

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

SANDRA RENATA NAKASHOJI

**AVALIAÇÃO DA TUBERCULOSE LATENTE EM UMA COORTE DE PACIENTES
COM AIDS DO DISTRITO FEDERAL**

**BRASÍLIA
2019**

SANDRA RENATA NAKASHOJI

**AVALIAÇÃO DA TUBERCULOSE LATENTE EM UMA COORTE DE PACIENTES
COM AIDS DO DISTRITO FEDERAL**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção de Título de Mestre em Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade de Brasília.

Área de Concentração: Cuidado, Gestão e Tecnologia em Saúde e Enfermagem.

Linha de Pesquisa: Gestão de Sistemas e de Serviços em Saúde e Enfermagem

Orientadora: Profa. Dra. Maria do Socorro Nantua Evangelista

BRASÍLIA
2019

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

NSA194a NAKASHOJI, SANDRA RENATA
Avaliação da tuberculose latente em uma coorte de
pacientes com aids do Distrito Federal. / SANDRA RENATA
NAKASHOJI; orientador MARIA DO SOCORRO NANTUA EVANGELISTA.
- Brasília, 2019.
128 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Enfermagem) --
Universidade de Brasília, 2019.

1. Tuberculose latente. 2. HIV. 3. Teste Tuberculínico.
4. Testes de Liberação de Interferon-gama. I. EVANGELISTA,
MARIA DO SOCORRO NANTUA, orient. II. Título.

SANDRA RENATA NAKASHOJI

**AVALIAÇÃO DA TUBERCULOSE LATENTE EM UMA COORTE DE PACIENTES
COM AIDS DO DISTRITO FEDERAL**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção de Título de Mestre em
Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação
em Enfermagem da Universidade de Brasília.

Aprovada em: 30/09/2019.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria do Socorro Nantua Evangelista
Presidente da Banca
Universidade de Brasília – UnB

Profa. Dra. Gabriela Tavares Magnabosco
Membro efetivo, Externo ao Programa.
Universidade de Brasília – UnB

Professora Dra. Maria Cristina Soares Rodrigues
Membro Efetivo
Universidade de Brasília – UnB

Professora Dra. Dirce Bellezi Guilhem
Membro suplente
Universidade de Brasília – UnB

Dedico este trabalho aos meus pais, exemplos de amor, dedicação e honestidade.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, e por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

Aos meus Pais, pelo exemplo que sempre foram de dedicação, honestidade e amor (aqui faltam palavras para descrever a admiração e as qualidades).

Aos meus sobrinhos, Victor e Sophia, pelos ensinamentos de vida que me proporcionam.

Ao meu companheiro João, pelo apoio e compreensão.

A Thayane, pela colaboração, amizade e amor.

A minha orientadora, Socorro, pela oportunidade, paciência, companheirismo e ensinamentos.

À enfermeira Maria Madalena, cuja colaboração foi essencial à realização deste trabalho.

Às enfermeiras Sílvia Monteiro e Cacilda Tiekó.

Às equipes dos centros de referência onde o trabalho foi desenvolvido.

Aos meus amigos, pelo apoio e compreensão das ausências em encontros e viagens.

Aos estudantes que participaram deste trabalho, em especial Bruna, Raiane, Waleska e Paulo.

Eu não sinto que seja preciso saber exatamente o que eu sou. O principal interesse na vida e trabalho é tornar-se alguém diferente do que era no início.

Michel Foucault

NAKASHOJI, S. R. **Avaliação da tuberculose latente em uma coorte de pacientes com aids do Distrito Federal**. 2019. 128f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, 2019.

RESUMO

A infecção pelo HIV é um dos fatores de risco mais relevantes para o adoecimento por tuberculose, por isso, identificar precocemente a infecção latente da tuberculose permite a implementação de estratégias preventivas. O estudo objetiva avaliar a infecção latente da tuberculose em uma coorte de pacientes com HIV/aids do Distrito Federal. Trata-se de uma coorte prospectiva, realizada com 281 pessoas, em oito serviços especializados da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Na identificação da infecção latente da tuberculose, utilizou-se em dois momentos, a Prova Tuberculínica e o QuantiFERON®TB-Gold in Tube. O risco anual de infecção tuberculosa foi calculado a partir da fórmula sugerida por Ruffino-Netto e Arantes (1976). Analisaram-se os dados utilizando o Software Stata®, versão 14, e foi utilizado o Teste de Cox, o Qui-quadrado, o modelo de regressão logística e o teste de concordância Kappa. Na análise do QuantiFERON®, utilizou-se o ponto de corte do fabricante e a categorização de Uzorka et al. (2018). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (Pareceres nºs 660.786 e 1.475.747) e financiado pela Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (Edital nº 3/2014 – PPSUS, Processo Nº 193.000.879/2014). A prevalência da infecção tuberculosa encontrada nas pessoas vivendo com HIV/aids foi de 14,9% e o risco anual, 1,8%. O tempo médio de acompanhamento dos pacientes foi de 2.365 dias. As respostas do QuantiFERON® Borderline negativo e QuantiFERON® positivo, associadas à Prova Tuberculínica, mostraram associação com o resultado da Prova Tuberculínica $\geq 10\text{mm}$ (p-valor $<0,001$). Pessoas duplamente vacinadas com BCG e história de contato com tuberculose, responderam positivamente à infecção latente da tuberculose, e não reverteram os testes. A conversão dos exames foi de 8,5% e a reversão, 3,2%. Fatores de risco associados à Prova Tuberculínica positiva foram a idade de 40 a 49 anos (RP= 1,45; IC95%: 0,29-7,46), não uso de álcool (RP=1,29; IC95%: 0,46-3,71), dose única (RP=1,60; IC95%:0,35-7,58) e duas doses de BCG (RP=3,11; IC95%:0,44-25,62). Para o QuantiFERON® positivo, duas doses de BCG (RP=1,86; IC95%:0,44-9,41), ≥ 9 anos de estudo (RP=1,54; IC95%:0,57-4,42), não fumar (RP=1,53; IC95%:0,36-7,06), $\text{CD4} \geq 300\text{cél/mm}^3$ (RP=1,59; IC95%:0,21-12,97) e uso irregular do antirretroviral (RP=1,74; IC95%: 0,75-4,56). O percentual de adoecimento por tuberculose foi de 0,71%, os indivíduos eram negativos em ambas as testagens. O tratamento preventivo foi realizado em 64,3% da casuística, 33,3% não realizaram o tratamento e 2,4% iniciou e não concluiu a terapia. Concluiu-se que os testes para triagem da infecção latente da tuberculose foram importantes para essa população; e análise dos resultados quantitativos do QuantiFERON® com a inclusão do ponto de corte do QuantiFERON® borderline negativo, associado à Prova Tuberculínica positiva, incrementou a identificação da infecção latente da tuberculose nas pessoas vivendo com HIV/aids do Distrito Federal. Ficou evidente a transmissão da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* nas pessoas vivendo com HIV/aids, requerendo vigilância permanente, no que se refere à identificação dos casos e à melhoria da adesão ao tratamento quimioprolifático.

