

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Instituto Nacional de Infectologia

Evandro Chagas

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS

MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

PRISCILA PEIXOTO DE CASTRO OLIVEIRA

FATORES ASSOCIADOS À HOSPITALIZAÇÃO POR
TUBERCULOSE EM PACIENTES COM HIV/AIDS DA COORTE DO INI
EVANDRO CHAGAS NOS ANOS 2000 – 2013

RIO DE JANEIRO

2017

Priscila Peixoto de Castro Oliveira

Fatores Associados à Hospitalização por Tuberculose em Pacientes
com HIV/AIDS da Coorte do INI Evandro Chagas nos anos 2000 – 2013.

Dissertação Apresentada ao Curso de Pós-Graduação em
Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
Para Obtenção do Grau de Mestre.

Orientadoras: Prof. Dra. Raquel Brandini De Boni
Prof. Dra. Beatriz Gilda Jegerhorn Grinsztejn.

Rio de Janeiro
2017

PRISCILA PEIXOTO DE CASTRO OLIVEIRA

FATORES ASSOCIADOS À HOSPITALIZAÇÃO POR TUBERCULOSE
EM PACIENTES COM HIV/AIDS DA COORTE DO INI EVANDRO
CHAGAS NOS ANOS 2000 – 2013.

Dissertação Apresentada ao Curso de Pós-Graduação em
Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
Para Obtenção do Grau de Mestre.

Orientadoras: Profa. Dra. Raquel Brandini De Boni
Profa. Dra. Beatriz Gilda Jegerhorn Grinsztejn

Aprovada em 30 / 03 / 2017

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Sandra Wagner Cardoso (Presidente)
Doutora em Medicina
INI - Fiocruz

Profa. Dra. Marília Santini de Oliveira
Doutora em Medicina
INI – Fiocruz

Profa. Dra. Margareth Crisostomo Portela
Doutora em Saúde Pública
ENSP – Fiocruz

Dedico este trabalho aos meus pais, José Antônio e Vera Lúcia,
por estarem sempre ao meu lado e dando todo o apoio.

AGRADECIMENTOS

A Deus, em primeiro lugar, por ter me dado a oportunidade de estar em uma instituição de excelência e que incentiva a pesquisa em nosso país.

A Leandro Nóbrega Lara pelo apoio e compreensão em todos os momentos. Seu companheirismo foi essencial para essa conquista.

Às minhas orientadoras, Dra. Raquel Brandini De Boni e Dra. Beatriz Gilda Jegerhorn Grinsztejn, por terem aceitado me orientar e por todos os ensinamentos transmitidos ao longo destes dois anos.

À equipe de pesquisadores e colaboradores deste trabalho por estarem sempre dispostos a ajudar.

À Dra. Juliana Netto por ter plantado a ideia do mestrado e seu constante incentivo. Exemplo de profissional a ser seguido.

Aos colegas de trabalho do INI que sempre me estimularam e me deram apoio quando precisei me desdobrar para conciliar todas as atividades.

Em especial, aos pacientes: os maiores colaboradores deste trabalho, que forneceram suas histórias pessoais e clínicas para a construção do nosso banco de dados, e para quem sempre buscamos melhorar a cada dia.

RESUMO

Introdução: Com a introdução da terapia antirretroviral (cART) em 1996, a história natural do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) mudou significativamente. Contudo, em países em desenvolvimento como o Brasil, a tuberculose (TB) permanece como um importante fator de morbimortalidade entre as pessoas que vivem com HIV/Aids (PVHA). De acordo com a literatura internacional, PVHA tem de 20 – 40 vezes mais chances de desenvolver TB ativa que pessoas HIV negativos. No Brasil, em 2012, a prevalência de TB em PVHA foi de 15%, sendo a principal causa infecciosa de morte nesta população. Neste mesmo ano, no estado do Rio de Janeiro, a incidência da coinfeção HIV/TB foi de 10,6%. Na coorte do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz), a TB foi a segunda maior causa de hospitalização (13,7%) entre as PVHA acompanhados na instituição entre 2000 e 2010. Considerando a hospitalização como um importante indicador da gravidade da coinfeção HIV/TB, cujo impacto pode onerar o sistema de saúde, é importante que os fatores associados à hospitalização por TB sejam entendidos. **Artigo:** O objetivo deste estudo transversal e retrospectivo foi analisar os fatores associados à primeira hospitalização por TB entre as pessoas em atendimento por HIV/Aids no INI/Fiocruz. Foram utilizados dados da coorte do INI/Fiocruz, sendo critérios de inclusão: ter ≥ 18 anos, estar em acompanhamento na coorte entre o período de 01 de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2013 e ter diagnóstico de TB. **Resultados:** Das 858 PVHA com diagnóstico de TB, 349 (41%) tiveram pelo menos uma hospitalização. Os principais fatores associados à primeira hospitalização por TB foram: idade (“adjusted Odds Ratio” - aOR 0,97; IC95% 0,96 - 0,99 a cada aumento de um ano), escolaridade (analfabetismo - aOR 3,95; IC95% 1,77 – 8,82 vs. mais de 9 anos de estudo formal), TB disseminada/extrapulmonar (aOR: 3,04, IC95% 2,26 – 4,09 vs. TB pulmonar) e CD4 Nadir < 350 células/mm³ (aOR: 3,34; IC95% 1,58 – 7,08 vs. ≥ 350 células/mm³). **Conclusões:** Devido à alta prevalência das hospitalizações por TB, é importante treinar os profissionais de saúde para a detecção de pacientes com maior chance de internação e desenvolver estratégias específicas para pacientes jovens e de baixa escolaridade.

Palavras-chave: Hospitalização. Coorte brasileira. Tuberculose. HIV. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. Coinfeção.

ABSTRACT

Introduction: With the introduction of combined antiretroviral therapy (cART) in 1996, the natural history of human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (Aids) changed significantly. However, in middle – income countries as Brazil, tuberculosis (TB) remains as an important cause of morbimortality among people living with HIV/Aids (PLWHA). According with international literature, PLWHA have 20 – 40 more chances of develop active TB than people negative to HIV. In Brazil, 2012, TB prevalence was 15% among PLWHA and it was the main infectious cause of death among this population. In this same year, in Rio de Janeiro State, the coinfection HIV/TB prevalence was 10.6%. In the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI/Fiocruz) cohort, TB ranked second as a cause of hospitalization (13.7%) among PLWHA followed between 2000 and 2010. Considering the hospitalization as an important indicator of the HIV/TB severity, whose impact may burden the health system, it is important that the factors associated with TB hospitalization may be understood. **Article:** The objective of this cross-sectional and retrospective study was to analyze the factors associated with the first TB hospitalization among people under care for HIV/Aids at INI/Fiocruz. Datasets from the INI/Fiocruz's cohort were used. Inclusion criteria were: adults ≥ 18 years under care at INI between January 1st,2000 and December 31st,2013, presenting a TB diagnosis. **Results:** Out of the 858 patients with TB diagnosis, 349 (41%) had at least one hospitalization. The main factors associated with first TB hospitalization were: age (adjusted Odds Ratio - aOR 0.97; CI95% 0.96 – 0.99 per year increase), education (illiterate - aOR 3.95; CI95% 1.77 – 8.82 vs. more than 9 years of formal study), TB disseminated/ extrapulmonary (aOR: 3.04, CI95% 2.26 – 4.09 vs. TB pulmonary) and CD4 Nadir < 350 cells/mm³ (aOR: 3.34; CI95% 1.58 – 7.08 vs. ≥ 350 cells/mm³). **Conclusion:** Due the high TB hospitalization prevalence, it is important to train health professionals to detect patients with greater chance of hospitalization and to develop specific strategies for young individuals and those presenting low education level.

Keywords: Hospitalization. Brazilian cohort. Tuberculosis. HIV. Acquired immunodeficiency syndrome. Coinfection.

SUMÁRIO

Lista de figuras e tabelas	-----	IX
Lista de abreviaturas	-----	X
1. Introdução	-----	12
2. Objetivos	-----	18
2.1 Objetivo Geral	-----	18
2.2 Objetivos Específicos	-----	18
3. Estrutura da dissertação	-----	19
4. Artigo	-----	20
5. Considerações finais	-----	41
6. Bibliografia	-----	44
7. Anexo I: Declaração Plataforma Brasil	-----	49
8. Anexo II: E-mail de confirmação de envio do abstract para o IAS 2017	-----	50
9. Anexo III: Infecções Oportunistas Definidoras de Aids pelo CDC, 1992	-----	51

LISTA DE FIGURA E TABELAS

- Figura 1:** Fluxograma de inclusão (Inclusion flowchart). 26
- Tabela 1:** Características da amostra estratificadas pela hospitalização por TB entre 2000 – 2013, INI/Fiocruz (Characteristics of sample stratified by TB hospitalization during 2000 – 2013, INI/Fiocruz). 27
- Tabela 2:** Modelo de regressão logística para avaliar os fatores associados com hospitalização por TB entre pessoas sob cuidados para HIV do INI/Fiocruz, 2000 – 2013 (Logistic regression model to evaluate factors associated with TB hospitalization among people under care for HIV at INI/Fiocruz, 2000 – 2013). 29
- Tabela 3:** Características da amostra estratificada pela mortalidade durante a hospitalização por TB entre 2000 – 2013, INI/Fiocruz (Characteristics of sample stratified by mortality during TB hospitalization during 2000 – 2013, INI/Fiocruz). 30

LISTA DE ABREVIATURAS

Aids	Acquired Immunodeficiency Syndrome / Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
aOR	adjusted Odds Ratio / Odds Ratio ajustada
AZT	Zidovudine / Zidovudina
cART	Combined Antiretroviral Therapy / Terapia Antirretroviral Combinada
CD4	Lymphocytes T CD4+ / Linfócitos T CD4+
CDC	Center of Disease Control and Prevention
CI	Confidence Interval / Intervalo de Confiança
DOT	Directly Observed Treatment Short-Course / Terapia Diretamente Observada
EFV	Efavirenz
FDA	Food and Drug Administration
Fiocruz	Oswaldo Cruz Foundation / Fundação Oswaldo Cruz
HIV	Human Immunodeficiency Virus / Vírus da Imunodeficiência Humana
IDU	Injection Drug Use / Usuário de Drogas Injetáveis
INI	Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases/ Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
IQR	Interquartile Range / Intervalo Interquartilício
MSM / HSH	Men Who Have Sex with Men / Homens que fazem Sexo com Homens
PCP	Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>

