frequency, and opportunities for cessation. *AIDS Behav*. 2010;14(4):824-35.
21. Wewers MD, Diaz PT, Wewers ME, Lowe MP, Nagaraja HN, Clanton TL. Cigarette smoking in HIV infection induces a suppressive inflammatory environment in the lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1543-9.
22. Ohta T, Yamashita N, Maruyama M, Sugiyama E, Kobayashi M. Cigarette smoking decreases interleukin-8 secretion by human alveolar macrophages. *Respir Med*. 1998;92(7):922-7.
23. Silveira JM, Sassi RAM, de Oliveira Netto IC, Herzel JL. Prevalência e fatores associados à tuberculose em pacientes soropositivos para o vírus da imunodeficiência humana em centro de referência para tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida na região sul do Rio Grande do Sul. *J Bras Pneumol*. 2006;32:48-55.
24. Ariyothai N, Podhipak A, Akarasewi P, Tornee S, Smithtikarn S, Thongprathum P. Cigarette smoking and its relation to pulmonary tuberculosis in adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2004;35(1):219-27.

25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fact Sheets in Alcohol and Public Health. Atlanta, GA: CDC. Available at: <http://www.cdc.gov/alcohol/fact-sheets/alcohol-use.htm> Accessed March 23, 2011.
26. Bénard A, Tessier JF, Rambeloarisoa J, et al. HIV infection and tobacco smoking behaviour: prospects for prevention? ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2002. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(4):378-83.
27. Brasil Ministério da Saúde, INCA, Secretaria de Vigilância em Saúde. Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis: Brasil, 15 capitais e Distrito Federal, 2002-2003; Rio de Janeiro, INCA. 2004.
28. Gritz ER, Vidrine DJ, Lazev AB, Amick III BC, Arduino RC. Smoking behavior in a low-income multiethnic HIV/AIDS population. *Nicotine Tob Res.* 2004;6:71-7.
29. Duval X, Baron G, Garelik D, et al. Living with HIV, antiretroviral treatment experience and tobacco smoking: results from a multisite cross-sectional study. *Antivir Ther.* 2008;13(3):389-97.
30. Burkhalter JE, Springer CM, Chhabra R, Ostroff JS, Rapkin BD. Tobacco use and readiness to quit smoking in low-income HIV-infected persons. *Nicotine Tob Res.* 2005;7(4):511-22.
31. Webb MS, Venable PA, Carey MP, Blair DC. Cigarette Smoking among HIV+ Men and Women: Examining Health, Substance Use, and Psychosocial Correlates across the Smoking Spectrum. *J Behav Med.* 2007;30(5):371-83.
32. Baum MK, Rafie C, Lai S, Sales S, Page JB, Campa A. Crack-Cocaine use accelerates HIV disease progression in a cohort of HIV-Positive drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50(1):93-9.
33. Baum MK, Rafie C, Lai S, Sales S, Page JB, Campa A. Alcohol Use Accelerates HIV Disease Progression. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2010;26(5):511-8.
34. Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS.* 2002;16(4):543-50.
35. Corless IB, Lindgren T, Holzemer W, et al. Marijuana effectiveness as an HIV self-care strategy. *Clin Nurs Res.* 2009;18(2):172-93.
36. Wilson KJ, Doxanakis A, Fairley CK. Predictors for non-adherence to antiretroviral therapy. *Sex Health.* 2004;1(4):251-7.

37. Tucker JS, Burnam MA, Sherbourne CD, Kung FY, Gifford AL. Substance use and mental health correlates of nonadherence to antiretroviral medications in a sample of patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med.* 2003;114(7):573-80.
38. Menezes AMB, Minten GC, Hallal PC, et al. Tabagismo na coorte de nascimentos de 1982: da adolescência à vida adulta, Pelotas, RS. *Rev Saude Publica.* 2008;42(2):78-85.
39. Lolio CA, Souza JMP, Santo AH, Buchalla CM. Prevalência de tabagismo em localidade urbana da região sudeste do Brasil. *Rev Saude Publica.* 1993;27(4):262-5.
40. Falcão TJO, Costa ICC. O tabagismo em um município de pequeno porte: um estudo etnográfico como base para geração de um programa de saúde pública. *J Bras Pneumol.* 2008;34(2):91-7.
41. Feldman JG, Minkoff H, Schneider MF, et al. Association of cigarette smoking with HIV prognosis among women in the HAART era: a report from the women's interagency HIV study. *Am J Public Health.* 2006;96(6):1060-5.
42. Lloyd-Richardson EE, Stanton CA, Papandonatos GD, et al. HIV-positive Smokers Considering Quitting: Differences by Race/Ethnicity. *Am J Health Behav.* 2008;32(1):3-15.
43. Reichert J, Araújo AJ, Gonçalves CMC, et al. Smoking cessation guidelines – 2008. *J Bras pneumol.* 2008;34(10):845-80.
44. Nahvi S, Cooperman NA. Review: the need for smoking cessation among HIV-positive smokers. *AIDS Educ Prev.* 2009;21(3 Suppl):14-27.
45. Dhungana GP, Ghimire P, Sharma S, Rijal BP. Characterization of mycobacteria in HIV/AIDS patients of Nepal. *Journal of the Nepal Medical Association.* 2008;47(169):18-23.
46. Savès M, Chêne G, Ducimetière P, et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for Human Immunodeficiency Virus infection compared with the general population. *Clinical Infectious Diseases.* 2003;37:292-8.
47. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med.* 2005;352:48-62.



**Table 1** - Characteristics of smoking habit among people living with HIV, according to gender, Recife, Brazil, 2009.

**Tabela 1** - Características do tabagismo entre pessoas que vivem com HIV de acordo com o sexo, Recife, Brasil, 2009

	Men		Women		p	Total	
	N	(%)	N	(%)		N	(%)
<b>Smoking status</b>							
Never smoked	480	(42.5)	340	(49.6)		820	(45.2)
Former smokers	282	(25.0)	188	(27.4)		470	(25.9)
Current smokers	368	(32.6)	157	(22.9)		525	(28.9)
					<b>p&lt;0.001*</b>		
<b>Cigarette consumption (among current smokers)</b>							
1 - 10 cigarettes (half pack) per day	170	(53.5)	86	(63.7)		256	(56.5)
11 - 20 cigarettes (half to one Pack) per day	110	(34.6)	35	(25.9)		145	(32.0)
> 20 cigarettes (> one pack) per day	38	(11.9)	14	(10.4)		52	(11.5)
					p=0,096**		
<b>Start smoking after HIV diagnosis</b>							
Yes	23	(3.7)	14	(4.2)		37	(3.8)
No	607	(96.3)	322	(95.8)		929	(96.2)
					p=0.691*		
<b>Time of smoking (former and current smokers)</b>							
≤ 10 years	97	(15.7)	68	(20.9)		165	(17.5)
> 10 years	521	(84.3)	257	(79.1)		778	(82.5)
					<b>p=0.045*</b>		
<b>Average age of starting smoking</b>	16.49		16.68			16.55	
					p=0.614***		
<b>Average age of quitting smoking among former smokers</b>	32.92		31.37			32.35	
					p=0.073***		
<b>Average monthly income among current smokers (R\$)</b>	639.8		435.0			577.8	
					<b>p&lt;0.001***</b>		