Palavras chave: Tuberculose Latente. HIV. Teste tuberculínico. Testes de Liberação de Interferon-gama.

NAKASHOJI, S. R. **Evaluation of latent tuberculosis in a cohort of AIDS patients from the Federal District.** 2019. 128f. Dissertation (Master's) – Post-Graduation Program in Nursing, Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, University of Brasilia, 2019.

ABSTRACT

HIV infection is one of the most relevant risk factors for the tuberculosis disease and, therefore, early identification of latent tuberculosis infection allows the implementation of preventive strategies. This study aims to evaluate the latent tuberculosis infection in a cohort of patients with HIV / AIDS from the Federal District. It is a prospective cohort, conducted amongst 281 people in eight specialized services of the State Department of Health of the Federal District. To identify latent tuberculosis infection, both the Tuberculin Test and QuantiFERON®TB-Gold in Tube were applied in two distinct moments. The annual risk of tuberculosis infection was calculated from the formula suggested by Ruffino-Netto and Arantes (1976). Data were analyzed using Stata® Software, version 14, and the Cox Test, Chi-Square, logistic regression model as well as the Kappa Test for Agreement were used. In the QuantiFERON® analysis, the manufacturer's cutoff and the categorization of Uzorka et al. (2018). The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal District Department of Health (Opinions No. 660.786 and 1.475.747) and funded by the Federal District Research Support Foundation (Edict no. 3/2014 - PPSUS, Case No. 193.000.879 / 2014). The prevalence of tuberculosis infection found in people living with HIV / AIDS was 14.9% and the annual risk 1.8%. The average follow-up of patients was 2,365 days. QuantiFERON® Borderline negative and QuantiFERON® positive responses associated with the Tuberculin Test were associated with the Tuberculin Test result $\geq 10\text{mm}$ (p-value < 0.001). People twice vaccinated for BCG and history of contact with tuberculosis responded positively to latent tuberculosis infection and did not reverse the tests. The conversion of the exams was 8.5% and the reversal 3.2%. Risk factors associated with positive Tuberculin Proof were age 40 to 49 years (PR = 1,45; 95% CI: 0,29-7,46), no alcohol use (PR = 1,29; 95% CI: 0,46-3,71), single dose (PR = 1,60; 95% CI: 0,35-7,58) and two doses of BCG (RP = 3,11; 95% CI: 0,44-25,62). For QuantiFERON® positive, two doses of BCG (PR = 1,86; 95% CI: 0,44-9,41), ≥ 9 years of schooling (PR = 1,54; 95% CI: 0,57-4,42), no smoking (PR = 1,53; 95% CI: 0,36-7,06), $\text{CD4} \geq 300\text{cell} / \text{mm}^3$ (PR = 1,59; 95% CI: 0,21-12,97) and irregular use of antiretroviral (PR = 1,74; 95% CI: 0,75-4,56). The percentage of tuberculosis disease was 0,71%, the individuals presented negative results in both tests. Preventive treatment was performed in 64,3% of the sample group, 33,3% did not receive treatment and 2,4% started and did not complete therapy. It was concluded that tests for screening latent tuberculosis infection were important for this population and analysis of quantitative QuantiFERON® results with the inclusion of the negative borderline QuantiFERON® cutoff point associated with the positive Tuberculin Proof increased the identification of latent tuberculosis infection in people living with HIV / AIDS in the Federal District. The transmission of Mycobacterium tuberculosis infection in people living with HIV/ AIDS was evident, requiring permanent vigilance regarding identifying cases and improvement of the compliance to chemoprophylactic treatment.

Keywords: Latent Tuberculosis. HIV. Tuberculin Test. Interferon-gamma Release Tests.

NAKASHOJI, S. R. **Evaluación de tuberculosis latente en una cohorte de pacientes con SIDA del Distrito Federal.** 2019. 128f. Disertación (Máster) - Programa de Posgrado en Enfermería, Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Brasilia, 2019.

RESUMEN

La infección por VIH es uno de los factores de riesgo más relevantes para la enfermedad de tuberculosis, por lo tanto, la identificación temprana de la infección de tuberculosis latente permite la implementación de estrategias preventivas. El estudio tiene como objetivo evaluar la infección tuberculosa latente en una cohorte de pacientes con VIH / SIDA del Distrito Federal. Es una cohorte prospectiva, realizada con 281 personas, en ocho servicios especializados del Departamento de Salud del Estado del Distrito Federal. Para identificar la infección latente de tuberculosis, se utilizaron la prueba de tuberculina y QuantiFERON®TBGold in Tube en dos momentos. El riesgo anual de infección tuberculosa se calculó a partir de la fórmula sugerida por Ruffino-Netto y Arantes (1976). Los datos se analizaron con el software Stata®, versión 14, y se utilizaron la prueba de Cox, Chi-cuadrado, el modelo de regresión logística y la prueba de acuerdo de Kappa. En el análisis QuantiFERON®, el límite del fabricante y la categorización de Uzorka et al. (2018) El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Departamento de Salud del Distrito Federal (Opiniones No. 660,786 y 1.475.747) y financiado por la Fundación de Apoyo a la Investigación del Distrito Federal (Edicto no. 3/2014 - PPSUS, Caso No. 193,000,879 / 2014). La prevalencia de infección tuberculosa encontrada en personas con VIH / SIDA fue del 14,9% y el riesgo anual del 1,8%. El seguimiento promedio de los pacientes fue de 2,365 días. Las respuestas de QuantiFERON® Borderline negativas y QuantiFERON® positivas asociadas con la prueba de tuberculina se asociaron con el resultado de la prueba de tuberculina ≥ 10 mm (valor $p < 0,001$). Las personas vacunadas dos veces con BCG y con antecedentes de contacto con tuberculosis respondieron positivamente a la infección latente de tuberculosis y no revertieron las pruebas. La conversión de los exámenes fue del 8,5% y la reversión del 3,2%. Los factores de riesgo asociados con la prueba positiva de tuberculina fueron las edades de 40 a 49 años (PR = 1,45; IC del 95%: 0,29-7,46), sin consumo de alcohol (PR = 1,29; IC del 95%: 0,46-3,71), dosis única (PR = 1,60; IC 95%: 0,35-7,58) y dos dosis de BCG (RP = 3,11; IC 95%: 0,44-25,62). Para QuantiFERON® positivo, dos dosis de BCG (PR = 1,86; IC del 95%: 0,44-9,41), ≥ 9 años de escolaridad (PR = 1,54; IC del 95%: 0,57-4,42), no fumar (PR = 1,53; IC 95%: 0,36-7,06), $CD4 \geq 300$ cell / mm³ (PR = 1,59; IC 95%: 0,21-12,97) y uso irregular de antirretroviral (PR = 1,74; IC 95%: 0,75-4,56). El porcentaje de enfermedad tuberculosa fue del 0,71%, los individuos fueron negativos en ambas pruebas. El tratamiento preventivo se realizó en el 64,3% de la muestra, el 33,3% no recibió tratamiento y el 2,4% comenzó y no completó la terapia. Se concluyó que las pruebas de detección de infección tuberculosa latente eran importantes para esta población; y el análisis de los resultados cuantitativos de QuantiFERON® con la inclusión del límite límite negativo de QuantiFERON® asociado con la prueba de tuberculina positiva aumentó la identificación de la infección tuberculosa latente en personas que viven con VIH / SIDA en el Distrito Federal. La transmisión de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en personas que viven con VIH / SIDA fue evidente, requiriendo vigilancia permanente con respecto a la identificación de casos y una mejor adherencia al tratamiento quimioproláctico.