PLWHA / PVHA	People Living With HIV/Aids / Pessoas que Vivem com HIV/Aids
PPD	<i>Purified Protein Derivative / Derivado Proteico Purificado</i>
RAL	Raltegravir
RHZE	Rifampicina (R) + Isoniazida (H) + Pirazinamida (Z) + Etambutol (E)
SRI	Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imunológica
TB	Tuberculosis / Tuberculose
TDF	Tenofovir
TST	Tuberculin Skin Test / Teste Tuberculínico
SUS	Sistema Único de Saúde
WHO / OMS	World Health Organization / Organização Mundial de Saúde
3TC	Lamivudina

1 INTRODUÇÃO

1.1 HIV/Aids

Em 1981 acontecia a primeira descrição de uma síndrome de imunodeficiência entre homens que faziam sexo com homens (HSH) a partir de casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PCP, hoje descrita como *Pneumocystis jirovecii*) e Sarcoma de Kaposi (CDC, 1981; HYMES et al, 1981; CDC, 2011). Posteriormente, novos casos foram descritos entre pessoas com hemofilia (CDC, 1982a) e entre as que haviam recebido transfusão sanguínea (CDC, 1982b; CURRAN et al, 1984), bem como entre usuários de drogas injetáveis e imigrantes haitianos (CDC, 1982c). Essa síndrome foi então descrita pelo *Center of Disease Control and Prevention* (CDC) como Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids, do inglês *Acquired Immunodeficiency Syndrome*) (CDC, 2011).

Em 1983, o vírus causador da Aids foi descrito pela equipe dos Drs. Francois Barre-Sinoussi e Luc Montagnier, do Instituto Francês Pasteur (BARRE—SINOUSI et al, 1983; CDC, 2011): o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Somente em 1985 o primeiro teste imunoenzimático, ELISA, para a detecção do vírus foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) (CDC, 1985), até então o diagnóstico era feito pela história clínica (CDC, 2011). O tratamento medicamentoso direcionado especificamente para o HIV teve início em 1987 com a zidovudina (AZT), pois até esse momento apenas o tratamento para as infecções oportunistas e para as doenças consideradas definidoras de Aids era possível (MONTAGNIER, 2010). A partir desta data, novos medicamentos antirretrovirais foram desenvolvidos, culminando em 1996 com o início da combinação de três antirretrovirais como forma mais eficiente para o manejo clínico das pessoas infectadas pelo HIV (MONTAGNIER, 2010).

A introdução e ampla distribuição dessa forma de manejo é conhecida como terapia antirretroviral combinada (cART, do inglês – *combined antiretroviral therapy*) e modificou a história natural da infecção pelo HIV, com aumento substancial da expectativa de vida (LEWDEN et al, 2008; CRUM-CIAFLONE et al, 2010). Em países desenvolvidos, como os que compõem o

Reino Unido por exemplo, a expectativa de vida de pessoas que vivem com HIV/Aids (PVHA) aumentou em 15,8 anos entre os períodos compreendidos entre 1996 – 1999 e 2006 – 2008 (NAKAGAWA, MAY, PHILLIPS, 2013; MAY et al, 2014). No Brasil, primeiro país em desenvolvimento a distribuir ampla e gratuitamente a cART (WHO, 2015), o aumento da expectativa de vida aumentou de 7 anos no período de 1997 – 1999 para 16,4 anos no período de 2004 – 2007 (LUZ, 2015). Um dos mais importantes fatores relacionados à introdução da cART, que impactou diretamente nesse aumento da expectativa de vida entre PVHA, foi a redução das causas de morbidade e mortalidade diretamente relacionadas à Aids (GRINSZTEJN et al., 2009; RIBEIRO et al., 2014).

No combate à epidemia de HIV/Aids, a adoção de medidas eficazes de prevenção, em conjunto com a cART, fez com que a estimativa de novas infecções pelo HIV fosse de 2 milhões em 2014, a menor taxa desde 1990 e 35% menor que os 3,1 milhões de novos infectados em 2000 (WHO, 2015). Já o número de PVHA em uso de cART aumentou de 690.000 em 2000 para 15,8 milhões em 2015 (WHO, 2015).

A crescente taxa de doenças crônicas não relacionadas à Aids, gerada pelo envelhecimento das PVHA e controle das infecções oportunistas, é responsável pelo aumento da sua morbidade (WING, 2016). Entretanto, a mortalidade por causas diretamente relacionadas à Aids ainda é alta entre os jovens, mesmo em países desenvolvidos (MIRANI et al., 2015). Dentro deste contexto, a tuberculose tem um papel relevante e ocupou a terceira colocação (7,6%, n = 146/1932) na categoria de eventos mórbidos ligadas à Aids (em estudo que utilizou dados de coortes brasileira e francesa para análise de morbimortalidade entre PVHA) (LUZ et al., 2014).

1.2 Tuberculose (TB)

A TB é uma das mais antigas doenças que afeta a humanidade, causada por um patógeno intracelular aeróbico estrito: o *Mycobacterium tuberculosis* ou bacilo de Koch. Estima-se que sua linhagem progenitora data de 3 milhões de anos, presente no leste da África, podendo ter afetado os homínídeos que viviam neste período (DANIEL, 2006). A domesticação do gado, ocorrida há 10.000 – 25.000 anos, é considerada uma das principais causas da adaptação

do complexo *Mycobacterium tuberculosis* do gado como hospedeiro para o homem (SMITH, 2003). A sua presença no Egito antigo, há cerca de 4.000 anos, foi descrita através de exames realizados em tecidos de múmias, que demonstraram deformidades ósseas compatíveis com a doença de Pott, uma forma de TB extrapulmonar com acometimento da coluna vertebral (DANIEL, 2006; SMITH, 2003). Ao longo dos séculos, a TB esteve caracterizada em diversas evoluções médicas, incluindo Hipócrates cinco séculos antes de Cristo, que descreveu a predileção da doença por adultos jovens (DANIEL, 2006). Contudo, foi em 1882 que a história da TB mudou a partir da identificação do bacilo e a descrição da sua natureza infecciosa por Hermann Heinrich Robert Koch (DANIEL, 2006). Desde então, diversas pesquisas relacionadas à TB foram realizadas, passando pela descoberta e introdução do derivado proteico purificado (PPD) por Charles Mantoux e Florence Seibert em 1908 (DANIEL, 2006) e pelo início do tratamento efetivo com a introdução da estreptomicina em 1946 (MITCHISON; DAVIES, 2012) até o modelo atual de tratamento constituído por rifampicina (R) + isoniazida (H) + pirazinamida (Z) + etambutol (E), o chamado esquema RHZE (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; FOGEL, 2015; MITCHISON; DAVIES, 2012).

Desde 1997, a Organização Mundial de Saúde (OMS) publica anualmente os dados globais de TB (WHO, 2016a). O número de novos casos de TB no mundo foi estimado em 10,4 milhões e o número de mortes por TB foi estimado em 1,4 milhões (WHO, 2016a). Aproximadamente 95% dos casos e das mortes por TB ocorrem em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, atingindo grande parte de adultos em seus anos mais produtivos de vida (WHO, 2016b). Dentro destes números, 80% dos casos ocorrem na África (DHEDA; BARRY; MAARTENS, 2016). No Brasil, há relatos de endemia de TB datados do período colonial (CASCIO et al., 2013). Atualmente, o Brasil encontra-se entre os 22 países que concentram 80% da carga de TB no mundo, ocupando a 22^a. posição em relação ao coeficiente de incidência, prevalência e mortalidade (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Em 2015, foram notificados 63.189 novos casos de TB e um coeficiente de incidência de 30,9/100 mil habitantes (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016b). Dentro deste cenário, o Rio de Janeiro ganha destaque por ter apresentado um coeficiente de incidência de 66,8/100 mil habitantes em 2015,

excedendo mais de 100% a média nacional (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016b).

Em revisão sistemática de 2013, San Pedro & Oliveira apontam que dentre os principais fatores associados à TB encontram-se o sexo (masculino), faixa etária (30 – 54 anos), baixa escolaridade, baixa renda, histórico prisional, dependência de álcool, estado civil (solteiro, divorciado ou viúvo) (SAN PEDRO; OLIVEIRA, 2013). As pessoas com status imunológico comprometido, como PVHA, má nutrição ou diabetes também apresentam maiores chances de desenvolver a doença (SAN PEDRO; OLIVEIRA, 2013; WHO, 2016b). Em 2015, 55% dos casos notificados de TB no mundo tiveram um teste anti-HIV com resultado documentado, e dentre estes 15% foram positivos para o HIV (WHO, 2016a).

1.3 HIV/Aids e TB

De acordo com a literatura, as PVHA tem de 20 a 40 vezes mais chances de desenvolver TB que os pacientes não infectados pelo HIV (BRIGGS et al., 2015; WHO, 2016b). Dentre os 10,4 milhões de casos novos de TB em 2015, 11% (1,2 milhões) ocorreram entre PVHA (WHO, 2016a). Já o número de mortes entre PVHA foi de 400.000 no universo das 1,4 milhões de mortes por TB registradas em 2015 (WHO, 2016a, 2016b).

No Brasil, a coinfeção HIV/TB é mais frequente entre indivíduos do sexo masculino, com idade entre 20 – 59 anos, da cor preta, de baixo nível de escolaridade e indivíduos que vivem em áreas urbanas (DO PRADO et al., 2014). Estes dados indicam a importância das características sociodemográficas e dos indicadores socioeconômicos para a presença de coinfeção (DO PRADO et al., 2014; SAN PEDRO; OLIVEIRA, 2013) e podem contribuir de forma significativa para hospitalização (OLIVEIRA et al., 2009).