\* Pearson's Chi-square test

\*\* Chi-square test for linear trend

\*\*\* Two-sample t-test

**Table 2** - Frequencies distribution and univariate analysis of factors associated with smoking behavior for men living with HIV, Recife, Brazil, 2009.*Tabela 2* - Distribuição da frequência e análise univariada dos fatores associados com o tabagismo em homens que vivem com HIV, Recife, Brasil, 2009.

	Smoking status			Former smokers		Current smokers	
	Never smoked n (%)	Former smokers n(%)	Current smokers n(%)	Crude OR (CI)	<i>p</i>	Crude OR (CI)	<i>p</i>
<b>Age group (years)</b>							
18 - 39	267(46.6)	111(19.4)	195(34.0)	1.0		1.0	
≥ 40	213(38.2)	171(30.7)	173(31.1)	1.93 (1.43-2.60)	<0.001	1.11 (0.84-1.46)	0.445
<b>Total</b>	<b>480</b>	<b>282</b>	<b>368</b>				
<b>Skin colour</b>							
White	124(42.2)	82(27.9)	88(29.9)	1.0		1.0	
Not white	356(42.6)	200(23.9)	280(33.5)	0.85 (0.61-1.18)	0.330	1.11 (0.81-1.52)	0.522
<b>Total</b>	<b>480</b>	<b>282</b>	<b>368</b>				
<b>Alcohol consumption</b>							
None or light drinker	358(50.3)	197(27.7)	157(22.1)	1.0		1.0	
Heavy drinker	122(29.2)	85(20.3)	211(50.5)	1.26 (0.91-1.75)	0.157	3.94 (2.95-5.28)	<0.001
<b>Total</b>	<b>480</b>	<b>282</b>	<b>368</b>				
<b>Marijuana use</b>							
Never	407(54.7)	167(22.4)	170(22.8)	1.0		1.0	
Past or current use	73(19.0)	114(29.7)	197(51.3)	3.80 (2.69-5.37)	<0.001	6.46 (4.68-8.92)	<0.001
<b>Total</b>	<b>480</b>	<b>281</b>	<b>367</b>				
<b>Cocaine use</b>							
Never	453(45.5)	240(24.1)	303(30.4)	1.0		1.0	
Past or current use	27(20.3)	41(30.8)	65(48.9)	2.87 (1.72-4.77)	<0.001	3.59 (2.24-5.77)	<0.001
<b>Total</b>	<b>480</b>	<b>281</b>	<b>368</b>				
<b>Crack use</b>							
Never	473(45.4)	260(25.0)	309(29.7)	1.0		1.0	
Past or current use	7(8.0)	21(24.1)	59(67.8)	5.46 (2.29-13.0)	<0.001	12.9 (5.82-28.6)	<0.001
<b>Total</b>	<b>480</b>	<b>281</b>	<b>368</b>				
<b>Conjugal status</b>							
Married	107(42.8)	88(35.2)	55(22.0)	1.0		1.0	
Others*	373(42.4)	194(22.0)	313(35.6)	0.63 (0.45-0.88)	0.006	1.63 (1.14-2.33)	0.007
<b>Total</b>	<b>480</b>	<b>282</b>	<b>368</b>				
<b>Social support</b>							
Living with family	377(44.1)	217(25.4)	260(30.4)	1.0		1.0	
Living alone or in shelters	103(37.5)	64(23.3)	108(39.3)	1.08 (0.76-1.54)	0.671	1.52 (1.11-2.08)	0.008
<b>Total</b>	<b>480</b>	<b>281</b>	<b>368</b>				
<b>Literacy</b>							
Yes	438(42.0)	260(25.0)	344(33.0)	1.0		1.0	
No	41(48.8)	19(22.6)	24(28.6)	0.78 (0.44-1.37)	0.390	0.74 (0.44-1.25)	0.271
<b>Total</b>	<b>479</b>	<b>279</b>	<b>368</b>				
<b>Monthly income (MW)</b>							
≥ 2	118(48.8)	66(27.3)	58(24.0)	1.0		1.0	
< 2	294(41.5)	169(23.8)	246(34.7)	1.03 (0.72-1.47)	0.880	1.70 (1.19-2.43)	0.003
<b>Total</b>	<b>412</b>	<b>235</b>	<b>304</b>				
<b>HIV positivity</b>							
Less than 5 years ago	254(45.0)	136(24.1)	175(31.0)	1.0		1.0	
≥5 years ago	226(40.0)	146(25.8)	193(34.2)	1.21 (0.90-1.62)	0.211	1.24 (0.94-1.62)	0.122
<b>Total</b>	<b>480</b>	<b>282</b>	<b>368</b>				

\* Single, divorced, separated and widower

**Table 3** - Frequencies distribution and univariate analysis of factors associated with smoking behavior for women living with HIV, Recife, Brazil, 2009.*Tabela 3* - Distribuição da frequência e análise univariada dos fatores associados com o tabagismo em mulheres que vivem com HIV, Recife, Brasil, 2009.