Palabras clave: Tuberculosis latente. VIH Prueba de tuberculina. Pruebas de liberación de interferón-gamma.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Países prioritários no combate à tuberculose no mundo.....	17
Figura 2. Estados com maior incidência de tuberculose no Brasil.....	19
Figura 3. Vias de progressão da doença tuberculosa.....	27
Figura 4. O espectro clínico da tuberculose.....	29
Figura 5. Relação entre a formação do granuloma, a infecção pelo HIV, a resposta à prova tuberculínica.....	38
Figura 6. Fluxograma do estudo. Distrito Federal, 2012 a 2018.....	45
Figura 7. Resultados da Prova Tuberculínica positiva na primeira e segunda testagem nas pessoas vivendo com HIV/aids, Distrito Federal, 2012 a 2018.....	72
Figura 8. Respostas positivas do QuantiFERON® na primeira e segunda testagem nas pessoas vivendo com HIV/aids, Distrito Federal, 2012 a 2018.....	72
Figura 9. Resultados positivos nos dois testes Prova Tuberculínica e QuantiFERON® nas duas testagens na população vivendo com HIV/aids. Distrito Federal, 2012 a 2018.....	73
Figura 10. Resultados positivos na primeira e segunda testagem com Prova Tuberculínica e QuantiFERON® na população vivendo com HIV/aids, Distrito Federal, 2012 a 2018.....	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resumo das linhagens filogenéticas do Complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , incluindo diferenças relatadas na apresentação da doença.....	23
Tabela 2: Características e comparação dos testes diagnósticos da infecção latente da tuberculose.....	34
Tabela 3: Características das pessoas vivendo com HIV/aids nos Centros de Referência do Distrito Federal, 2012 a 2018.....	52
Tabela 4: Características das pessoas vivendo com HIV/aids nos Centros de Referência do Distrito Federal por sexo, 2012 a 2018.....	53
Tabela 5: Características das pessoas vivendo com HIV/aids com resultados positivos nos testes de triagem realizados no estudo, Distrito Federal, 2012 a 2018.....	55
Tabela 6: Resultados positivos das duas Provas Tuberculínicas e dos dois QuantiFERON® realizados na casuística, Distrito Federal, 2012 a 2018.....	57
Tabela 7: Distribuição das pessoas vivendo com HIV/aids com resultados positivos (Prova tuberculínica e QuantiFERON®), e o percentual na primeira e segunda testagem. Distrito Federal, 2012 a 2018.....	58
Tabela 8: Resultados positivos por pessoa testada com Prova Tuberculínica e QuantiFERON® nas pessoas vivendo com HIV/aids nos Centros de Referência, Distrito Federal, 2012 a 2018.....	60
Tabela 9: Resultados das duas Provas Tuberculínicas nas pessoas vivendo com HIV/aids em Centros de Referência do Distrito Federal, 2012 a 2018.....	62
Tabela 10: Resultados dos dois testes QuantiFERON® nas pessoas vivendo com HIV/aids em Centros de Referência do Distrito Federal, 2012 a 2018.....	64
Tabela 11: Variabilidade nos resultados das duas Provas Tuberculínicas e dos dois QuantiFERON® nas pessoas vivendo com HIV/aids em Centros de Referência do Distrito Federal, 2012 a 2018.....	66
Tabela 12: Concordância entre os resultados dos dois testes QuantiFERON® nas pessoas vivendo com HIV/aids, Distrito Federal, 2012 a 2018.....	67
Tabela 13: Concordância dos resultados do segundo teste Tuberculínico e segundo QuantiFERON® nas pessoas vivendo com HIV/aids, Distrito Federal, 2012 a 2018.....	68
Tabela 14: Concordância entre os resultados das duas Provas Tuberculínicas nas pessoas vivendo com HIV/aids, Distrito Federal, 2012 a 2018.....	68

Tabela 15: Fatores de risco associados a positividade da Prova Tuberculínica e QuantiFERON® por pessoa vivendo com HIV/aids. Distrito Federal, 2012 a 2018.....	70
Tabela 16: Risco anual de infecção tuberculosa nas pessoas vivendo com HIV/aids. Distrito Federal, 2013 a 2018.....	71
Tabela 17: Resultados positivos na Prova Tuberculínica e respectivos resultados no QuantiFERON® por pessoa vivendo com HIV/aids, Distrito Federal, 2012 a 2018.....	74
Tabela 18: Resultados positivos no QuantiFERON® e respectivos resultados na Prova Tuberculínica por pessoa vivendo com HIV/aids, Distrito Federal, 2012 a 2018.....	75
Tabela 19: Resultados positivos concordantes dos testes Prova Tuberculínica e QuantiFERON® por pessoa vivendo com HIV/aids, Distrito Federal, 2012 a 2018.....	76
Tabela 20: Resultados positivos nos testes Prova Tuberculínica e QuantiFERON®, contagem de CD4 e tratamento preventivo da tuberculose latente nas pessoas vivendo com HIV/aids. Distrito Federal, 2012 a 2018.....	78
Tabela 21: Pessoas vivendo com HIV/aids e os diferentes resultados da primeira testagem com QuantiFERON®, Distrito Federal, 2012 a 2014.....	80
Tabela 22: Pessoas vivendo com HIV/aids e os diferentes resultados da segunda testagem com QuantiFERON®, Distrito Federal, 2015 a 2018.....	82
Tabela 23: Características das pessoas vivendo com HIV/aids que evoluíram para óbito por outras causas, Distrito Federal, 2012 a 2018.....	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BCG	Bacilo de Calmette e Guérin
CDC	Centers Disease Control and Prevention
CFP-10	Culture Filtrate Protein 10
DF	Distrito Federal
ESAT-6	Early Secreted Antigenic Target 6
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
ILT6	Infecção latente da tuberculose
MTB	<i>Micobacterium tuberculosis</i>
RD	Região de diferença no locus genômico do <i>M. tuberculosis</i>
TARV	Terapia Antirretroviral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 Epidemiologia da tuberculose.....	18
2.2 Características da doença ocasionada pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	20
2.2.1 O agente etiológico da tuberculose.....	21
2.2.2 Transmissão e Patogênese.....	21
2.2.3 O espectro da infecção tuberculosa para a doença.....	25
2.2.4 A importância da reinfecção e o efeito protetivo da infecção latente.....	28
2.3 A infecção latente da tuberculose.....	28
2.3.1 O Diagnóstico da ILTB.....	30
2.3.1.1 Prova Tuberculínica.....	31
2.3.1.2 Ensaios de liberação de interferon- γ (IGRA's) / QuantiFERON®.....	32
2.3.2 Resultados dos testes para o diagnóstico da Infecção Latente da Tuberculose.....	34
2.3.3 O tratamento da Tuberculose Latente.....	35
2.4 A associação da tuberculose e o vírus da imunodeficiência humana.....	36
2.5 Fatores de risco relacionados ao adoecimento por tuberculose.....	39
3 JUSTIFICATIVA.....	41
4 OBJETIVOS.....	43
4.1 Objetivo geral.....	43
4.2 Objetivos específicos.....	43
5 METODOLOGIA.....	44
5.1 Local do estudo.....	44
5.2 Tipo de estudo.....	44
5.3 Amostra do estudo.....	45
5.4 Desenvolvimento do estudo.....	46
5.5 Critérios de inclusão e exclusão.....	47
5.6 Variáveis analisadas.....	47
5.7 Critérios de definição de ILTB, caso de aids e tuberculose e uso regular de antirretroviral.....	48
5.8 Testes diagnósticos utilizados para identificação da ILTB.....	48
5.9 Análise dos dados.....	49
5.10 Aspectos éticos.....	50
6 RESULTADOS.....	51
7 DISCUSSÃO.....	86
8 CONCLUSÃO.....	104
REFERÊNCIAS.....	105
APÊNDICES.....	121
ANEXOS.....	122