Em 2012, a prevalência da TB entre PVHA foi de 15%, sendo esta a principal causa infecciosa de morte nesta população: 20% das mortes foram relacionadas à TB (BARCELOS, S.S.L. ; MATTOS, R.M. ; FULCO, 2015). Em 2015, apesar da magnitude da coinfeção HIV/TB, apenas 68,5% dos novos casos de TB tiveram o exame anti-HIV solicitado (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016b). Dentre os que tiveram a testagem para HIV solicitada, somente cerca de 50% tiveram acesso ao resultado no momento adequado,

prejudicando o correto manejo do tratamento da coinfeção (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Tanto os tratamentos de TB quanto de HIV são fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). As recomendações de tratamento para PVHA seguem as mesmas regras dos indivíduos não infectados pelo HIV, sendo o esquema preferencial composto com rifampicina por um período de 6 meses: 2 meses de RHZE + 4 meses de RH (em casos de meningoencefalite por TB, a fase RH deve ser feita por 07 meses) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Existem, porém, algumas peculiaridades em relação ao tratamento de coinfectados para as quais é necessária a devida atenção. Primeiramente, em relação ao início da cART em indivíduos que nunca fizeram uso da mesma, o CDC recomenda a sua introdução após duas semanas de início dos medicamentos tuberculostáticos, o que contribui para reduzir a mortalidade (especialmente entre aqueles com $CD4 < 50$ células/mm³)(CDC, 2013). No Brasil, o esquema cART de primeira escolha é composto por tenofovir (TDF) + lamivudina (3TC) + efavirenz (EFV), mas indivíduos coinfectados que apresentem sinais de gravidade ($CD4 < 100$ células/mm³ e/ou presença de outra infecção oportunista e/ou necessidade de hospitalização/ doença grave, e/ou TB disseminada) devem receber um esquema composto por TDF + 3TC + raltegravir (RAL) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Finalmente, existe a possibilidade de efeitos colaterais secundários à interação da cART e dos tuberculostáticos, com destaque para a síndrome inflamatória de reconstituição imune (SRI) ou reação paradoxal (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008, 2011). A SRI é uma resposta imunopatológica que surge em torno da 2ª semana após o início da cART, que pode levar à exarcebação da resposta TH1 e estimular a formação de granulomas e febre (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008; DHEDA; BARRY; MAARTENS, 2016).

O tratamento inadequado da coinfeção pode gerar desfechos desfavoráveis, como resistência aos medicamentos que compõe o esquema RHZE, a hospitalização e/ou mortalidade (DO PRADO et al., 2014).

As hospitalizações são um importante indicador da gravidade das doenças, e a prevalência de hospitalização por TB entre PVHA chega a 18%, de acordo com estudo que envolveu 106 coortes (FORD et al., 2015). A TB também é considerada um fator de risco para mortalidade precoce entre os

pacientes infectados pelo HIV nos primeiros seis meses de hospitalização (WEN et al., 2014). Em estudo previamente realizado no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) / Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e publicado em 2014, a taxa de hospitalização por TB entre as PVHA em acompanhamento na coorte foi 13,7%, ficando em segundo lugar nas causas de hospitalização (a primeira causa foi meningoencefalite por *Toxoplasma gondii* com 14,3% do número total de hospitalizações) (RIBEIRO et al., 2014).

As possíveis explicações para um maior número de hospitalizações são diversas, não sendo simples isolá-las. Um dos fatores que aumenta a chance de hospitalização é o grau de imunossupressão, representada pela baixa contagem de linfócitos CD4+. Isso pode levar ao aparecimento de formas clínicas de TB diversificadas (com destaque para disseminada e extrapulmonar) e de maior gravidade (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; DO PRADO et al., 2014). O rastreio para infecção latente por TB entre PVHA, através da realização do derivado proteico purificado (PPD) anualmente, também representa papel estratégico para o desfecho destes casos (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; WHO, 2016a). Segundo as diretrizes do Ministério da Saúde, e de acordo com a literatura internacional, a quimioprofilaxia com isoniazida por 06 meses deve ser realizada nestes pacientes que apresentem PPD > 5 mm (AYELE et al., 2015; BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Porém somente 66% a iniciam e destes apenas 41% a completam (LINS et al., 2012). Este é dado preocupante visto que revisão sistemática recente indica que a profilaxia por 36 meses é benéfica, diminuindo em 38% o risco de TB ativa quando comparada a profilaxia com apenas 6 meses de duração (BOON et al., 2016).

Considerando os dados apresentados, e a importância das hospitalizações como um indicador da gravidade da coinfeção HIV/TB, o presente estudo tem como objetivo principal descrever a prevalência e os fatores associados a hospitalização por TB entre PVHA na coorte do INI/Fiocruz entre 2000 e 2013.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral:

Descrever a prevalência de hospitalização por tuberculose em PVHA na coorte do INI Evandro Chagas, no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2013.

2.2 Objetivos Específicos:

2.2.1 Analisar a associação de idade, sexo, escolaridade, contagem de linfócitos CD4+, carga viral, profilaxia para TB, tabagismo, uso de álcool e uso de cocaína com hospitalização por tuberculose em PVHA na coorte do INI Evandro Chagas, no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2013.

2.2.2 Descrever a prevalência de mortalidade entre PVHA com hospitalização por tuberculose na coorte do INI Evandro Chagas, no período de 01 de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2013.

3 ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO

Os capítulos de metodologia, resultados e discussão foram apresentados em forma de artigo:

- Fatores Associados à Hospitalização por Tuberculose em Pessoas que Vivem com HIV/AIDS em uma Coorte Brasileira: 2000-2013 (Factors Associated with Tuberculosis Hospitalization among People Living with HIV/AIDS in a Brazilian Cohort: 2000-2013).

4 ARTIGO

Autores:

Priscila P. C. Oliveira, Lara E. Coelho, Sayonara R. Ribeiro, Valdilea G. Veloso, Paula M. Luz, Beatriz Grinsztejn, Raquel B. De Boni.

Situação do manuscrito:

Finalizado e será submetido à revista: “*The Brazilian Journal of Infectious Disease*”.

Abstract submetido ao IAS 2017.

Factors Associated with Tuberculosis Hospitalization among People Living with HIV/AIDS in a Brazilian Cohort: 2000-2013.

Abstract

Introduction: Tuberculosis (TB) remains an important cause of hospitalization among people living with HIV/AIDS (PLWHA) in middle-income countries. This study aims to evaluate, the prevalence and factors associated with the first TB hospitalization, as well as to describe inpatient mortality, among PLWHA in the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI) clinical cohort, Brazil.

Methods: This cross-sectional, retrospective study relies on outpatient and inpatient data from the INI clinical cohort. It included HIV infected adults ≥ 18 years who were under care at INI and presented and TB diagnosis between January 1st, 2000 and December 31st, 2013. A logistic regression model was performed to evaluate the independent factors associated with the first TB hospitalization.

Results: Out of the 858 PLWHA and TB diagnosis, 349 (41%) had at least one hospitalization. Most of the study population was men (71.8%), non-white (60%), heterosexual (56.5%), with median age of 37 years (Interquartile Range- IQR-30 - 43) and formal education less/equal than 9 years (62.2%). Among PLWHA who were hospitalized, the median length of stay was 18 days (IQR 10 - 34) and the prevalence of death during hospitalization was 7.7% (n = 27). Factors associated with the first TB hospitalization were: age (aOR: 0.97; CI95% 0.96 – 0.99 per year increase), illiterate vs. > 9 years schooling (aOR: 3.95; CI95% 1.77 – 8.82), TB disseminated/ extrapulmonary vs. pulmonary (aOR: 3.04, CI95% 2.26 – 4.09) and CD4 Nadir < 350 vs. ≥ 350 cells/mm³ (aOR: 3.34; CI95% 1.58 – 7.08).

Conclusions: TB hospitalization is an important indicator of the HIV/TB severity and was associated with high in-hospital mortality. Health teams should be trained to identify PLWHA with increased likelihood of hospitalization. Illiterate and young individuals should be closely monitored.

Keywords: Hospitalization. Brazilian cohort. Tuberculosis. HIV. Acquired immunodeficiency syndrome. Coinfection.

Introduction

Ensuing 20 years of combined antiretroviral therapy (cART) standard of care regimen, the natural history of human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) has significantly changed. Life expectancy has increased and therefore, people living with HIV/AIDS (PLWHA) have a longer exposure to risk factors linked or not to immunodeficiency (1,2). In high-income countries, the morbidity not associated to AIDS has markedly increased (3). However in middle-income countries, such as Brazil, AIDS related conditions, in particular tuberculosis (TB), still remain the most frequent opportunistic illness (4), the second main cause of hospitalization (5,6), and the leading cause of death (7).

PLWHA have 20 to 40 fold risk of developing TB than HIV uninfected individuals (8,9). Accordingly to World Health Organization (WHO), in 2015, 10.4 million TB cases were newly diagnosed in the world from which 11% (1.2 million) occurred among PLWHA. In line with that, from 1.4 million TB deaths, 0.4 million were among PLWHA (10).

Not surprisingly, TB is one of the most important causes of hospitalization worldwide among PLWHA. Based on a large study involving 106 cohorts, TB was responsible for 18% of all hospitalizations and was strongly associated with longer inpatient stay (11). In addition, TB is also an important mortality risk factor within the first six months of hospitalization among PLWHA (12). In a TB inpatient cohort study, 27.3% of PLWHA deceased compared to 9.4% HIV negative patients, resulting in a statistically significant positive association between HIV and in-hospital mortality (RR = 2.9; 95%CI: 1.5-5.6) (13).

In Brazil, TB prevalence in 2012 was 15% among PLWHA and it was considered the main fatal infectious disease in this population (14). In the same year, Rio de Janeiro State presented the largest TB incidence rate in the country featuring 14.505 new TB cases (72/100.000 habitants) and an increase in the TB/HIV coinfection from 8.8% in 2006 to 10.6% in 2012 (15). Approximately 13.7% of all hospitalizations among PLWHA in Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI) / Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz) were caused by TB, the second leading cause of hospitalization (5).

It has been previously described that low CD4+ count increase hospitalization and readmission risk (3,11,16), as well as lifetime illicit substance

use (11). Also, high HIV viral load has been associated with AIDS related events (3). Nevertheless, data on associated factors to hospitalization among HIV/TB coinfecting individuals is still scarce. Thereby, this study aimed to evaluate the prevalence and factors associated with TB hospitalization, as well as to describe the prevalence of inpatient mortality, among PLWHA under care at INI/Fiocruz between 2000 and 2013.