	Smoking status			Former smokers		Current smokers	
	Never smoked n (%)	Former smokers n(%)	Current smokers n(%)	Crude OR (CI)	<i>p</i>	Crude OR (CI)	<i>p</i>
<b>Age group (years)</b>							
18 - 39	199(55.6)	71(19.8)	88(24.6)	1.0		1.0	
≥ 40	141(43.1)	117(35.8)	69(21.1)	2.32 (1.61-3.35)	<b>&lt;0.001</b>	1.11 (0.75-1.62)	0.603
<b>Total</b>	<b>340</b>	<b>188</b>	<b>157</b>				
<b>Skin colour</b>							
White	95(52.5)	47(26.0)	39(21.5)	1.0		1.0	
Not white	245(48.7)	140(27.8)	118(23.5)	1.15 (0.77-1.73)	0.487	1.17 (0.76-1.80)	0.469
<b>Total</b>	<b>340</b>	<b>187</b>	<b>157</b>				
<b>Alcohol consumption</b>							
None or light drinker	279(53.3)	163(31.2)	81(15.5)	1.0		1.0	
Heavy drinker	61(37.7)	25(15.4)	76(46.9)	0.70 (0.42-1.16)	0.168	4.29 (2.82-6.52)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Total</b>	<b>340</b>	<b>188</b>	<b>157</b>				
<b>Marijuana use</b>							
Never	315(55.3)	152(26.7)	103(18.1)	1.0		1.0	
Past or current use	25(21.7)	36(31.3)	54(47.0)	2.98 (1.73-5.15)	<b>&lt;0.001</b>	6.60 (3.91-11.1)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Total</b>	<b>340</b>	<b>188</b>	<b>157</b>				
<b>Cocaine use</b>							
Never	332(50.9)	179(27.5)	141(21.6)	1.0		1.0	
Past or current use	8(25.0)	8(25.0)	16(50.0)	1.85 (0.68-5.02)	0.224	4.71 (1.97-11.2)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Total</b>	<b>340</b>	<b>187</b>	<b>157</b>				
<b>Crack use</b>							
Never	332(50.8)	182(27.8)	140(21.4)	1.0		1.0	
Past or current use	8(25.8)	6(19.4)	17(54.8)	1.37 (0.47-4.00)	0.567	5.04 (2.12-11.9)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Total</b>	<b>340</b>	<b>188</b>	<b>157</b>				
<b>Conjugal status</b>							
Married	78(60.9)	33(25.8)	17(13.3)	1.0		1.0	
Others*	262(47.0)	155(27.8)	140(25.1)	1.39 (0.89-2.19)	0.147	2.45 (1.39-4.30)	<b>0.002</b>
<b>Total</b>	<b>340</b>	<b>188</b>	<b>157</b>				
<b>Social support</b>							
Living with family	311(51.2)	166(27.3)	130(21.4)	1.0		1.0	
Living alone or in shelters	28(36.4)	22(28.6)	27(35.1)	1.47 (0.82-2.65)	0.198	2.31 (1.31-4.06)	<b>0.004</b>
<b>Total</b>	<b>339</b>	<b>188</b>	<b>157</b>				
<b>Literacy</b>							
Yes	288(51.2)	154(27.4)	121(21.5)	1.0		1.0	
No	50(42.7)	32(27.4)	35(29.9)	1.19 (0.74-1.94)	0.467	1.66 (1.03-2.69)	<b>0.037</b>
<b>Total</b>	<b>338</b>	<b>186</b>	<b>156</b>				
<b>Monthly income (MW)</b>							
≥ 2	47(61.0)	16(20.8)	14(18.2)	1.0		1.0	
< 2	248(48.5)	145(28.4)	118(23.1)	1.72 (0.94-3.14)	0.079	1.59 (0.84-3.01)	0.148
<b>Total</b>	<b>295</b>	<b>161</b>	<b>132</b>				
<b>HIV positivity</b>							
Less than 5 years ago	202(53.2)	91(23.9)	87(22.9)	1.0		1.0	
≥ 5 years ago	137(45.1)	97(31.9)	70(23.0)	1.57 (1.09-2.25)	<b>0.013</b>	1.19 (0.81-1.74)	0.381
<b>Total</b>	<b>339</b>	<b>188</b>	<b>157</b>				

\* Single, divorced, separated and widower

**Table 4** - Multinomial logistic regression analysis of the association between smoking behavior and characteristics of individuals living with HIV/AIDS, Recife, Brazil, 2009.**Tabela 4** - Análise de regressão logística multinomial da associação entre tabagismo e características do indivíduo com HIV/AIDS, Recife, Brasil, 2009.

	Men				Women			
	Former smokers*		Current smokers*		Former smokers*		Current smokers*	
	OR (CI)	<i>p</i>	OR (CI)	<i>p</i>	OR (CI)	<i>p</i>	OR (CI)	<i>p</i>
<b>Age group (years)</b>								
18 - 39	1.0		1.0		1.0		1.0	
≥ 40	2.45(1.72-3.50)	<b>&lt;0.001</b>	1.56(1.11-2.20)	<b>0.010</b>	2.71(1.84-3.99)	<b>&lt;0.001</b>	1.35(0.87-2.09)	0.181
<b>Alcohol consumption</b>								
None or light drinker	1.0		1.0		1.0		1.0	
Heavy drinker	1.33(0.92-1.93)	0.132	3.68(2.61-5.17)	<b>&lt;0.001</b>	0.72(0.42-1.22)	0.218	4.73(2.99-7.48)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Marijuana use</b>								
Never	1.0		1.0		1.0		1.0	
Past or current use	3.55(2.38-5.30)	<b>&lt;0.001</b>	4.26(2.90-6.27)	<b>&lt;0.001</b>	3.91(2.21-6.91)	<b>&lt;0.001</b>	6.69(3.79-11.7)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Crack use</b>								
Never	1.0		1.0					
Past or current use	2.54 (0.99-6.52)	0.051	4.11(1.72-9.86)	<b>0.001</b>				
<b>Monthly income (MW)</b>								
≥ 2	1.0		1.0					
< 2	1.42(0.96-2.08)	0.076	2.13(1.42-3.19)	<b>&lt;0.001</b>				
<b>Conjugal status</b>								
Married	1.0		1.0		1.0		1.0	
Others**	0.63(0.43-0.91)	<b>0.016</b>	1.39(0.91-2.14)	0.127	1.20(0.74-1.93)	0.448	2.39(1.27-4.49)	<b>0.007</b>
<b>Social suport</b>								
Living with family					1.0		1.0	
Living alone or in shelters					1.20(0.64- 2.25)	0.563	2.23(1.17- 4.22)	<b>0.014</b>
<b>Literacy</b>								
Yes					1.0		1.0	
No					1.15 (0.69-1.89)	0.587	2.01 (1.17-3.45)	<b>0.011</b>

\* Never smokers as the base outcome

\*\* Single, divorced, separated and widower

**Table 5** - Multinomial multivariate regression analysis of the association between current smoker - compared with former smoker - and characteristics of individuals living with HIV/AIDS, Recife, Brazil, 2009.

**Tabela 5** - Análise de regressão logística multinomial da associação entre tabagismo – comparado com ex-tabagismo – e características do indivíduo com HIV/AIDS, Recife, Brasil, 2009.