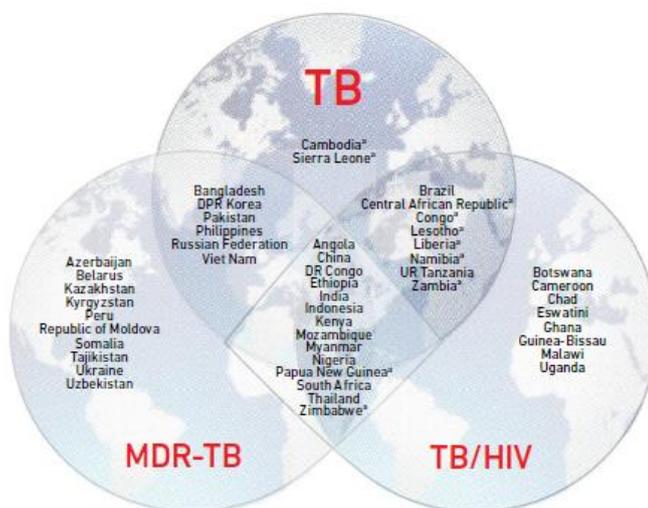
1 INTRODUÇÃO

No cenário das políticas públicas, a tuberculose (TB) foi reconhecida em 1993 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como emergência global, e inserida nas políticas de saúde internacionais, com estabelecimento de metas contempladas nos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM), resultando em modificação do cenário mundial e prevalência 42,0% menor em 2015 em relação a 1990 (WHO, 2006, WHO 2015; WHO, 2015a). Em 2014, foi aprovada a Estratégia Global e Metas para a Prevenção, Atenção e Controle da Tuberculose pós-2015 (BRASIL, 2016). De acordo com a OMS, o alcance das metas depende diretamente do aumento no rastreamento, diagnóstico e tratamento da tuberculose latente, reduzindo o risco e evitando o adoecimento (BRASIL, 2018).

Em 2015, os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM) foram substituídos pelos Objetivos do Desenvolvimento Sustentável (ODS) e a estratégia STOP TB substituída pela Estratégia pelo Fim da Tuberculose (WHO, 2016). Para o período de 2016 a 2020, foram adotados critérios para identificar países de alta carga de TB, incluindo a TB multidroga resistente e a coinfeção TB/HIV. Cada lista foi composta por 30 países, sendo 20 com o maior número absoluto de casos, e 10 relacionando aqueles com os maiores coeficientes de incidência de TB (Figura 1). O Brasil se encontra em duas destas relações, uma delas a de alta carga de TB e outra de coinfeção TB/HIV. Portanto, o Brasil, apresenta papel relevante na carga da doença nas Américas, e, há necessidade de fazer o enfrentamento desse evento de modo a pôr fim a TB em nosso meio (BRASIL, 2017; BRASIL, 2017a).

Figura 1: Países prioritários no combate à tuberculose no mundo.

Countries in the three high-burden country lists for TB, TB/HIV and MDR-TB being used by WHO during the period 2016–2020, and their areas of overlap



Fonte: Global Tuberculosis Report, WHO, 2018.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia da tuberculose

Conhecida há milhares de anos, a TB continua sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade mundial, sendo a nona causa de morte, e a primeira causa por um único agente infeccioso, superando o HIV/aids (WHO, 2017). Em 2017, foram estimados pela OMS 10 milhões de adoecimentos por TB, sendo 9,0% entre pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA). Ocorreram 1.3 milhões de mortes pela doença entre indivíduos HIV negativos, e mais 300 mil mortes em PVHA (WHO, 2018).

O Brasil faz parte dos 22 países de alta incidência da enfermidade, e 87,0% do total de casos no mundo ocorreu na Índia (27,0%), China (9,0%), Indonésia (8,0%), Filipinas (6,0%), Paquistão (5,0%), Nigéria (4,0%) e África do Sul (3,0%) (WHO, 2018). Estima-se ainda que 1,7 bilhões de pessoas tenham infecção latente da tuberculose (ILTB), ou seja, 23,0% da população mundial, portanto, sob o risco de adoecimento por TB ao longo da vida (WHO, 2018).

Em consonância com os planos internacionais, o Programa Nacional de Controle da TB (PNCT) elaborou o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como problema de saúde pública, cujas prioridades e metas devem ser alcançadas até o ano de 2035 (BRASIL, 2019).

Relativo às ações voltadas à infecção latente da tuberculose (ILTB), em 2018, o Ministério da Saúde (MS) brasileiro buscou ampliar sua atuação, lançando o “Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil” (BRASIL, 2018), que objetiva subsidiar a implantação da vigilância da tuberculose latente nos territórios. Através da notificação dos casos e acompanhamento do tratamento, viabiliza-se “a construção do panorama epidemiológico da ILTB nos territórios” (BRASIL, 2018).

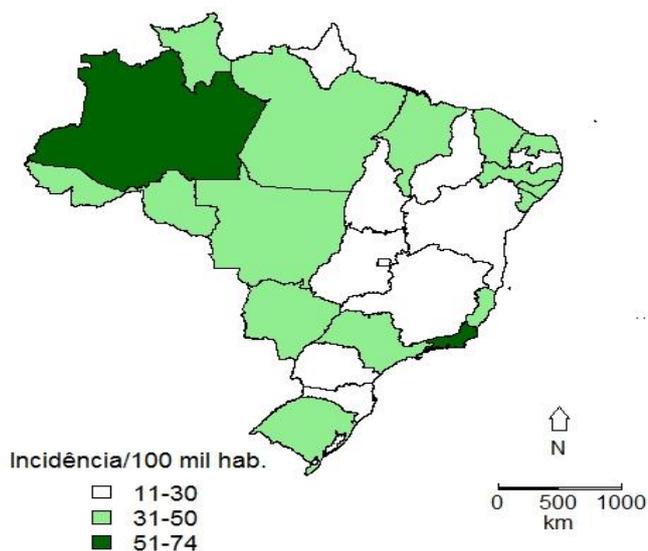
No Brasil, em 2018, foram registrados 72.788 casos novos e 14.083 casos de retratamento, sendo o coeficiente de incidência de 34,8/100mil hab. e de mortalidade 2,2/100mil hab. (BRASIL, 2019). Ressalta-se que foi observada uma queda da incidência da TB de 1,0% ao ano, em média, no período de 2009 a 2018. O percentual de coinfectados (TB/HIV) observado no período foi de 9,7%, com um total de 47,4% dos casos em uso da terapia antirretroviral (BRASIL, 2019).