Material and Methods

Study Site and Population

This is a cross-sectional, retrospective analysis benefiting from data of the INI/Fiocruz's HIV/AIDS cohort. Between January 1st, 1986 and December 31st, 2013, a total of 5.761 PLWHA were under care and followed at INI's HIV/AIDS program. An observational, longitudinal, clinical database is maintained and updated twice a year since 1998. The database contains clinical, laboratory and pharmacy records, as detailed elsewhere (17,18). Since 2000, hospitalization data was also included in the cohort dataset. Hospitalizations' causes reported on the discharge summary are revised and classified accordingly to version 10 of the International Classification of Diseases (ICD -10) by independent physicians. (5,6,16).

To be included in the present analysis individuals had to be enrolled into the cohort from January 1st, 2000 to December 31st, 2013, be 18 years old or more, HIV infected and have a confirmed or probable TB diagnosis at any point during the study timeframe. Confirmed TB was defined as having a positive BAAR or positive *Mycobacterium tuberculosis* culture from a biologic specimen (19). Probable TB was defined as having clinical signs and/or complementary tests suggestive of TB which led to a physician (either at outpatient or inpatient treatment) to start TB treatment ((19),(20)).

Individuals who have not been under regular care (i.e., those who only pick up medication, perform clinical exams or were under care for other non-AIDS diseases) were excluded.

Measures and Definitions

Outcome

The main study outcome was the first hospitalization by TB occurring between January 1st, 2000 and December 31st, 2013.

Independent variables

Sex was the biological sex at birth. Age was calculated as the difference between date of birth and date of enrollment in the cohort. Color was self-reported and categorized in white and non-white. Education level was categorized based in number of years of formal study: illiterate, lower/equal to 9 years and more than 9 years. HIV exposure group was categorized hierarchically into injection drug use (IDU), men who have sex with men (MSM, including bisexuals), heterosexual, and others/unknown.

TB classification was dichotomized in pulmonary and disseminated or extrapulmonary. The time between HIV diagnosis and TB diagnosis was calculated as the difference between TB diagnosis date and HIV diagnosis date and dichotomized in less than/equal to and more than 1 year (based on the sample median time HIV diagnosis and TB diagnosis). The time between HIV diagnosis and TB hospitalization was calculated as the difference between TB hospitalization date and HIV diagnosis date and dichotomized in less than/equal to and more than 1 year (based on the sample median time). Among those who had a hospitalization, the time between TB diagnosis and hospitalization was the difference between hospitalization and diagnosis date (dichotomized in 1 month) and length of stay was the difference between discharge and admission dates. CD4 Nadir count was the lowest CD4+ T cells count during the study period and categorized in less than or equal to/more than 350 cells/mm³. CD4 and HIV viral load baseline were defined as the count of CD4+ T cells and HIV RNA measured at the cohort enrollment and were categorized in less than or equal to/more than 350 cells/mm³ and less than/equal to or more than 400 copies/ml of plasma, respectively. Time up to cART initiation was defined as the time between the cohort enrollment and cART start date, it was categorized as never used, less than/equal to 3 months (included those who initiated cART before cohort entry), 3 – 24 months and equal to/more than 24 months. TB prophylaxis was considered as the prescription of isoniazid (yes/no) after performing a Tuberculin Skin Test (TST), according with Brazilian Ministry of Health and international literature, it should have done if TST > 5 mm ((21),(22)). Any positive record for alcohol, nicotine and cocaine use was considered as lifetime use. The year of enrollment was included in the analysis and

dichotomized as before 2003 and equal to/after than 2003 due to an increase of retention in care after 2003 (23).

In addition, the prevalence of all-cause mortality during TB hospitalization was described. Mortality data was retrieved from discharge summary and individuals were classified as being discharged or deceased.

Statistical Analysis

Descriptive analysis compared the distribution of sociodemographic and clinical characteristics stratified by TB hospitalization and by mortality (among PLWHA who had a hospitalization). Chi-square test was used for categorical variables, and Ranksum test was performed for continuous variables with asymmetrical distribution.

A stepwise backward logistic regression model was used to evaluate factors associated with TB hospitalization. Variables with $p < 0.25$ in the unadjusted model were included in the initial adjusted model. The final model was reached by the removal of variables not statistically significant. Sex was defined a priori to be included in the final model. The software R version 3.1.1 was used for all the analyses.

Ethical Approval

This study was approved by the INI/Fiocruz Ethical Review Board (CAAE 51100815.7.0000.5262).

Results

Out of the 858 individuals coinfecting with HIV and TB, 349 (41%) had at least one hospitalization (Figure 1). The study population was mostly comprised by men (71.8%), non-white (60%), heterosexual (56.5%) individuals, with median age of 37 years (IQR 30-43) and formal education less than/equal to 9 years (62.2%). Among those who had a hospitalization, the median time between TB diagnosis and hospitalization was 12 days [interquartile range (IQR) 1-92] and the median length of hospital stay was 18 days (IQR 10-34). There was no statistically significant difference in sex, color, HIV exposure group, time of TB diagnosis, lifetime use of alcohol and nicotine, and year of

enrollment between individuals who have had a hospitalization and those who did not. (Table 1)

Figure 1: Inclusion flowchart

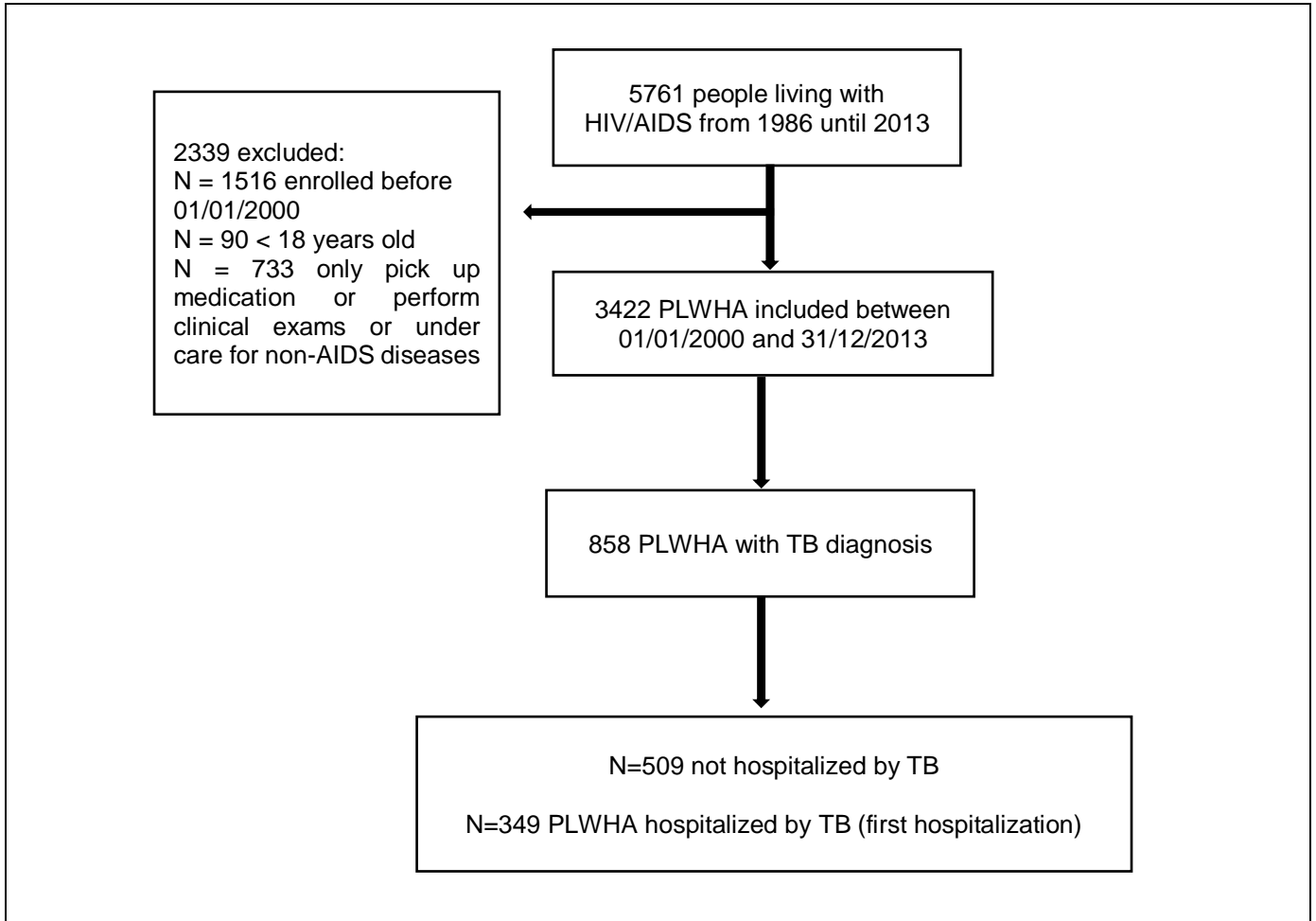


Table 1: Characteristics of sample (n = 858), stratified by TB hospitalization during 2000 – 2013, INI/Fiocruz.