	Men		Women	
	Current Smoker vs Former Smoker*	<i>p</i>	Current Smoker vs Former Smoker*	<i>p</i>
	OR (CI)		OR (CI)	
<b>Age group (years)</b>				
18 - 39	1.0		1.0	
≥ 40	0.72 (0.52 – 1.01)	0.055	0.58 (0.37 – 0.93)	<b>0.023</b>
<b>Alcohol consumption</b>				
None or light drinker	1.0		1.0	
Heavy drinker	2.88 (2.06 – 4.03)	<b>&lt;0.001</b>	5.75 (3.38 – 9.77)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Marijuana use</b>				
Never	1.0		1.0	
Past or current use	1.26 (0.88 – 1.79)	0.197	1.77 (1.04 – 3.03)	<b>0.035</b>
<b>Crack use</b>				
Never	1.0			
Past or current use	1.92 (1.08 – 3.44)	<b>0.027</b>		
<b>Conjugal status</b>				
Married	1.0			
Others**	2.11 (1.41 – 3.15)	<b>&lt;0.001</b>		

\* Former Smoker as the base outcome

\*\*Single, divorced, separated and widower

**APÊNDICE B – Questionário Padronizado**

**APÊNDICE B – Questionário Padronizado**

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

IV CONDIÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA INDIVÍDUO			
<b>34 - Você sabe ler e escrever</b> 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/>	<b>35 - Qual foi a última série que você estudou e passou de ano ?</b> 1. 1 a 9 Série <input type="checkbox"/> 2. 10 a 12 Série <input type="checkbox"/> 3. 13 a 19 Série <input type="checkbox"/>	<b>36 - Na semana passada, você trabalhou em alguma atividade em que recebeu dinheiro ?</b> 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/>	
<b>37 - Qual é a sua ocupação ?</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<b>38 - Você possui outro tipo de rendimento?</b> 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não (se 2 vá para questão 40) 8 - Não sabe informar <input type="checkbox"/>	<b>39 - Você recebeu no mês passado algum desses rendimentos abaixo?</b> 1 - Auxílio doença <input type="checkbox"/> 2 - Aposentadoria por invalidez <input type="checkbox"/> 3 - Aposentadoria por tempo de serviço <input type="checkbox"/> 4 - Loas <input type="checkbox"/> 5 - Aluguel <input type="checkbox"/> 6 - Outros <input type="checkbox"/> 7 - Não <input type="checkbox"/>	
<b>40 - Quanto de dinheiro o você recebeu no mês passado ?</b> R\$ <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>			
V HÁBITOS DE VIDA			
(hábitos / ingestão de bebida alcoólica)			
<b>50 - Na sua vida inteira, você já tomou pelo menos 8 drinks (Por drink, eu quero dizer meia cerveja, um copo de vinho ou uma dose de destilado (pinga, whisky, etc.) de qualquer tipo de bebida alcoólica)?</b> 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não (vai para questão 57) <input type="checkbox"/>	<b>51 - Já houve algum período na sua vida em que em um ano você tomou pelo menos 8 drinks contendo álcool ?</b> 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não (vai para questão 57) <input type="checkbox"/>	<b>52 - Durante os últimos 30 dias, você bebeu pelo menos uma dose de alguma bebida alcoólica?</b> 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não (vai para questão 57) <input type="checkbox"/>	
<b>53 - Durante os últimos 3 meses, com que frequência você geralmente tomou cerveja, vinho, pinga ou qualquer outro tipo de bebida alcoólica?</b> 1 - Todos os dias 2 - Quase todos os dias 3 - 3 a 4 dias por semana 4 - 1 a 2 dias por semana 5 - 2 a 3 dias por mês 6 - Uma vez por mês 7 - Menos de uma vez por mês <input type="checkbox"/>		<b>54 - Nos dias em que você bebeu nos últimos 3 meses quantos drinks você geralmente tomou num único dia? Por drink, eu quero dizer: meia cerveja, um copo de vinho ou uma dose de destilado (pinga, whisky, etc.).</b> 9 - Não se aplica _____	
<b>55 - Você está atualmente em tratamento para um problema com o álcool ?</b> 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não <input type="checkbox"/>	<b>56 - A classificação quanto ao uso de bebida alcoólica (preenchido pelos coordenadores):</b> 1 - Abstinência <input type="checkbox"/> 2 - Bebedor leve (para homens, o produto da questão 58 pela 59 menor que 21 e para mulheres menor de 14) 3 - Bebedor pesado (para homens, o produto da questão 58 pela 59, maior ou igual a 21 e para mulheres maior ou igual a 14) 4 - Dependente do álcool (Caso tenha respondido sim, na questão 60).		
(hábitos / tabagismo)			
<b>57 - Você fuma cigarros atualmente ?</b> 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Nunca fumei (vai para questão 64) 3 - Fumou mas parou (vai para questão 59) 4 - Não informado <input type="checkbox"/>	<b>58 - Quantos cigarros você fuma ?</b> 1 - 1 a 10 cigarros (até meio maço) por dia <input type="checkbox"/> 2 - 11 a 20 cigarros (meio a um maço) por dia <input type="checkbox"/> 3 - mais de 20 cigarros (mais de um maço) 4 - de um a dez cigarros por semana 5 - não sei <input type="checkbox"/>	<b>59 - Com que idade começou a fumar?</b> <input type="text"/> <input type="text"/> anos <input type="checkbox"/> 9- não sabe informar	
<b>60 - Há quanto tempo parou de fumar?</b> 1. Meses <input type="checkbox"/> 2. Anos <input type="checkbox"/> 3. Não sabe informar <input type="checkbox"/> 4. Nunca parou <input type="checkbox"/>	<b>61 - Até agora, quantos cigarros você acha que fumou durante a sua vida inteira?</b> 1- entre 1 e 100 cigarros (até 5 maços) <input type="checkbox"/> 2 - mais de 100 cigarros (mais de 5 maços) <input type="checkbox"/> 3 - não sei <input type="checkbox"/>	<b>62 - Você usa outros derivados do tabaco ?</b> 1 - Sim <input type="checkbox"/> 2 - Não (pula a questão 64) 3 - Usei mas parou <input type="checkbox"/>	<b>63 - Qual dos abaixo listados?</b> 1 - cachimbo <input type="checkbox"/> 2 - charuto <input type="checkbox"/> 3 - fumo de rolo mascado <input type="checkbox"/> 4 - cigarro de palha <input type="checkbox"/> 5 - cigarrilha <input type="checkbox"/> 6 - rapé <input type="checkbox"/>
(hábitos / uso de drogas ilícitas)			
<b>64 - Você já experimentou?</b>			
<b>64.1 - MACONHA</b> 1 - Nunca usei <input type="checkbox"/> 2 - Fumei alguma vez na vida <input type="checkbox"/> 3 - Não fumei no último ano <input type="checkbox"/> 4 - Fumei no último ano <input type="checkbox"/>	<b>64.2 - COCAÍNA</b> 1 - Nunca usei <input type="checkbox"/> 2 - Usei alguma vez na vida <input type="checkbox"/> 3 - Não usei no último ano <input type="checkbox"/> 4 - Usei no último ano <input type="checkbox"/>	<b>64.3 - CRACK</b> 1 - Nunca usei (pipei) <input type="checkbox"/> 2 - Usei alguma vez na vida <input type="checkbox"/> 3 - Não usei no último ano <input type="checkbox"/> 4 - Usei no último ano <input type="checkbox"/>	<b>64.4 - COLA</b> 1 - Nunca usei <input type="checkbox"/> 2 - Usei alguma vez na vida <input type="checkbox"/> 3 - Não usei no último ano <input type="checkbox"/> 4 - Usei no último ano <input type="checkbox"/>