Segundo o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose, os municípios brasileiros foram divididos em oito cenários para efeito de operacionalização das ações, considerando a similaridade de contextos socioeconômicos, a capacidade de implementação de ações de controle da doença e a incidência local (BRASIL, 2019).

Os estados do Amazonas e do Rio de Janeiro tiveram os maiores coeficientes de incidência do país, com 72,9 casos/100mil hab. e 66,3 casos/100mil hab. (Figura 2); respectivamente (BRASIL, 2019).

Quanto à mortalidade, o coeficiente foi superior a 3,0 óbitos/100 mil hab. em Pernambuco, Rio de Janeiro, Amazonas e Pará, e inferior a 1 óbito/100 mil hab. no Distrito Federal, Tocantins e Santa Catarina, com disparidades entre os estados. O abandono do tratamento de TB entre casos novos foi de 10,8%, em 2018, e o percentual de cura entre os casos de TB multidroga resistente/Rifampicina resistente alcançou 59,3% (BRASIL, 2019).

Figura 2: Estados com maior incidência de tuberculose no Brasil.



Fonte: MS, BRASIL, 2019.

No Distrito Federal (DF), em 2018, foram notificados 374 casos novos de TB; o coeficiente de incidência observado foi de 12/100 mil hab., um dos menores do país, a mortalidade por TB foi 0,2/100mil hab. e o percentual de coinfectados, 11,0%, sendo que 66,7% dos casos entre as PVHA estavam em tratamento antirretroviral (DISTRITO FEDERAL 2019). O percentual de abandono de tratamento entre casos novos foi de 11% (o máximo aceitável é 5%, segundo a Organização Mundial de Saúde e o Ministério da Saúde), e o percentual de cura foi de 45%, com variação de 14% a 70% entre as regiões de saúde do DF (DISTRITO FEDERAL, 2019). Os casos de TB multidroga resistente foram dois nesse período, correspondendo a 0,53% dos casos notificados (DISTRITO FEDERAL, 2019). Quanto aos casos de aids, no DF, de 1985 quando foi notificado o primeiro caso de aids até dezembro de

2017, notificaram-se 10.735 casos de aids, e mais 3.352 casos de HIV (notificados entre 2012 até dezembro de 2017) (DISTRITO FEDERAL, 2018).

2.2 Características da doença ocasionada pelo *Mycobacterium tuberculosis*

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa, transmissível por via aérea, causada por microrganismos do complexo *Mycobacterium tuberculosis* (PAI et al., 2016; BAÑULS et al., 2015). Registros históricos sugerem que a TB surgiu cerca de 70 mil anos atrás, permanecendo esporádica até o século XVIII, quando se tornou epidêmica durante a revolução industrial, devido ao aumento da densidade populacional e às condições de vida precárias (BAÑULS et al., 2015).

No século XX, a incidência da doença foi reduzida nos países em desenvolvimento, em função das melhorias nas condições sociais, como a alimentação, moradia e saúde; além disso, com a introdução da vacina BCG (1921) e o uso de drogas antimicrobianas, tais como a estreptomicina (1943), a isoniazida (1952) e a rifampicina (1963), houve uma redução significativa dessa enfermidade (BAÑULS et al., 2015).

Entretanto, na década de 1980, a incidência da doença se elevou novamente, associada à pandemia do HIV, à deterioração das condições de vida nas grandes cidades, à movimentação das populações e ao surgimento da resistência aos antimicrobianos (BAÑULS et al., 2015), e também à pouca compreensão do espectro da patogênese da TB (DRAIN et al., 2018).

É amplamente aceito que a severidade da TB pode ser altamente variável, podendo se mostrar com diferentes padrões de acometimento pulmonar ou de outros órgãos e sistemas (FARGA et al., 2011; LEUNG et al., 2013). Embora a doença tuberculosa possa ser vista como um *continuum* dinâmico entre a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) até a doença infecciosa ativa, a classificação da doença é dicotômica em ILTB ou TB ativa, pela facilidade em cenários clínicos e de saúde pública (PAI et al., 2016; CADENA et al., 2017). Para que a doença continue prevalente na população em geral, modelos matemáticos estimam que cada caso de TB bacilífero deveria infectar 20 contatos; destes 10,0% (n=2) adoecerão e, metade (n=1) serão altamente infecciosos (SALGAME et al., 2015). Adicionalmente, uma análise mais recente (VAN; VAN; WERFBORGDORFF, 2008) indicou uma infecção entre 2,6 e 5,9 contatos para cada caso índice, supondo que no modelo simplificado, fatores como o maior risco de progressão em alguns hospedeiros e aumento na probabilidade de reinfecção podem não ter sido considerados naqueles estudos (SALGAME et al., 2015).

Além disso, a linhagem de MTB predominante em determinada área geográfica pode sofrer variações ao longo do tempo, sendo que as cepas podem ser substituídas por cepas mais virulentas (GAGNEUX, 2013; YANG; LUO; SUN et al., 2012).

2.2.1 O agente etiológico da tuberculose

Descoberto em 1882 por Robert Koch, o *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecido como bacilo de Koch (MANDELL, 2010), pertence ao complexo MTB, que inclui diversas espécies de *Mycobacterium* com sequências de nucleotídeos muito semelhantes e sequências de RNAr 16S totalmente idênticas, sendo que esta similaridade extrema evidencia um antecessor comum. Dentre as espécies, mais especificamente confinadas aos humanos, denominadas complexo MTB humano, podem ser observadas diferentes características genômicas, fenotípicas, clínicas e epidemiológicas (BAÑULS et al., 2015).

O MTB é um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), fino, levemente encurvado, com 1 a 4 micra de comprimento, considerado um parasita aeróbio intracelular, não produtor de toxinas e tem multiplicação lenta. Possui parede celular rica em lipídios, o que lhe garante baixa permeabilidade e facilita sua sobrevivência nos macrófagos, além de reduzir a ação da maioria dos antibióticos (MANDELL, 2010). Trata-se de um patógeno primariamente pulmonar, passível de causar doença sistêmica e em outros órgãos. Em alguns indivíduos doentes, a doença pode avançar na sua gravidade, e em outros, retroceder o processo de adoecimento, a depender da imunidade do hospedeiro e de comorbidades associadas. Enfim, desde a infecção assintomática até a doença ativa, esse agente é uma ameaça à vida (BARRY, 2009; LEUNG, 2013; PAI et al., 2016).