	No	Yes	Total	P value
Total	N= 509 (59.3%)	N= 349 (40.7%)	N= 858 (100%)	
Sex				0.53
Men	370 (72.7)	246 (70.5)	616 (71.8)	
Women	139 (27.3)	103 (29.5)	242 (28.2)	
Age				< 0.001
Median (IQR)	38 (30,44)	35 (28,41)	37 (30,43)	
Color				0.569
Non-white	301 (59.1)	214 (61.3)	515 (60)	
White	208 (40.9)	135 (38.7)	343 (40)	
Education				< 0.001
Illiterate	12 (2.4)	20 (5.7)	32 (3.7)	
<= 9 years	296 (58.2)	238 (68.2)	534 (62.2)	
> 9 years	196 (38.5)	85 (24.4)	281 (32.8)	
Unknown	5 (1)	6 (1.7)	11 (1.3)	
Transmission Mode				0.938
Hetero	285 (56)	200 (57.3)	485 (56.5)	
IDU	11 (2.2)	7 (2)	18 (2.1)	
MSM	164 (32.2)	106 (30.4)	270 (31.5)	
Others	49 (9.6)	36 (10.3)	85 (9.9)	
TB Classification				< 0.001
Dissem/Extrapulmonary	202 (39.7)	232 (66.5)	434 (50.6)	
Pulmonary	307 (60.3)	117 (33.5)	424 (49.4)	
Time between HIV and TB Diagnosis				0.849
Median in Months (IQR)	3 (0,40)	3 (0,34)	3 (0,37)	
<= 1 year	341 (67)	233 (66.8)	574 (66.9)	
> 1 year	168 (33)	116 (33.2)	284 (33.1)	
CD4 Nadir				< 0.001
Median (IQR)	104 (36,228)	59 (20,128.5)	78 (26.8,187.2)	
< 350	462 (90.8)	333 (95.4)	795 (92.7)	
>= 350	43 (8.4)	10 (2.9)	53 (6.2)	
Unknown	4 (0.8)	6 (1.7)	10 (1.2)	

CD4 Baseline				< 0.001
Median (IQR)	192 (70,394.5)	117 (36,253)	154 (50.8,348)	
< 350	319 (62.7)	261 (74.8)	580 (67.6)	
>= 350	132 (25.9)	60 (17.2)	192 (22.4)	
Unknown	58 (11.4)	28 (8)	86 (10)	
HIV RNA Baseline				0.019
Median (IQR)	53192 (4821,180000)	76974.5 (7215.8,392437)	57768 (6343,241441)	
<= 400	43 (8.4)	22 (6.3)	65 (7.6)	
> 400	282 (55.4)	196 (56.2)	478 (55.7)	
Unknown	184 (36.1)	131 (37.5)	315 (36.7)	
From enrollment to cART Start				0.609
<= 3months	277 (54.4)	186 (53.3)	463 (54)	
3 - 24 months	160 (31.4)	117 (33.5)	277 (32.3)	
>= 24months	61 (12)	35 (10)	96 (11.2)	
Did not start / Never used	11 (2.2)	11 (3.2)	22 (2.6)	
TB Prophylaxis				0.247
No	487 (95.7)	340 (97.4)	827 (96.4)	
Yes	22 (4.3)	9 (2.6)	31 (3.6)	
Alcohol Use Lifetime				1
No	215 (42.2)	148 (42.4)	363 (42.3)	
Yes	294 (57.8)	201 (57.6)	495 (57.7)	
Nicotine Use Lifetime				0.546
No	296 (58.2)	211 (60.5)	507 (59.1)	
Yes	213 (41.8)	138 (39.5)	351 (40.9)	
Cocaine Use Lifetime				0.078
No	429 (84.3)	277 (79.4)	706 (82.3)	
Yes	80 (15.7)	72 (20.6)	152 (17.7)	
Year of enrollment				1
< 2003	81 (15.9)	56 (16)	137 (16)	
>= 2003	428 (84.1)	293 (84)	721 (84)	

IQR: interquartile range

IDU: injection drug use

MSM: men who have sex with men

TB: tuberculosis

HIV: human immunodeficiency virus

cART: combined antiretroviral therapy

Table 2 presents results from the unadjusted and adjusted model predicting the first hospitalization between 2000 and 2013. Younger age, illiterate or less than/equal to 9 years of study, disseminated or extrapulmonary TB and CD4 Nadir count lower than 350 cells/mm³ were independently associated with increased likelihood of hospitalization ($p < 0.05$).

Table 2: Logistic regression model to evaluate factors associated with TB hospitalization among coinfecting individuals under care for HIV at INI/Fiocruz, 2000 – 2013.

	crude OR (95% CI)	adj. OR (95%CI)	P-value
Sex:			
Women vs Men	1.1 (0.82,1.51)	1.09 (0.79,1.51)	0.602
Age (per year increase)			
	0.98 (0.96,0.99)	0.97 (0.96,0.99)	0.001
Education:			
Illiterate vs. > 9 years	3.84 (1.8,8.21)	3.95 (1.77,8.82)	< 0.001
<= 9 years vs. > 9 years	1.85 (1.36,2.52)	1.84 (1.33,2.55)	< 0.001
Unknown vs. > 9 years	2.77 (0.82,9.31)	2.2 (0.61,7.99)	0.23
TB Classification:			
Dissem/Extrapulmonary vs. Pulmonary	3.01 (2.27,4.01)	3.04 (2.26,4.09)	< 0.001
CD4 Nadir:			
< 350 vs. >= 350	3.1 (1.54,6.2)	3.34 (1.58,7)	0.002
Unknown vs. >= 350	6.45 (1.53,27.2)	9.93 (2.19,45)	0.003
TB Prophylaxis:			
Yes vs. No	0.59 (0.27,1.29)	-	-
Cocaine Use Lifetime:			
Yes vs. No	1.39 (0.98,1.98)	-	-

Variables with $p < 0.25$ in the unadjusted model were included in the first multivariable model

From the 349 inpatients, 7.7% ($n = 27$) died during hospitalization. Those who have deceased were younger (34 years vs. 35 years), enrolled in/after 2003, had disseminated or extrapulmonary TB, and had longer HIV diagnosis (34 months vs. 7 months) than those who survived (Table 3).

Table 3: Characteristics of sample (n = 349), stratified by mortality during TB hospitalization during 2000 – 2013, INI/Fiocruz.

	Discharge	Deceased	Total	P value
Total	N= 322 (92.3%)	N= 27 (7.7%)	N= 349 (100%)	
Sex				0.519
Men	225 (69.9)	21 (77.8)	246 (70.5)	
Women	97 (30.1)	6 (22.2)	103 (29.5)	
Age				0.2
Median (IQR)	35 (28,41)	34 (29,45.5)	35 (28,41)	
Color				0.982
Non-white	198 (61.5)	16 (59.3)	214 (61.3)	
White	124 (38.5)	11 (40.7)	135 (38.7)	
Education				0.618
Illiterate	18 (5.6)	2 (7.4)	20 (5.7)	
<= 9 years	217 (67.4)	21 (77.8)	238 (68.2)	
> 9 years	81 (25.2)	4 (14.8)	85 (24.4)	
Unknown	6 (1.9)	0 (0)	6 (1.7)	
Transmission Mode				0.301
Hetero	188 (58.4)	12 (44.4)	200 (57.3)	
IDU	7 (2.2)	0 (0)	7 (2)	
MSM	96 (29.8)	10 (37)	106 (30.4)	
Others	31 (9.6)	5 (18.5)	36 (10.3)	
Year of enrollment				0.056
< 2003	48 (14.9)	8 (29.6)	56 (16)	
>= 2003	274 (85.1)	19 (70.4)	293 (84)	
From enrollment to cART Start				0.02
<= 3 months	172 (53.4)	14 (51.9)	186 (53.3)	
3 - 24 months	109 (33.9)	8 (29.6)	117 (33.5)	
>= 24 months	34 (10.6)	1 (3.7)	35 (10)	
Never used	7 (2.2)	4 (14.8)	11 (3.2)	
TB Classification				0.279
Dissem/Extrapulmonary	211 (65.5)	21 (77.8)	232 (66.5)	
Pulmonary	111 (34.5)	6 (22.2)	117 (33.5)	

Time between HIV and TB Diagnosis				0.997
Median in Months (IQR)	3 (0,29)	3 (0,45)	3 (0,34)	
<= 1ano	218 (67.7)	15 (55.6)	233 (66.8)	
> 1ano	104 (32.3)	12 (44.4)	116 (33.2)	
Time between HIV Diagnosis and TB Hospitalization				0.245
Median in Months (IQR)	7 (1,41.8)	34 (2,66.5)	7 (1,45)	
<= 1ano	199 (61.8)	13 (48.1)	212 (60.7)	
> 1ano	123 (38.2)	14 (51.9)	137 (39.3)	
Time between TB Diagnosis and Hospitalization				0.265
Median in Days (IQR)	11.5 (1,86.8)	29 (5.5,228.5)	12 (1,92)	
First month	201 (62.4)	14 (51.9)	215 (61.6)	
> 1month	121 (37.6)	13 (48.1)	134 (38.4)	
Length of Stay				0.363
Median in Days (IQR)	17.5 (10,33)	23 (8.5,48)	18 (10,34)	
CD4 Nadir				0.066
Median (IQR)	60.5 (21,129)	34 (12,84)	59 (20,128.5)	
< 350	308 (95.7)	25 (92.6)	333 (95.4)	
>= 350	10 (3.1)	0 (0)	10 (2.9)	
Unknown	4 (1.2)	2 (7.4)	6 (1.7)	
CD4 Baseline				0.367
Median (IQR)	120 (36.2,257.5)	62 (32,211.5)	117 (36,253)	
< 350	243 (75.5)	18 (66.7)	261 (74.8)	
>= 350	55 (17.1)	5 (18.5)	60 (17.2)	
Unknown	24 (7.5)	4 (14.8)	28 (8)	
HIV RNA Baseline				0.703
Median (IQR)	71000 (7091,370000)	130000 (12000,500001)	76974.5 (7215.8,392437)	
<= 400	20 (6.2)	2 (7.4)	22 (6.3)	
> 400	185 (57.5)	11 (40.7)	196 (56.2)	
Unknown	117 (36.3)	14 (51.9)	131 (37.5)	
TB Prophylaxis				0.52
No	314 (97.5)	26 (96.3)	340 (97.4)	
Yes	8 (2.5)	1 (3.7)	9 (2.6)	

The prevalence of hospitalization in our cohort was higher among younger individuals, with median age of 35 years old. This is a young active population, and thus these premature hospitalizations affect the economic situation of their families directly. Other Brazilian study of HIV-TB hospitalization showed the same age group in their results (28) corroborating our data.

Individuals who had less than/equal to 9 years of formal education had 1.84 increased odds to be hospitalized than those with more than 9 years. Illiteracy was the strongest factor associated with hospitalization (aOR 3.95, 95%CI 1.77-8.82). These results reinforce the importance of education also in health outcomes. It has been previously described in this same cohort, that lower education was associated with a wide range of adverse health outcomes, including higher mortality rates and lower early retention in care (7,29–31).