VI - INFECÇÃO PELO HIV/Aids						
<b>65 - Há quanto tempo o você ficou sabendo que está com HIV/aids ?</b>		<b>66 - Você está apresentando algum destes problemas ?</b>				
1. Dias <input type="text"/>	2. Meses <input type="text"/>	3. Anos <input type="text"/>	<b>66.1 - Diarréia por 30 dias ou mais?</b>	<b>66.2 - Caspa na face e couro cabeludo e/ou problemas de pele ?</b>	<b>66.3 - Sapinho na boca ou cândida ?</b>	<b>66.4 - Gânglios (lândrias) em pelo menos dois locais do corpo há mais de um mês o</b>
			1 - Sim <input type="text"/> 2 - Não <input type="text"/>	1 - Sim <input type="text"/> 2 - Não <input type="text"/>	1 - Sim <input type="text"/> 2 - Não <input type="text"/>	1 - Sim <input type="text"/> 2 - Não <input type="text"/>
VII - SINTOMAS / TUBERCULOSE						
<b>67 - Você está tendo tosse?</b>	<b>68 - Há quanto tempo você está tossindo?</b>	<b>69 - Sua tosse tem catarro?</b>	<b>70 - Seu catarro tem sangue?</b>			
1 - Sim 2 - Não (vai para questão 71) 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	1- Dias <input type="text"/> 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica			
<b>71 - Você está tendo febre?</b>	<b>72 - Há quanto tempo Você está tendo febre?</b>	<b>73 - Você sua enquanto está dormindo a ponto de molhar suas roupas?</b>	<b>74 - Você está perdendo peso?</b>			
1 - Sim 2 - Não (vai para questão 73) 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	1- Dias <input type="text"/> 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	1 - Sim 2 - Não (v/para questão 77) 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica			
<b>75 - Há quanto tempo Você está perdendo peso?</b>	<b>76 - Quantos quilos Você perdeu?</b>	<b>77 - Você está sentindo falta de ar?</b>				
1- Dias <input type="text"/> 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> Kg 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	1 - Sim 2 - Não (vai para questão 79) 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica				
<b>78 - Há quanto tempo Você está sentindo falta de ar?</b>	<b>79 - Você está sentindo fraqueza?</b>	<b>80 - Há quanto tempo Você está sentindo fraqueza?</b>				
1- Dias <input type="text"/> 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	1 - Sim 2 - Não (vai para questão 81) 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	1- Dias <input type="text"/> 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica				
VIII - ANTECEDENTES						
<b>81 -Você conhece alguém com tuberculose ?</b>	<b>82 - Quando esta pessoa esteve doente?</b>	<b>83 - Você e a pessoa com tuberculose dormiam na mesma casa ?</b>				
1 - Sim 2 - Não (vai para questão 84) 8 - Não sabe informar	1. Dias <input type="text"/> 2. Meses 3. Anos 8. Não sabe informar 9. Não se aplica	1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica				
<b>84 - Você já realizou teste para tuberculose no braço (teste de Mantoux) ?</b>	<b>85 - Se sim, você sabe informar o resultado?</b>	<b>86 - O seu médico alguma vez passou remédio para PREVENIR a tuberculose?</b>				
1 - Sim 2 - Não (vai para questão 86) 8 - Não sabe informar	1- Positivo 2 - Negativo 8 - Não sabe informar	1 - Sim 2 - Não (vai para questão 88) 8 - Não sabe informar (vai para questão 88)				
<b>87 - Você tomou o remédio durante todo o tempo que o médico disse para tomar?</b>	<b>88 - Você já se TRATOU para tuberculose alguma vez na sua vida ?</b>	<b>89 - Há quanto tempo você teve a doença ?</b>				
1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	1 - Sim 2 - Não (vai para questão 91) 8 - Não sabe informar (vai para questão 91)	1. Dias <input type="text"/> 2. Meses 3. Anos 8. Não sabe informar 9. Não se aplica				

<b>90 - Você tomou os remédios para tratar a tuberculose durante o período que o médico disse para o sr (a) tomar ?</b> 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	<b>91 - Você foi informado por profissional de saúde que tem diábetes mellitus (açúcar no sangue) ?</b> 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 96) 8 – Não sabe informar (vai para questão 96)	<b>92 - Há quanto tempo você soube que tem diabetes mellitus ?</b> 1. Dias 2. Meses 3. Anos 8. Não sabe informar 9. Não se aplica
<b>93 - Você soube que tem diabetes antes de saber que estava com HIV/aids ?</b> 1 – Sim (vai para questão 87) 2 – Não	<b>94 - Você soube que tem diabetes após o tratamento para HIV/aids?</b> 1 – Sim 2 – Não 3 – Não se trata para HIV/aids	<b>95 - Você faz uso de alguma medicação para diabetes?</b> 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar

IX - DADOS ANTROPOMÉTRICOS		
<b>96 - Peso:</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Kg	<b>97 - Altura:</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm	<b>98 - IMC:</b> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>
<b>99 - Circunferência abdominal::</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> cm	<b>100 - Quadril:</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> cm	<b>101 - Circunferência braquial</b> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/>
<b>102 - Prega cutânea tricipital:</b> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> cm	<b>103 - Pressão Arterial Inicial</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> X <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<b>104 - Pressão Arterial final:</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> X <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

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

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

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

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

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

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

Assistente de Coordenação do Projeto: Dra. Magda Maruza Melo de Barros Oliveira

Endereço: Estrada Real do Poço, nº 373, Poço da Panela. Recife/PE. CEP: 52.061.200

Prezado Sr (a).

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

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

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

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

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

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

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

Eu. \_\_\_\_\_ RG nº \_\_\_\_\_

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

- 1 - A garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa.
- 2 - A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo sem que isso traga prejuízo à continuação dos meus cuidados e tratamento.
- 3 - A segurança de que não serei identificado e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a minha privacidade.
- 4 - O compromisso de me proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade de continuar participando.