A maioria dos casos da doença é atribuída ao *M. tuberculosis (sensu stricto)*, ou ao intimamente relacionado *M. africanum*; uma minoria de casos deve-se aos membros zoonóticos do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, como o *M. bovis* e o *M. caprae* (PAI; BEHR, 2016). Não existem reservatórios do MTB conhecidos no ambiente, sendo o homem o único conhecido; além disso, o MTB é tanto um patógeno e simbiote, o que traz implicações na compreensão das interações patógeno-hospedeiro (COMAS, 2013).

2.2.2 Transmissão e Patogênese

A história natural da TB começa com a exposição do hospedeiro suscetível a um caso infeccioso de TB pulmonar (SALGAME et al., 2015). Historicamente, a infecciosidade tem

sido correlacionada à positividade de BAAR no escarro como um forte indicador da carga bacilar (SALGAME et al., 2015). Na comparação com casos de TB pulmonar abacilíferos, indivíduos bacilíferos são mais propensos a apresentar lesões cavitárias com necrose caseosa, que possibilitam a replicação extracelular, o que aumenta a carga bacilar (SALGAME et al., 2015). Nestes casos, a tosse se apresenta mais severa, presumivelmente gerando mais aerossóis infecciosos, embora pessoas bacilíferas com lesões cavitárias também apresentem grande variabilidade na infecciosidade, e alguns podem contaminar mais que outros, a depender da carga bacilar, de episódios mais frequentes e mais fortes de tosse, podendo a infecciosidade estar relacionada a fatores relacionados ao bacilo (sobrevivência nos aerossóis) e ao hospedeiro (força, frequência da tosse, e viscosidade do escarro) (SALGAME et al., 2015).

A infecção tuberculosa é adquirida pela inalação de aerossóis contaminados com o bacilo e a transmissão por meio do contato pessoa-a-pessoa (FOGEL, 2015). O sucesso da infecção e o desenvolvimento da forma pulmonar da doença, dependem de quatro etapas sucessivas: fagocitose dos bacilos, multiplicação intracelular dos germes, fase de contenção latente da infecção e finalmente a infecção pulmonar ativa (BAÑULS et al., 2015). Essas etapas podem progredir em diferentes cenários: cura espontânea, adoecimento, infecção latente, reativação ou reinfeção (BAÑULS et al., 2015). A heterogeneidade genética das cepas do MTB influencia as interações com o sistema imunológico do hospedeiro, e a consequente patogênese da infecção tuberculosa (DRAIN et al., 2018). Com base na análise sequencial de genoma, as cepas do MTB adaptadas aos humanos foram divididas em sete linhagens filogenéticas (Tabela 1), que diferem entre si em relação à apresentação da doença no hospedeiro e na indução das respostas imunológicas inatas e adaptativas, entre outras diferenças (DRAIN et al., 2018).

No contexto do hospedeiro individual, diferentes sítios de infecção dentro dos pulmões criam microambientes diversos que induzem heterogeneidade fenotípica bacteriana, podendo influenciar a resposta imune e a progressão da infecção; assim como os mecanismos de adaptação do MTB a estes microambientes contribuem para progressão de diferentes formas de apresentação da doença (DRAIN et al., 2018).

Para que ocorra a infecção tuberculosa, é necessário que um único núcleo de gotícula de 2-5µm de diâmetro, contendo entre um a três bacilos da TB se deposite nos bronquíolos terminais ou alvéolos; sendo que essa inalação contenha de 10 a 50 unidades infecciosas para que a infecção se estabeleça de forma consistente (SALGAME et al., 2015; DANNENBERG, 1994).

Tabela 1: Resumo das linhagens filogenéticas do Complexo *Mycobacterium tuberculosis*, incluindo diferenças relatadas na apresentação da doença

Linhagem	Distribuição geográfica	Principal deleção genética linhagem-específica	Diferenças na apresentação da doença
Indo-Oceânica	África Oriental, Ásia Central, sul e sudeste	RD* 239	Não associado à doença extrapulmonar
Leste da Ásia (Inclui a família Beijing)	Ásia Oriental e Central, Europa Oriental e África do Sul	TbD1, RD*105	Associado à doença extrapulmonar, induz perda rápida de peso, associado a falha no tratamento
Leste Afro-Indiano	África Oriental, Central e Sul, e Sudeste da Ásia	TbD1, RD*750	Associado à doença extrapulmonar
Euro-Americana	Ásia, Europa, África e Américas	TbD1, pks15/1	Associado à doença pulmonar mais que à meníngea, associado à consolidação pulmonar ao Rx, baixa mortalidade na TB meníngea
Oeste Africano (<i>Mycobacterium africanum</i>)	África Ocidental	RD*9, RD*711	Menor taxa de progressão para doença que o MTB
Oeste Africano (<i>Mycobacterium africanum</i>)	África Ocidental	RD*9, RD*7, RD*8, RD*10, RD*702	Menor taxa de progressão para a doença que o MTB, mais disseminação extrapulmonar
Ehtiopia	Etiópia	RD*3, RD*11, 10bp in mmpL9, 27 bp in lpph, 1.3 kb in Rv3467-rmlB2-mhpE	Atraso na busca pelo tratamento

Legenda: RD*: Região de Diferença Genômica do MTB. As demais siglas referem-se a locus genômicos específicos do MTB.

Fonte: Adaptado de Drain et al. (2018).

Sendo o achado patológico da infecção primária um pequeno e único tubérculo, há questionamentos de que a infecção primária possa desencadear uma resposta protetora que impede a implantação de focos infecciosos adicionais (SALGAME et al., 2015; RILEY, 1957). A lesão pulmonar primária ocasionada pelo MTB, associada a um aumento de linfonodos bronco pulmonares adjacentes é conhecida como complexo de Ghon. Estudos recentes avaliando extensão, atividade metabólica e natureza do foco infeccioso (linfonodo *versus* envolvimento parenquimatoso) e a probabilidade de progressão de ILTB para doença ativa, mostram que a maioria dos casos de infecção primária são autolimitadas (SALGAME et al., 2015). Modelos experimentais da infecção tuberculosa demonstraram que, após a exposição inicial, ocorre um atraso de três dias antes do início da replicação dos bacilos, que ocorre então

por 19 a 20 dias, sendo então controlada pela resposta imune adaptativa (SMITH; WIEGESHAUS, 1989).

Ainda, sobre o processo infeccioso, após a entrada pelas vias aéreas, o MTB desloca-se para o trato respiratório inferior, infectando inicialmente os macrófagos alveolares, principais células infectadas pelo bacilo, entre outras (RUSSEL, 2011; ORME, 2015, LIN; FLYNN, 2018). A sua habilidade de replicação nos macrófagos é crítica para a patogenicidade (LIN; FLYNN, 2018). Caso a primeira linha de defesa falhe na eliminação do bacilo, este pode proliferar dentro das células dendríticas e macrófagos alveolares rapidamente, estimulando a produção de interleucina-1- α e interleucina-1- β , e outras citocinas pró-inflamatórias do hospedeiro (FOGEL, 2015). Os bacilos são carregados no complexo de histocompatibilidade principal classe II, ativando duas linhagens de linfócitos, TCD4+ do tipo 1 (Th1) e o T citotóxicos (CD8+) tipo 2, células específicas secretoras de *interferon-gama*, que se movimentam até os pulmões, e citocinas anti-inflamatórias ajudam a infecção através da oposição das respostas celulares pró-inflamatórias do hospedeiro (HICKMAN, 2002; SHALER et al., 2013; FOGEL, 2015). Durante a resposta imune inata inicial, o MTB prolifera nas células do hospedeiro induzindo a sua morte por meio do sistema de secreção do fator ESX1 tipo VII, retardando a resposta imune adaptativa e fazendo com que a TB seja a única doença em que a resposta celular detectável ocorra depois de um longo período de incubação, ou seja, de duas a 12 semanas após a infecção (FOGEL, 2015).