Disseminated and extrapulmonary TB forms of presentation were more prevalent among hospitalized PLWHA, which is in disagreement with the overall distribution reported in several other studies where the prevalence of pulmonary form was the higher (28,32,33). A possible reason for this dissimilarity may rely on the fact that INI/Fiocruz is a referral center for complex cases of infectious diseases in Rio de Janeiro. Also, the higher prevalence of disseminated and extrapulmonary TB likely increased the prevalence of hospitalizations because they are a more severe form of TB that can be more difficult to diagnose and treat (28,34,35).

The severity of immunodeficiency is of great importance for the development of infections (12). Among most of our coinfecting HIV/TB individuals, counts for CD4 Nadir and baseline were quite low. Hospitalized PLWHA had even lower CD4+ counts with a median of CD4 Nadir of 59 cells/mm³ and median of CD4 at baseline of 117 cells/mm³, which represents a significant immune system impairment that can no longer prevent the development of AIDS-related diseases. In summary, a CD4 Nadir count lower than 350 cells/mm³ was related with increased risk of hospitalization, emphasizing the need of early diagnosis and treatment of HIV infection (36). Missing data regarding CD4 count and HIV viral load at baseline may be related to early mortality, when there was not time to collect the exams, or it could be related to lack of adherence to outpatient's appointments.

In our study, very few PLWHA did TST (only 369 among 858 patients included, of which 158 had positive result) and used the TB prophylaxis with isoniazid. A possible cause for this small number of prophylaxis may be the short time interval between HIV and TB diagnosis (median 3 months). This is unfortunate, given that the widespread use of chemoprophylaxis is crucial to reduce the of HIV/TB coinfection burden (37). Lifetime cocaine use is a well-known factor associated with worst clinical outcomes among PLWHA, probably related to late retention to treatments (23). In line with that, cocaine use increased the odds of hospitalization, although statistical significance was not achieved, probably because of the small sample size (aOR 1.4, 95%CI 0.96-2.06). Unlike other studies (38–40), the lifetime of use alcohol and nicotine were not associated with TB hospitalization in our cohort, a finding that might be due to an underestimation of these substances use in the cohort since health professionals usually overlook alcohol use and under diagnose alcohol problems (41).

The study limitations include the non-probabilistic nature of the sample and therefore, the results may not be generalizable to other populations. The cross-sectional nature of the analysis precludes an inference of causality and thus, only measures of association are presented. In addition, alcohol, nicotine and cocaine were not evaluated by standardized tools, implying that prevalence may be underestimated. Finally, even considering the high hospitalization prevalence among coinfecting individuals, hospitalizations in other hospitals are not included in this analysis and the number of hospitalizations may be underestimated. As well as the number of deaths in other external hospitals are also not counted, which can generate a limitation for a better evaluation of this outcome.

In contrast, as a highlight, we have a statistically significant number of patients. As well as a database that is constantly update and rich in accurate information for a reliable analysis of cohort.

Conclusion

According to our study, the hospitalization prevalence among HIV/TB coinfecting individuals is high. Young patients, with low education level or illiterate, who have severe HIV immunodeficiency, disseminated or

extrapulmonary TB, and cocaine lifetime reported use have an increased likelihood of hospitalization. Therefore, it is of critical importance the idealization of a more robust health program that addresses the hospitalization associated factors and that is especially tailored for the HIV/TB coinfecting population.

Conflicts of interest: none.

References:

1. Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The “Mortalité 2000 and 2005” surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48(5):590–8.
2. Lewden C, J Drabo Y, M Zannou D, Y Maiga M, K Minta D, S Sow P, et al. Disease patterns and causes of death of hospitalized HIV-positive adults in West Africa: a multicountry survey in the antiretroviral treatment era. *J Int AIDS Soc*. 2014 Apr 7;17(1).
3. Luz PM, Bruyand M, Ribeiro S, Bonnet F, Moreira RI, Hessamfar M, et al. AIDS and non-AIDS severe morbidity associated with hospitalizations among HIV-infected patients in two regions with universal access to care and antiretroviral therapy, France and Brazil, 2000-2008: hospital-based cohort studies. *BMC Infect Dis*. 2014;14:278.
4. Coelho L, Cardoso SW, Amancio RT, Moreira RI, Campos DP, Veloso VG, et al. Trends in AIDS-defining opportunistic illnesses incidence over 25 years in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One*. 2014;9(6).
5. Ribeiro SR, Luz PM, Campos DP, Moreira RI, Coelho L, Japiassu A, et al. Incidence and determinants of severe morbidity among HIV-infected patients from Rio de Janeiro, Brazil, 2000-2010. *Antivir Ther*. 2014;19(4):387–97.
6. Coelho LE, Ribeiro SR, Veloso VG, Grinsztejn B, Luz PM. Hospitalization rates, length of stay and in-hospital mortality in a cohort of HIV infected patients from Rio de Janeiro, Brazil. *Brazilian J Infect Dis*. 2016;2–7.
7. Grinsztejn B, Luz PM, Pacheco AG, Santos DVG, Velasque L, Moreira RI, et al. Changing Mortality Profile among HIV-Infected Patients in Rio de Janeiro, Brazil: Shifting from AIDS to Non-AIDS Related Conditions in the HAART Era. *PLoS One*. 2013;8(4).
8. Dheda K, Barry CE, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet*. 2016;387(10024):1211–26.

9. Briggs MA, Emerson C, Modi S, Taylor NK, Date A. Use of isoniazid preventive therapy for tuberculosis prophylaxis among people living with HIV/AIDS: a review of the literature. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;68 Suppl 3:S297-305.
10. World Health Organization. Media centre Tuberculosis. 2016;1–5.
11. Ford N, Shubber Z, Meintjes G, Grinsztejn B, Eholie S, Mills EJ, et al. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV.* 2015;2(10):e438–44.
12. Wen Y, Zhou Y, Wang W, Wang Y, Lu X, Sun CM, et al. Baseline factors associated with mortality within six months after admission among hospitalized HIV-1 patients in Shenyang, China. *Intern Med.* 2014;53(21):2455–61.
13. Matos ED, Lemos ACM, Bittencourt C, Mesquita CL, Kuhn PC. Prevalence of HIV infection in patients hospitalized for tuberculosis in Bahia, Brazil. *Brazilian J Infect Dis.* 2007;11(2):208–11.
14. BARCELOS, S.S.L. ; MATTOS, R.M. ; FULCO TO. Análise Epidemiológica da Tuberculose no Rio De Janeiro. *Rev Episteme Transversalis.* 2015;9(2):61–73.
15. BRASIL. Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro. Boletim Tuberculose 2014. 2014. p. 1–28.
16. Coelho LE, Ribeiro SR, Japiassu AM, Moreira RI, Lara PC, Veloso VG, et al. 30-day readmission rates in an HIV-infected cohort from Rio de Janeiro, Brazil. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;(C):1.
17. Grinsztejn B, Veloso VG, Friedman RK, Moreira RI, Luz PM, Campos DP, et al. Early mortality and cause of deaths in patients using HAART in Brazil and the United States. *AIDS.* 2009;23(16):2107–14.
18. Moreira RI, Luz PM, Struchiner CJ, Morgado M, Veloso VG, Keruly JC, et al. Immune Status at Presentation for HIV Clinical Care in Rio de Janeiro and Baltimore. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011 Aug;57(3):S171–8.

19. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. 2014. 1-40 p.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Manual Técnico para o Controle da Tuberculose. Cad Atenção Básica n 6. 2002;62.
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2011. 284 p.
22. Ayele HT, Van Mourik MSM, Debray TPA, Bonten MJM. Isoniazid prophylactic therapy for the prevention of tuberculosis in HIV infected adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One*. 2015;10(11):1–16.
23. Silva DS, De Boni RB, Lake JE, Cardoso SW, Ribeiro S, Moreira RI, et al. Retention in Early Care at an HIV Outpatient Clinic in Rio de Janeiro, Brazil, 2000–2013. *AIDS Behav*. 2016 May 2;20(5):1039–48.
24. Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I, Jong BC De, Unger A, Kawamura LM, et al. Treatment Outcomes of Patients with HIV and Tuberculosis. 2007;175:1199–206.
25. El-Sony AI, Borghesi A, Adriko C, al. et, al. et. The cost to health services of human immunodeficiency virus (HIV) co-infection among tuberculosis patients in Sudan. *Health Policy*. 2006 Feb;75(3):272–9.
26. Costa JG, Santos AC, Rodrigues LC, Barreto ML, Roberts JA. Tuberculose em Salvador: Custos para o sistema de saúde e para as famílias. *Rev Saude Publica*. 2005;39(1):122–8.
27. BRASIL. Ministério da Saúde. Panorama da Tuberculose no Brasil: indicadores epidemiologicos e operacionais. 2014. 92 p.
28. Gonçalves MJF, Ferreira AA. Factors Associated with Length of Hospital Stay among HIV Positive and HIV Negative Patients with Tuberculosis in Brazil. Sued O, editor. *PLoS One*. 2013 Apr 12;8(4):e60487.
29. Pacheco AG, Veloso AGVG, Nunes EP, Ribeiro S, Guimaraes MRC, Lourenco MC, et al. Tuberculosis is associated with non-tuberculosis-related deaths among HIV/AIDS patients in Rio de Janeiro. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(12):1473–8.