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

Recife, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_

Assinatura do paciente ou do responsável: \_\_\_\_\_

1ª testemunha: \_\_\_\_\_

2ª testemunha: \_\_\_\_\_

Coordenador: \_\_\_\_\_

**APÊNDICE D – Ficha de Coleta de Dados**



<b>17 – Qual a data do primeiro teste anti-HIV reagente?</b> 1. ____/____/____ <input type="checkbox"/> 8. Sem registro	<b>18. Iniciou o tratamento de tuberculose nos últimos quatro meses?</b> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não
---	---

**III – DADOS DO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL**

<b>19 - Existe registro de tratamento anti-retroviral?</b> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não (Siga para questão 22)	<b>20 - Qual a combinação de classes do esquema atual?</b> 1. 2 ITRN+ITRNN 2. 2 ITRN+IP 3. 2 ITRN+IP/r 4. ITRN+ITRNN+IP 5. ITRN+ITRNN+IP/r 6. ITRN+IP/r+IF 7. Outras 9. Não se aplica <input type="checkbox"/>
--	--

OBS: Se a resposta à questão 19 for não, o paciente está temporariamente fora da coorte de lipodistrofia. Será incluído nesta coorte após 6 meses de início de TARV.

**21. - Histórico de anti-retrovirais:**

**21.a - Histórico de drogas anti-retrovirais:**

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

**21.b - Histórico de esquema anti-retrovirais:**

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

**Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeos (ITRN)**

1. Abacavir - ABC - Ziagen
2. Didanosina - ddI - Videx
3. Estavudina -D4T - Zerit
4. Emtricitabine – FTC - Emtriva
5. Lamivudina - 3TC - Epivir
6. Tenofovir - TDF - Viread
7. Zalcitabina – DDC – Hivid
8. Zidovudina+Lamivudina AZT+3TC - Biovir
9. Zidovudina AZT – Retrovir

**Inibidor da Transcriptase Reversa NãoAnálogo de Nucleosídeos (ITRNN)**

10. Efavirenz – EFZ – Stocrin
11. Nevirapina - NVP – Viramune

**Inibidor da Protease (IP)**

12. Amprenavir/Ritonavir – APV/r - Agenerase
13. Atazanavir – ATV – Reyataz
14. Atazanavir /Ritonavir – ATV/r
15. Darunavir – DRV - Prezista
16. Indinavir - IDV - Crixivan
17. Indinavir/Ritonavir - IDV/r
18. Lopinavir/Ritonavir – LPV/r - Kaletra
19. Nelfinavir - NFV – Viracept

20. Ritonavir – RTV - Norvir
21. Saquinavir - SQV – Invirase
22. Saquinavir/Ritonavir – SQV/r
23. Tipranavir – TPV - Aptivus

**Inibidor de Integrase**

24. Raltegravir – RAL - Isentress

**Inibidor de Fusão**

25. Enfuvirtida - ENF ou T-20 – Fuzeon

**Inibidor de CCR5**

26. Maraviroc – MVC - Celsentri



**IV – HISTÓRICO DE CD4 E CARGA VIRAL**

**22. Histórico da contagem de linfócitos CD4 e Carga viral**

Dia/mês/ano	Linfócitos CD4 (células/mm <sup>3</sup> )	Carga Viral (cópiaRNA/ml)	Dia/mês/ano	Linfócitos CD4 (células/mm <sup>3</sup> )	Carga Viral (cópiaRNA/ml)
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		
/ /			/ /		

**23. Valor atual do CD4 (dos últimos 4 meses)**

1. CD4:     cel/mm<sup>3</sup> data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

8. Sem registro

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

1. CD4:     cel/mm<sup>3</sup> data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

8. Sem registro

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

1.         cópias/ml data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

8. Sem registro

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

1.         cópias/ml data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

8. Sem registro

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

<b>TSH</b>		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
<b>Albumina</b>		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
<b>25OH VIT.D</b>		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
<b>PCR ultrasensível</b>		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
<b>Homocisteína</b>		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /
<b>CTX</b>		/ /		/ /		/ /
		/ /		/ /		/ /

### VI – RESULTADOS DE RX

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

### VII – RESULTADOS DE PPD

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

31. Mapa de exames laboratoriais para tuberculose							
Exame	Espécime	Resultado	Data	Exame	Espécime	Resultado	Data
Baciloscopia			/ /	PCR (Roche)			/ /
Baciloscopia			/ /	PCR (Rosseti)			/ /
Baciloscopia			/ /	PCR (Sangue)			/ /
Baciloscopia			/ /	PCR in - house			/ /
Cultura inicial			/ /	Histológico			/ /
Cultura após falência			/ /				
<b>Codificação para o espécime:</b>							
1 - Escarro espontâneo		2 - Escarro induzido		3 - Lavado broncoalveolar		4 - Linfonodo	
7 - Pericárdio		8 - Peritônio		9 - Outros		5 - Pleura	
						6 - LCR	
<b>Codificação para os resultados da baciloscopia, cultura, PCR e histológico:</b>							
1 - Positiva		2 - Negativa		3 - Não realizada			
<b>32. Foi realizado teste de sensibilidade para as drogas da tuberculose?</b>		<b>33. Qual o resultado do teste de sensibilidade?</b>		<b>34. Fez tomografia?</b>		<b>35. Se sim, qual a região tomografada?</b>	
1. Sim <input type="checkbox"/>		1. NT (Não Testado)		1. Sim <input type="checkbox"/>		Para cada resposta registre 1. Sim 2. Não 9. Não se aplica	
2. Não <input type="checkbox"/>		2. S (Sensível)		2. Não <input type="checkbox"/>		1. Tórax <input type="checkbox"/>	
		3. R (Resistente)		9. Não se aplica <input type="checkbox"/>		2. Abdome <input type="checkbox"/>	
		1. Isoniazida <input type="checkbox"/>				3. Crânio <input type="checkbox"/>	
		2. Rifampicina <input type="checkbox"/>				4. Coluna <input type="checkbox"/>	
		3. Pirazinamida <input type="checkbox"/>				5. Não se aplica <input type="checkbox"/>	
		4. Etambutol <input type="checkbox"/>				6. Outras _____ <input type="checkbox"/>	
		5. Etionamida <input type="checkbox"/>					
		6. Estreptomina <input type="checkbox"/>					
<b>36. Qual o resultado da tomografia?</b>				<b>37. Iniciou tratamento para tuberculose?</b>			
1. Data ___ / ___ / ___ <input type="checkbox"/>				1. Sim Data: ___ / ___ / ___ <input type="checkbox"/>			
8. Sem registro <input type="checkbox"/>				2. Não (Siga para a questão 52) <input type="checkbox"/>			
9. Não se aplica <input type="checkbox"/>				9. Não se aplica <input type="checkbox"/>			
<b>Codificação para a resultado da Tomografia do tórax:</b>							
1. Normal		9. Granulomas (nódulos calcificados)		14. Linfonomegalia mediastinal de densidade heterogênea			
2. Acometimento pulmonar unilateral		10. Consolidação segmentar ou lobar com broncograma		15. Pneumotórax			
3. Acometimento pulmonar bilateral		11. Bronquiectasias		16. Pneumomediastino			
4. Acometimento pleural unilateral		12. Linfonomegalia hilar unilateral de densidade heterogênea		17. Derrame pleural			
5. Acometimento pleural bilateral		13. Linfonomegalia hilar bilateral de densidade heterogênea		18. Micronódulos em região perivascular e parasseptal			
6. Fibrose pulmonar				19. Infiltrado micronodular difuso e aleatório. Nódulos > 6 mm e pequenas cavidades			
7. Fibrose pleural				20. Nódulos > 6 mm e pequenas cavidades			
8. Imagem de árvore em brotamento				Outros:			
<b>Codificação para a tomografia do tórax</b>							
21. Nódulo hepático único		24. Espessamento de alça do intestino delgado		27. Ascite			
22. Nódulos hepáticos		25. Espessamento de alça do intestino grosso		28. Hepatomegalia			
23. Linfonomegalia		26. Nódulos peritoneais		29. Esplenomegalia			
				Outros:			
<b>37. Iniciou tratamento para tuberculose?</b>							
1. Sim Data: ___ / ___ / ___ <input type="checkbox"/>							
2. Não (Siga para a questão 52) <input type="checkbox"/>							
9. Não se aplica <input type="checkbox"/>							
<b>38. Mapa de drogas para tratar tuberculose</b>							
Droga	Início	Interrupção	Substituição	Reinício	Causa	Fim	
INH	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /	
RMP	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /	
PZA	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /	
EMB	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /	