O MTB invade o tecido intersticial pulmonar, tanto pela infecção direta do epitélio alveolar como pela via de migração de macrófagos alveolares e células dendríticas infectados para o parênquima, com transporte do MTB para os linfonodos pulmonares e recrutamento de linfócitos T e B para o parênquima pulmonar, formando o granuloma, sendo essa a estrutura patológica mais comumente associada à TB (TEIXEIRA, 2007; MOUTINHO, 2011; SHALER et al., 2013; PAI, 2016; LIN; FLYNN, 2018). Após a produção contínua de citocinas, as células T limitam a mobilidade dos macrófagos e os ativam, sendo então formado no pulmão o “granuloma imune” tipo 1, formado de macrófagos, neutrófilos, monócitos, células dendríticas e células T, que deve controlar o crescimento do MTB (FOGEL, 2015). O MTB altera a resposta imune do granuloma através da interleucina-10, que suprime a ativação de macrófagos e células T, podendo resultar em um “granuloma crônico”, formado por macrófagos epitelióides e espumosos, e uma cápsula fibrótica, levando a alterações morfológicas e funcionais do granuloma, que são altamente dinâmicas e variáveis entre indivíduos e mesmo no mesmo indivíduo, não sendo claro se tais alterações são mediadas pelo hospedeiro ou pela bactéria (FOGEL, 2015). Até a ativação da resposta imune adaptativa, entretanto o MTB pode sofrer

mutações, alterando sua expressão genética e antígenos de superfície para escapar do reconhecimento das células T (MARTINO et al., 2014).

A ação sinérgica do *interferon-gama* e do fator de necrose tumoral é essencial ao controle e manutenção do granuloma, bem como na prevenção da reativação endógena da TB, sendo necessário o equilíbrio entre a resposta efetora e a regulatória pós-infecção pelo MTB que prediz o resultado da progressão ou não para o adoecimento (MOUTINHO, 2011; TEIXEIRA, 2007; TORNHEIM, 2017).

2.2.3 O espectro da infecção tuberculosa para a doença

Como já descrito, alguns indivíduos eliminarão o bacilo, mas existem grupos suscetíveis à infecção tuberculosa, incluindo adultos jovens (mais comumente homens), residentes nos países em desenvolvimento, profissionais de saúde, fumantes e indivíduos com sistema imunológico deficiente (FOGEL, 2015).

O risco de exposição ao MTB depende de comportamentos individuais e riscos sociais, sendo que viver ou trabalhar em cenários de alta incidência, superpopulação e ventilação precária aumentam este risco (DUARTE et al., 2017). As seguintes condições são consideradas fatores de risco aumentado para a infecção pelo MTB: ser contato próximo de caso conhecido ou suspeito de tuberculose ativa, pessoas provenientes de locais de alta incidência (África, Ásia, Europa Oriental, América Latina e Rússia), pessoas que visitam locais de alta incidência, em especial se as visitas são frequentes ou prolongadas, pessoas que residem ou trabalham em instituições onde os clientes têm risco aumentado para tuberculose ativa (instituições correcionais, de longa permanência, e abrigos), profissionais de saúde que atuam com indivíduos com risco aumentado de TB ativa, populações definidas localmente como tendo maior incidência de ILTB ou TB ativa, sem tratamento, de baixa renda e/ou que fazem uso de álcool e/ou drogas, bebês, crianças e adolescentes expostos a adultos com risco aumentado de ILTB ou TB ativa (CDC, 2010).

O novo paradigma de um *continuum* dinâmico da infecção pelo MTB sugere que outras categorias de infecção podem ser encontradas entre a infecção latente e a doença ativa, sendo proposto dentro desse espectro - cinco categorias (Figura 1). Cabe ressaltar, a incorporação do entendimento recente da patogênese clínica da TB e dos avanços no diagnóstico em relação à detecção de bacilos viáveis e a predição da progressão para o adoecimento (DRAIN et al., 2018).

As categorias propostas no espectro da TB são descritas a seguir (DRAIN et al., 2018): a infecção tuberculosa eliminada, a infecção tuberculosa latente, a infecção tuberculosa incipiente, a doença tuberculosa subclínica e a doença tuberculosa ativa.

- **Infecção tuberculosa eliminada:** trata-se daquele indivíduo com exposição prévia ao MTB que eliminou a infecção, seja pela imunidade inata ou adquirida, ou foi curado com medicamentos anti-tb. Ele não tem mais bacilos viáveis mas pode ter evidência imunológica de infecção prévia;

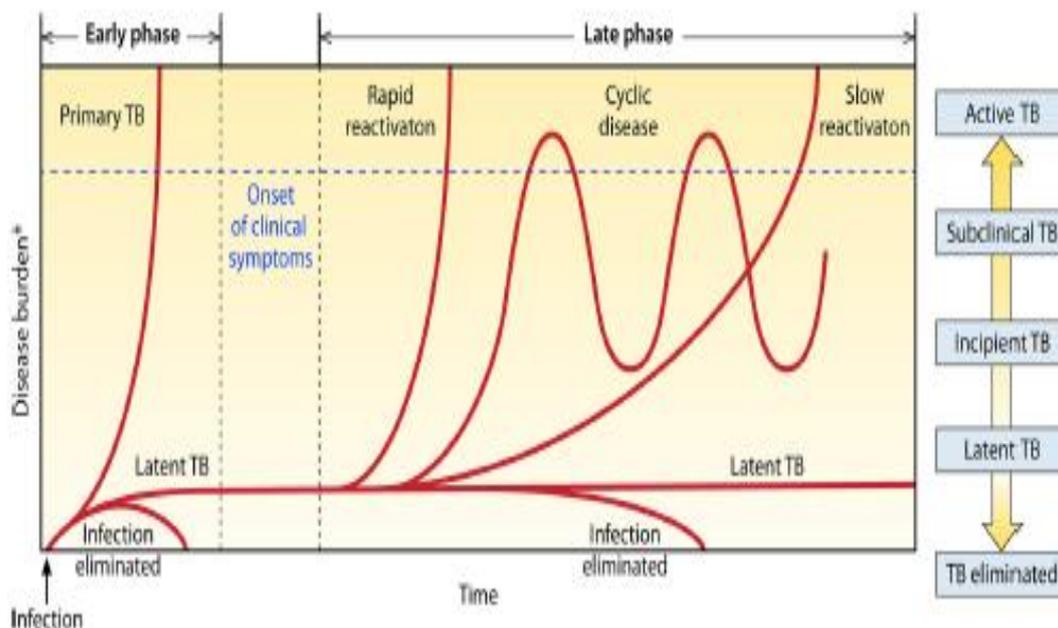
- **Infecção tuberculosa latente:** é a infecção com MTB com bacilos viáveis em que a progressão para doença ativa não é esperada no futuro próximo, com ausência de comprometimento imunológico significativo. Atualmente, não existe forma direta de confirmar a ILTB ou sua carga bacteriana, mas, os testes existentes inferem a ILTB com base na resposta das células T aos antígenos da TB ou similares;