30. Cardoso SW, Luz PM, Velasque L, Torres T, Coelho L, Freedberg K a, et al. Effectiveness of first-line antiretroviral therapy in the IPEC cohort, Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Res Ther.* 2014;11(1):29.
31. Gross R, Zheng L, Rosa A La, Sun X, Rosenkranz SL, Cardoso SW, et al. Partner-based adherence intervention for second-line antiretroviral therapy (ACTG A5234): a multinational randomised trial. *Lancet HIV.* 2015 Jan [cited 2017 Mar 19];2(1):e12–9.
32. Lins TBA, Soares EDM, dos Santos FM, Mandacaru PMP, Pina T, de Araújo Filho JA. Mycobacterium tuberculosis and human immunodeficiency virus coinfection in a tertiary care hospital in Midwestern Brazil. *Infez Med.* 2012;20(2):108–16.
33. Ford N, Matteelli A, Shubber Z, Hermans S, Meintjes G, Grinsztejn B, et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide : a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2016;19(January 2007):20714.
34. do Prado TN, Miranda AE, de Souza FM, Dias E dos S, Sousa LKF, Arakaki-Sanchez D, et al. Factors associated with tuberculosis by HIV status in the Brazilian national surveillance system: a cross sectional study. *BMC Infect Dis.* 2014;14:415.
35. Rossato Silva D, Müller AM, Dalcin PDTR. Factors associated with delayed diagnosis of tuberculosis in hospitalized patients in a high TB and HIV burden setting: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2012;12(1):57.
36. Nancy F. Crum-Cianflone, Greg Grandits, Sara Echols, Anuradha Ganesan, Michael Landrum, Amy Weintrob, R. Barthel, Brian Agan, MD1 and the IDCRPI. Trends and Causes of Hospitalizations among HIV-Infected Persons during the Late HAART Era: What is the Impact of CD4 Counts and HAART Use? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 Apr;54(3):248–57.
37. Golub JE, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, King BS, et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS.* 2007 Jul;21(11):1441–8.

38. Torres TS, Luz PM, Derrico M, Velasque L, Grinsztejn E, Veloso VG, et al. Factors associated with tobacco smoking and cessation among HIV-Infected individuals under care in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One*. 2014;9(12):1–15.
39. San Pedro A, Oliveira RM de. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33(4):294–301.
40. Unis G, Ribeiro AW, Esteves LS, Spies FS, Picon PD, Dalla Costa ER, et al. Tuberculosis recurrence in a high incidence setting for HIV and tuberculosis in Brazil. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):548.
41. Mitchell AJ, Meader N, Bird V, Rizzo M. Clinical recognition and recording of alcohol disorders by clinicians in primary and secondary care: Meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2012;201(2):93–100.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com estudo publicado em 2015, a consolidação do tratamento de PVHA com cART é fundamental para reduzir a morbimortalidade relacionada à infecção por TB (LESSELLS; SWAMINATHAN; GODFREY-FAUSSETT, 2015). Esta consolidação dar-se-ia através de uma sequência de eventos constituída por: conhecimento da prevalência da coinfeção HIV/TB, diagnóstico adequado, acolhimento nos serviços de saúde, início da cART e supressão viral do HIV (LESSELLS; SWAMINATHAN; GODFREY-FAUSSETT, 2015).

Além disso, acrescenta-se a necessidade de avaliar a gravidade da coinfeção. Uma das formas de avaliar esta gravidade é a observação das internações hospitalares. Observou-se nesse trabalho que a população de coinfectados apresenta características semelhantes às encontradas em outros estudos.

A mediana de idade foi de 37 anos, sendo que as PVHA-TB que hospitalizaram tiveram uma mediana menor (35 anos), indicando que adultos em idade laborativa, são os mais afetados pela severidade HIV/TB.

Além de gerar altos custos ao sistema único de saúde (SUS), as hospitalizações aumentam as chances de o indivíduo desenvolver sequelas, contribuindo para o impacto direto sobre as PVHA e seus familiares. No estudo aqui apresentado, o período de permanência hospitalar teve uma mediana de 18 dias (IQR 10-32), em conformidade com estudo prévio realizado na coorte (COELHO et al., 2016), e a mediana do período de hospitalização por TB entre PVHA estimada em meta-análise internacional (12 dias, IQR 7-16) (FORD et al., 2016).

No Brasil, apesar de melhoras progressivas nas últimas décadas, a taxa de analfabetismo entre pessoas de 15 anos ou mais foi estimada em 9,6% no censo de 2010 (IBGE, 2012). Embora a proporção de analfabetos seja menor na coorte do INI do que na população geral brasileira, seu efeito sobre a saúde das PVHA é preocupante. O baixo nível de escolaridade vem sendo associado a diversos desfechos desfavoráveis na coorte, inclusive a maior chance de hospitalização por TB. Neste estudo, o analfabetismo foi o fator mais fortemente associado à hospitalização, sendo provável que indivíduos

analfabetos apresentem dificuldade para compreender a extensão e a gravidade de suas doenças, assim como apresentem maior dificuldade em relação à adesão ao tratamento. De modo geral, a alfabetização é uma peça fundamental para que possa haver educação em saúde e esta é essencial para o sucesso terapêutico nas doenças infecciosas (CASTRO-SÁNCHEZ et al., 2016). Esta educação em saúde constitui-se da habilidade do indivíduo em acessar e usar as informações para decidir sobre sua saúde (CASTRO-SÁNCHEZ et al., 2016). Adicionalmente, este achado também está de acordo com a Teoria de Sindemia, proposta por Singer na década de 1990 (SINGER, 1994). De acordo com ela, a ocorrência simultânea de múltiplas comorbidades/vulnerabilidades biopsicossociais age de forma sinérgica provocando piores desfechos em saúde (BAER; SINGER; SUSSER, 2013).

As apresentações clínicas da TB também foram associadas à hospitalização. As formas disseminada/extrapulmonar da TB ainda permanecem como sendo de difícil diagnóstico entre as PVHA, retardando o início adequado do tratamento e aumentando o agravo das sequelas a ele relacionado. Uma justificativa para este ponto, pode ser pelas apresentações distintas dos sinais e sintomas relacionados a estas formas de TB, diferentemente da forma pulmonar clássica. Sendo o INI/Fiocruz uma referência para doenças infecciosas no Rio de Janeiro, um número significativo desta forma clínica da TB acaba sendo drenado para a unidade para melhor investigação e condução terapêutica, o que pode gerar um viés em nossa amostra.

A imunossupressão avançada, diretamente ligada aos valores expressados pela baixa contagem de linfócitos CD4+ e pela elevada carga viral, permanece como um obstáculo a ser enfrentado. Muitas PVHA chegam à unidade de tratamento com grau avançado de imunossupressão e sem conhecer o seu status sorológico para o HIV, por acreditarem não estar incluídas nos grupos considerados vulneráveis para infecção, não realizando regularmente a testagem anti – HIV 1/2. Dentro deste item, o abandono da terapia antirretroviral e dos tuberculostáticos também se encontra presente em nossa realidade e pode agravar o quadro da coinfeção HIV/TB. Em 2014, o percentual de abandono ao tratamento de TB foi de 10,5% (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016a).

O uso de substâncias ilícitas, com destaque para a cocaína em nosso estudo, pode levar a uma menor adesão aos tratamentos oferecidos e à maior exposição a novos fatores de agravamento das doenças de base. Dado que muito contribui para os desfechos desfavoráveis desta coinfeção, como a hospitalização. Em estudo internacional, a hipótese de que o usuário de substâncias ilícitas atrasa a procura por tratamento mesmo quando sintomático é abordada (DEISS RG, RODWELL TC, 2009).

Ao conhecermos os principais fatores relacionados à hospitalização por TB entre PVHA em acompanhamento na nossa coorte, podemos definir melhores estratégias para a abordagem destes indivíduos. Ampliar o trabalho de adesão junto a essas pessoas, incluindo equipes multidisciplinares compostas por médicos, enfermeiros, psicólogos e assistentes sociais é um ponto a ser considerado. Bem como uma reformulação do tratamento diretamente observado (DOT), com enfoque maior àqueles que são analfabetos e possuem um risco quase 4 vezes maior de ser hospitalizado por TB frente aos que possuem mais de 9 anos de estudo formal. Outro ponto é trabalhar junto aos meios de comunicação a divulgação da importância de realizar o teste anti – HIV 1/2 para o conhecimento precoce do status sorológico e início imediato do tratamento quando necessário, com enfoque na desmistificação dos considerados “grupos de risco” que ainda persistem em nossa sociedade.

6 BIBLIOGRAFIA

1. CDC. Pneumocystis pneumonia — Los Angeles. **Morbidity & Mortality Weekly Report**, v. 30, n. 21, p. 1 – 3, 5 jun.1981.
2. HYMES, KB et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men: a report of eight cases. **The Lancet**, v. 381, n. 8247, p. 598 – 600, 19 sept.1981.
3. CDC. Control of health-care--associated infections, 1961—2011. **Morbidity & Mortality Weekly Report**, v. 60, n. 4, p. 64–69, 7 out. 2011.
4. CDC. Pnemocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A. **Morbidity & Mortality Weekly Report**, v. 31, n. 27, p. 365 – 367, 16 jul. 1982.
5. CDC. Possible transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome (AIDS) — California. **Morbidity & Mortality Weekly Report**, v. 31, n. 48, p. 652 – 654, 10 dec. 1982.
6. CURRAN, JW et al. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated with transfusions. **New England Journal of Medicine**, v. 310, n. 2, p. 69 – 75, 12 jan. 1984.
7. CDC. Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among Haitians in the United States. **Morbidity & Mortality Weekly Report**, v. 31, n. 26, p. 353 – 361, 9 jul. 1982.
8. BARRE—SINOUSI, F et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, n. 4599, p. 868 – 871, 20 may 1983.
9. CDC. Provisional Public Health Service Inter-Agency Recommendations for Screening Donated Blood and Plasma for Antibody to the Virus Causing Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Morbidity & Mortality Weekly Report**, v. 34, n. 1, p. 1-5, 11 jan.1985.
10. CDC. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. **Morbidity & Mortality Weekly Report**, v. 41 (RR-17), 18 dec. 1992.
11. AYELE, H. T. et al. Isoniazid prophylactic therapy for the prevention of tuberculosis in HIV infected adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. **PLoS ONE**, v. 10, n. 11, p. 1–16, 2015.