SM	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
ETH	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
<b>Codificação causa de interrupção/substituição do tratamento para tuberculose:</b>					
1. Abandono		2. Falência		3. Óbito	
6. Mudança de diagnóstico		7. Transferência		8. Outro _____	
			4. Reação adversa		5. Síndrome de Resposta Inflamatória (reação paradoxal)

<b>39. Desfecho final do tratamento para tuberculose?</b>		<b>40. Foi iniciada quimioprofilaxia para tuberculose?</b>	
<b>Desfecho</b>	<b>Data</b>	Data: ____ / ____ / ____	
Cura com confirmação laboratorial	/ /	1. Sim	
Cura sem confirmação laboratorial	/ /	2. Não (Siga para a questão 57)	
Abandono	/ /	9. Não se aplica	
Óbito	/ /		
Falência	/ /		

<b>41. Mapa de quimioprofilaxia</b>						
<b>Droga</b>	<b>Início</b>	<b>Interrupção</b>	<b>Substituição</b>	<b>Reinício</b>	<b>Causa</b>	<b>Fim</b>
INH	/ /	/ /	/ /	/ /		/ /

<b>Codificação para interrupção da quimioprofilaxia para tuberculose:</b>						
1. Abandono		2. Óbito		3. Reação adversa		4. Mudança para a coorte de tratamento
			5. Transferência		6. Outro	

<b>41.1. Codificação para reação adversa</b>						
para cada resposta registre 1. Sim    2. Não    9. Não se aplica						
1. Hepatotxicidade	<input type="checkbox"/>	2. Intolerância gástrica	<input type="checkbox"/>			
3. Neuropatia periférica	<input type="checkbox"/>	4. Exantema	<input type="checkbox"/>			
5. Artralgia	<input type="checkbox"/>	6. Distúrbios hematológicos	<input type="checkbox"/>			
7. Outros _____	<input type="checkbox"/>					

<b>42. O paciente fez uso de drogas antirretrovirais antes ou durante a quimioprofilaxia para tuberculose?</b>	<b>43. Se sim, em que momento da quimioprofilaxia para tuberculose foram iniciados os antirretrovirais?</b>	<b>44. Quais os resultados do teste da isoniazida na urina?</b>
1. Sim	<input type="checkbox"/>	Para cada uma das alternativas registre
2. Não (Siga para questão 56)	<input type="checkbox"/>	1. positiva    2. negativa    3. não realizada
	1. Antes do início da quimioprofilaxia para tuberculose;	1. Primeiro mês <input type="checkbox"/>
	2. Durante a quimioprofilaxia para tuberculose;	2. Segundo mês <input type="checkbox"/>
		3. Terceiro mês <input type="checkbox"/>
		4. Quarto mês <input type="checkbox"/>
		5. Quinto mês <input type="checkbox"/>
		6. Sexto mês <input type="checkbox"/>

### VIII – SAÍDA DA COORTE

<b>45. DATA DE SAÍDA DA COORTE</b>	<b>46. Motivo:</b>
Data da saída da coorte ____ / ____ / ____	1. Óbito
	2. Transferência de Serviço
	2. Perda
	8. Sem informação
	9. Não se aplica

**APÊNDICE E – Ficha de Monitoramento da Coorte**

## APÊNDICE E – Ficha de Monitoramento da Coorte

FICHA DE MONITORAMENTO		
Coorte Cardiovascular <input type="checkbox"/> Alterações metabólicas <input type="checkbox"/>	Retorno (em meses) 6 <input type="checkbox"/> 12 <input type="checkbox"/> 18 <input type="checkbox"/>	Data da entrevista ____/____/____
I - IDENTIFICAÇÕES		
1 - Número do prontuário <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	2 - Nome _____	3 - Data de nascimento ____/____/____
4 - Nome da mãe _____		5 - Número de identificação na pesquisa <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
6 - Nome do entrevistador _____		7 - Mudou de endereço ? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Se mudou de endereço, atualizar.		
8 - Qual a cidade que você mora _____	9 - Endereço: Rua _____	
10 - Nr. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	11 - Apto. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	12 - Bl. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
13 - Bairro _____	14 - Estado _____	15 - CEP <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
16 - Tel.: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	17 - Cel.: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	18 - Tel. Visinha / Orelhão <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
19 - Dê um ponto de referência para chegar na sua casa: _____		

II – DADOS DA INFECÇÃO PELO HIV / AIDS		
<b>20 - Existe registro de doença (s) oportunista (s)?</b> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não (Siga para a questão 13) <input type="checkbox"/>	<b>21 - Se sim, a doença oportunista ocorreu nos últimos três meses que antecederam a entrevista?</b> 1. Sim <input type="checkbox"/> 8. Sem registro <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 9. Não se aplica <input type="checkbox"/>	
<p style="font-size: small;">Os pacientes que tiverem o registro de doença oportunista nos 3 meses que antecederam a entrevista estarão temporariamente excluídos das coortes de doença cardiovascular e todos os estudos de doença metabólica. Estes pacientes poderão ingressar nessas coortes 3 meses após a alta da doença oportunista.</p>		
22 - Qual ou quais das doenças oportunistas listadas abaixo, estão registradas no prontuário?		
<b>22.1 Critério CDC adaptado</b> Para cada alternativa assinala: 1. Sim 2. Não 8. Sem Registro 9. Não se aplica		
Câncer cervical invasivo <input type="checkbox"/>	Histoplasmose disseminada <input type="checkbox"/>	Pneumonia por Pneumocystis jiroveci <input type="checkbox"/>
Candidose (esôfago, traquéia, brônquio, pulmão) <input type="checkbox"/>	Isosporíase intestinal crônica > 1 mês <input type="checkbox"/>	Reativação de doença da Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite) <input type="checkbox"/>
Citomegalovirose (exceto fígado, baço linfonodos) <input type="checkbox"/>	Leucoencefalopatia multifocal progressiva <input type="checkbox"/>	Salmonose recorrente não- ou tifoide <input type="checkbox"/>
Criptococose extra-plumonar <input type="checkbox"/>	Linfoma não Hodgkin e outros linformas <input type="checkbox"/>	Toxoplasmose cerebral <input type="checkbox"/>
Criptosporidiose intestinal crônica > 1 mês <input type="checkbox"/>	Linfoma primário de cérebro <input type="checkbox"/>	
Herpes simples muco-cutâneo > 1 mês <input type="checkbox"/>	Micobacteriose disseminada exceto tuberculose <input type="checkbox"/>	

<b>22.2 – Critério Caracas</b>			
Para cada alternativa assinala: 1. Sim 2. Não 8. Sem Registro 9. Não se aplica			
Sarcoma de Kaposi (10)	<input type="checkbox"/>	Difusão do sistema nervoso central (5)	<input type="checkbox"/>
Tuberculose disseminada / extra-pulmonar / não cavitária (10)	<input type="checkbox"/>	Diarréia igual ou maior a 1 mês (2)	<input type="checkbox"/>
Candidose oral ou leucoplasia piloso (5)	<input type="checkbox"/>	Febre maior ou igual a 38C por tempo maio ou igual a 1 mês (2)	<input type="checkbox"/>
Tuberculose pulmonar cavitária ou não especificada (5)	<input type="checkbox"/>	Caquexia ou perda de peso maior que 10% (2)	<input type="checkbox"/>
Herpes zoster em indivíduo menor ou igual a 60 anos (5)	<input type="checkbox"/>	Astenia maior ou igual a 1 mês (2)	<input type="checkbox"/>
		Dermatite persistente (2)	<input type="checkbox"/>
		Anemia e/ou lifopenia e/ou trombocitopenia (2)	<input type="checkbox"/>
		Tosse persistente ou qualquer pneumonia (exceto tuberculose) (2)	<input type="checkbox"/>
		Linfadenopatia maior ou igual a 1 cm, maior ou igual a 2 sítios extra-inguinais e por tempo maior ou igual a 1 mês (2)	<input type="checkbox"/>
<b>23 – O paciente tem Aids?</b>		<b>24 – Qual o Critério de definição de caso Aids?</b>	
1. Sim	<input type="checkbox"/>	1. Clínico CDC	
2. Não		2. CD4 de 201 a 350 cel/mm <sup>3</sup>	<input type="checkbox"/>
8. Sem registro		3. CD4 < 200 cel/mm <sup>3</sup>	
		4. Clínico Caracas	
		5. Clínico CDC + Caracas	
		8. Sem registro	
		9. Não se aplica	
<b>25 - Qual a data do diagnóstico de Aids?</b>		<b>26 – Qual a data em que o paciente apresentou CD4 abaixo de 350 pela primeira vez?</b>	
1.        /        /	<input type="checkbox"/>	1 .        /        /	<input type="checkbox"/>
8. Sem registro		8. Sem registro	
9. Não se aplica		9. Não se aplica	
<b>III – DADOS DA TUBERCULOSE</b>			
<b>27. Iniciou o tratamento de tuberculose após a última visita?</b>		<b>28 – Qual a data do início do tratamento da tuberculose?</b>	
1. Sim	<input type="checkbox"/>	1. _____ / _____ / _____	
2. Não		8. Sem registro	



**ANEXOS**

**ANEXO A – Cartas de anuências dos serviços de saúde envolvidos na pesquisa**

**ANEXO A – Cartas de anuências dos serviços de saúde envolvidos na pesquisa****CARTA DE ANUÊNCIA**

**Declaramos para os devidos fins que concordamos que o Projeto de Pesquisa Interinstitucional "ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA CO-INFECÇÃO HIV/TUBERCULOSE EM RECIFE", envolvendo pacientes atendidos no Hospital Universitário Oswaldo Cruz - UPE, Hospital das Clínicas - UFPE e Hospital Correia Picanço - SES/PE, seja desenvolvido nesta unidade.**

Recife 20/07/2005

  
**Dr. Ricardo Quental Coutinho**  
**Diretor do Hospital Universitário Oswaldo Cruz**

## CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins que concordamos que o Projeto de Pesquisa Interinstitucional “ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA CO-INFECÇÃO HIV/TUBERCULOSE EM RECIFE”, envolvendo pacientes atendidos no Hospital Oswaldo Cruz-UPE, Hospital das Clínicas-UFPE e Hospital Correia Picanço-SES/PE, seja desenvolvido nesta unidade.

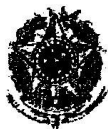
Recife 18/07/2005



**Dra. Miriam Silveira**  
**Diretora do Hospital Correia Picanço**

HOSPITAL CORREIA PICAÑO  
Dra. Miriam Silveira CRM 5000  
Mat. 105398-1 CPF 327.793.304-0  
Diretora

**ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do CCS/UFPE**

**ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do CCS/UFPE****SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
Comitê de Ética em Pesquisa**

Of. N.º 234/2005-CEP/CCS

Recife, 14 de setembro de 2005.

**Registro do SISNEP FR – 067159  
CAAE – 0004.1.172.106-05  
Registro CEP/CCS/UFPE N.º 254/05****Título: "Estudo clínico epidemiológico da co-infecção HIV/Tuberculose em Recife."**

Senhora Pesquisadora:

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

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

Atenciosamente,

Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto

Coordenador do CEP/CCS/UFPE

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

A

Prof.ª Maria de Fátima P. Militão de Albuquerque  
Dep. De Medicina Clínica – CCS /UFPE.

Av. Prof. Moraes Rego, s/n Cid. Universitária, 50670-901, Recife - PE, Tel/fax: 81 3271 8588; cepccs@npl.ufpe.br