12. BAER, H. A.; SINGER, M.; SUSSER, I. Syndemics and the biosocial nature of health. **Medical Anthropology and the World System**, v. 6736, n. March, p. 301–330, 2013.
13. BARCELOS, S.S.L.; MATTOS, R.M.; FULCO, T. O. Análise Epidemiológica da Tuberculose no Rio De Janeiro. **Revista Episteme Transversalis**, v. 9, n. 2, p. 61–73, 2015.
14. BOON, S. DEN et al. Continuous isoniazid for the treatment of latent tuberculosis infection in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. **AIDS (London, England)**, n. November 2015, p. 797–801, 2016.
15. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV: 2008**. 7ª edição, 136 p., 2008.
16. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 1ª edição, 284 p., 2011.
17. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Programa Nacional de Controle da Tuberculose**. 2016a.
18. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Nota Informativa 007 - protocolo de uso ARV - 2017**, 2017.
19. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Panorama da Tuberculose no Brasil: indicadores epidemiológicos e operacionais**. 1ª edição, 92 p., 2014.
20. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Perspectivas brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública. **Boletim Epidemiológico 2016**: v. 47, n. 13, p. 1-15, 2016b.
21. BRIGGS, M. A. et al. Use of isoniazid preventive therapy for tuberculosis prophylaxis among people living with HIV/AIDS: a review of the literature. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 68 Suppl 3, p. S297-305, 2015.
22. CASCIO, A. et al. Mycobacterium tuberculosis Complex in Remains of 18th – 19th Century Slaves , Brazil. v. 19, n. 5, p. 837–839, 2013.
23. CASTRO-SÁNCHEZ, E. et al. Health literacy and infectious diseases: why does it matter? **International Journal of Infectious Diseases**, v. 43, p. 103–110, 2016.
24. CDC. Control of health-care--associated infections, 1961--2011. **Morbidity & Mortality Weekly Report**, v. 60, n. 4, p. 64–69, 7 out. 2011.

25. CDC. Managing Drug Related Interactions in the Face of HIV-Related Tuberculosis. **Power point**, p. 32, 2013.
26. COELHO, L. E. et al. Hospitalization rates, length of stay and in-hospital mortality in a cohort of HIV infected patients from Rio de Janeiro, Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, n. x x, p. 2–7, 2016.
27. DANIEL, T. M. The history of tuberculosis. **Respiratory Medicine**, v. 100, n. 11, p. 1862–1870, 2006.
28. DEISS RG, RODWELL TC, G. R. Tuberculosis and Drug Use : Review and Update. **Clin Infect Dis**, v. 48, n. 1, p. 545–550, 2009.
29. DHEDA, K.; BARRY, C. E.; MAARTENS, G. Tuberculosis. **The Lancet**, v. 387, n. 10024, p. 1211–1226, 2016.
30. DO PRADO, T. N. et al. Factors associated with tuberculosis by HIV status in the Brazilian national surveillance system: a cross sectional study. **BMC infectious diseases**, v. 14, p. 415, 2014.
31. FOGEL, N. Tuberculosis: A disease without boundaries. **Tuberculosis**, v. 95, n. 5, p. 527–531, 2015.
32. FORD, N. et al. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet HIV**, v. 2, n. 10, p. e438–e444, 2015.
33. FORD, N. et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide : a systematic review and meta-analysis. **Journal of the International AIDS Society**, v. 19, n. January 2007, p. 20714, 2016.
34. GRINSZTEJN, B. et al. Early mortality and cause of deaths in patients using HAART in Brazil and the United States. **AIDS (London, England)**, v. 23, n. 16, p. 2107–2114, 2009.
35. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Resultados gerais da amostra. **Censo Demografico 2010**. 239 p., 2012.
36. LESSELLS, R. J.; SWAMINATHAN, S.; GODFREY-FAUSSETT, P. HIV treatment cascade in tuberculosis patients. **Current opinion in HIV and AIDS**, v. 10, n. 6, p. 439–446, 2015.
37. LEWDEN, C. et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The “Mortalité 2000 and 2005” surveys (ANRS EN19 and Mortavic). **Journal of acquired immune deficiency syndromes**

(1999), v. 48, n. 5, p. 590–598, 2008.

38. LINS, T. B. A. et al. Mycobacterium tuberculosis and human immunodeficiency virus coinfection in a tertiary care hospital in Midwestern Brazil. **Le infezioni in medicina: rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive**, v. 20, n. 2, p. 108–116, 2012.

39. LUZ, P. M. et al. AIDS and non-AIDS severe morbidity associated with hospitalizations among HIV-infected patients in two regions with universal access to care and antiretroviral therapy, France and Brazil, 2000-2008: hospital-based cohort studies. **BMC infectious diseases**, v. 14, p. 278, 2014.

40. LUZ, P.M. et al. Survival Benefits Attributable to the Brazilian National ART Policy (Abstract 1119). Apresentado em: Conferência sobre Retrovírus e Infecções Oportunistas (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections); 23-26 fevereiro de 2015; Seattle, EUA

41. MIRANI, G. et al. Changing Trends in Complications and Mortality Rates among US Youth and Young Adults with HIV Infection in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, n. 12, p. 1850–1861, 2015.

42. MITCHISON, D.; DAVIES, G. The chemotherapy of tuberculosis: past, present and future. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 16, n. 6, p. 724–732, 2012.

43. MONTAGNIER, L. 25 years after HIV discovery: Prospects for cure and vaccine. **Virology**, v. 397, n. 2, p. 248–254, fev. 2010.

44. NAKAGAWA, F.; MAY, M.; PHILLIPS, A. Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications. **Current opinion in infectious diseases**, v. 26, n. 1, p. 17–25, 2013.

45. OLIVEIRA, H. M. DE M. G. DE et al. Perfil epidemiológico de pacientes portadores de TB internados em um hospital de referência na cidade do Rio de Janeiro. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 8, p. 780–787, 2009.

46. RIBEIRO, S. R. et al. Incidence and determinants of severe morbidity among HIV-infected patients from Rio de Janeiro, Brazil, 2000-2010. **Antiviral Therapy**, v. 19, n. 4, p. 387–397, 2014.

47. SAN PEDRO, A.; OLIVEIRA, R. M. DE. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. **Rev Panam Salud Publica**, v. 33, n. 4, p. 294–301, 2013.
48. SINGER, M. AIDS and the health crisis of the US urban poor: the perspectives of critical medical anthropology. **Social Science & Medicine**, v. 39, n. 7, p. 931–948, 1994.
49. SMITH, I. *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis and molecular determinants of virulence. **Clinical microbiology reviews**, v. 16, n. 3, p. 463–496, 2003.
50. WEN, Y. et al. Baseline factors associated with mortality within six months after admission among hospitalized HIV-1 patients in Shenyang, China. **Intern Med**, v. 53, n. 21, p. 2455–2461, 2014.
51. WING, E. J. HIV and aging. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 53, n. 3, p. 61–68, dez. 2016.
52. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Health Sector Response to HIV, 2000-2015: Focus on Innovations in Africa**. 116 p., 2015.
53. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Report**. p. 1-214, 2016a.
54. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Media centre Tuberculosis**. p. 1–5, 2016b.

ANEXO I
Declaração Plataforma Brasil

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores Preditores de Hospitalização por Tuberculose nos Pacientes com HIV/AIDS da Coorte do INI Evandro Chagas nos anos 2000 - 2014

Pesquisador: RAQUEL BRANDINI DE BONI

Versão: 2

CAAE: 51100815.7.0000.5262

Instituição Proponente: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 117993/2015

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto Fatores Preditores de Hospitalização por Tuberculose nos Pacientes com HIV/AIDS da Coorte do INI Evandro Chagas nos anos 2000 - 2014 que tem como pesquisador responsável RAQUEL BRANDINI DE BONI, foi recebido para análise ética no CEP Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - INI / FIOCRUZ em 19/11/2015 às 08:35.

ANEXO II

E-mail de confirmação do envio do abstract para o IAS 2017

Dear Priscila Castro Oliveira Nóbrega Lara,

Thank you for submitting your abstract entitled [**Factors Associated with Tuberculosis Hospitalization among Patients Under Care for HIV in a Brazilian Cohort: 2000-2013**] to the 9th IAS Conference on HIV Science (IAS 2017), which will take place from 23-26 July, 2017 in Paris, France.

Your abstract number

For future reference, please note your abstract reference number: **A-854-0084-03633**

Outcome notifications

All abstracts will be reviewed by the Conference Advisory Committee after the abstract deadline on 25 January 2017. Notification of acceptance or rejection will be sent to the submitting (corresponding) author by the end of March of 2017.

Please note that only the corresponding author will receive email communications concerning the abstract and is responsible for informing all co-authors of the status of the abstract.

You may also see the status of your abstract on your conference profile on <http://profile.ias2017.org>.

Information on scholarships

Applications for the International Scholarship Programme are open from **1 December 2016 to 1 February 2017**.

If you intend to apply for a scholarship, you must submit an application through your conference profile before 1 February 2017. Please note that scholarship applications linked to abstracts are judged based on the quality of the abstract, and the scholarship is connected to the abstract, not an individual. If the presenting author changes, the scholarship will be cancelled unless a request is made to transfer the grant(s) to the new presenter.

Thank you again for your contribution.

Best regards,

IAS 2017 Abstract Team

ANEXO III
Infecções Oportunistas Definidoras de Aids pelo CDC, 1992

Candidíase de brônquios, traqueia e pulmões
Candidíase Esofagiana
Câncer Cervical Invasivo
Coccidioidomicose disseminada ou extrapulmonar
Criptococose extrapulmonar
Criptosporidiose intestinal crônica (duração superior a 1 mês)
Doença por Citomegalovírus (excluindo fígado, baço e linfonodos)
Retinite por Citomegalovírus (com comprometimento visual)
Encefalopatia associada ao HIV
<i>Herpes simplex</i> (úlceras com duração superior há 1 mês, bronquite, pneumonite, esofagite)
Histoplasmose disseminada ou extrapulmonar
Isosporíase crônica intestinal (com duração superior a 1 mês)
Sarcoma de Kaposi
Linfoma de Burkitt
Linfoma Imunoblástico
Linfoma Primário de Sistema Nervoso Central
<i>Mycobacterium avium</i> complex, <i>M. Kansasii</i> (disseminado ou extrapulmonar)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Outras espécies de <i>Mycobacterium</i> (disseminado ou extrapulmonar)
Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>
Pneumonia recorrente
Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
Sepse por <i>Salmonella</i> (recorrente)
Síndrome Consumptiva
Toxoplasmose Cerebral