- **Infecção tuberculosa incipiente:** trata-se da infecção com bacilos viáveis passível de progressão para doença ativa na ausência de intervenção. Os indivíduos não mostram sintomas clínicos, anormalidades radiográficas ou evidência microbiológica consistente de doença tuberculosa ativa;

- **Doença tuberculosa subclínica:** doença relacionada à MTB viável, sem apresentação de sintomas clínicos, embora, registre outras anormalidades que podem ser detectadas por exames de imagem ou testes microbiológicos;

- **Doença tuberculosa ativa:** doença ocasionada pelo MTB viável, apresentação de sintomas clínicos, anormalidades radiológicas, alterações em testes imunológicos e/ou evidências microbiológicas consistentes com doença ativa.

Figura 3: Vias de progressão da doença tuberculosa



Fonte: Drain et al. (2018).

Após a exposição inicial, o MTB pode ser eliminado pela resposta imune do hospedeiro, persistir como infecção latente ou progredir para doença tuberculosa primária.

Estabelecida a ILTB, a doença pode permanecer na forma latente, naturalmente progredir de forma lenta ou rápida para tuberculose ativa, ou alternar ciclicamente através das formas incipiente e subclínica antes do desenvolvimento da doença sintomática ou eventual resolução do quadro. A recuperação espontânea pode ocorrer em qualquer das trajetórias clínicas.

Pacientes com tuberculose subclínica podem não relatar sintomas e, em geral, apresentam baciloscopia negativa e cultura positiva em algum material examinado. E os casos com doença ativa, referem tosse, febre e perda ponderal, e o diagnóstico pode ser confirmado por baciloscopia, cultura ou testes moleculares (PAI, 2016).

A TB se manifesta clinicamente durante o estágio imune adaptativo, de diversas maneiras, a depender de onde ocorre a proliferação bacteriana (a ocorrência pode ser na coluna espinhal, quadris, trato digestório, mas ocorre na maioria dos casos nos pulmões) (FOGEL, 2015).

2.2.4 A importância da reinfecção e o efeito protetivo da ILTB

A reinfecção pelo MTB é importante para a história natural da doença, especialmente em áreas endêmicas (SALGAME et al., 2015). Embora a possibilidade de reinfecção pelo MTB indique que ILTB ou doença ativa prévia, não protegem totalmente contra a reinfecção exógena, estudos sugerem que parece haver considerável proteção acumulada pela exposição prévia ao MTB (SALGAME et al., 2015). A redução da incidência da TB após reinfecção, comparada com a incidência após infecção primária tem implicações importantes para a compreensão e projeções da epidemiologia da TB, entretanto, o principal desafio no estudo da reinfecção da TB é a falta de um teste que evidencie a reinfecção (ANDREWS et al., 2012).

Os estudos de reinfecção se baseiam em medidas aproximadas da reexposição de indivíduos com ILTB, em estudos com modelos populacionais (ANDREWS et al., 2012). As estimativas utilizando esses métodos indiretos tem variado de 41% a 81% de redução no risco de adoecimento (ANDREWS et al., 2012). Em metanálise (ANDREWS et al., 2012), indivíduos com PT positiva tiveram 79,0% de proteção contra a reinfecção quando reexpostos, na comparação aos casos sem ILTB, demonstrando associação entre a ILTB e a redução no risco de TB após reexposição; entretanto, o efeito “protetivo” da ILTB pode ser afetado por fatores como coinfeção com HIV, idade, cepa do MTB, entre outros.

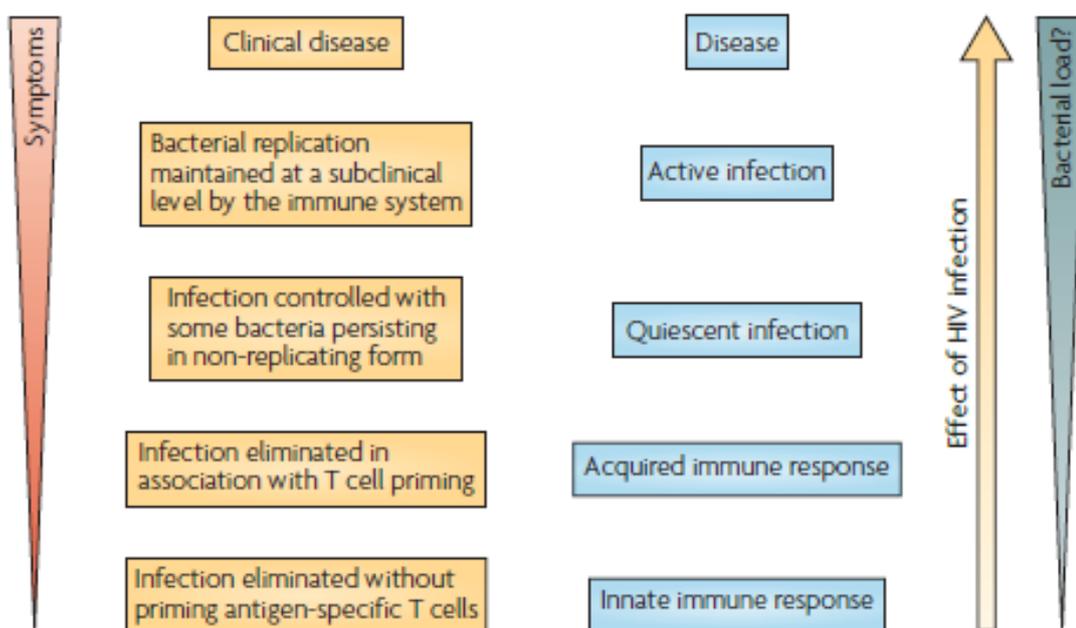
Um estudo transversal realizado no Peru (BROOKS-POLLOCK et al., 2011), para estimar a transmissão doméstica e comunitária, o tempo médio entre os casos e a imunidade proporcionada pela ILTB prévia obteve como resultado que a ILTB proporcionou a redução de 35% no risco de adoecimento. Na Inglaterra e País de Gales as análises sugerem uma proteção entre 16,0% e 41,0% (VYNNYCKY; FINE, 1997). Em Uganda (WHALEN et al., 2011), cerca de 1/3 dos casos secundários de TB em contatos domiciliares de caso índice tinham cepas diferentes da cepa isolada no caso índice, sugerindo a possibilidade de que a reexposição ao MTB, pode reativar um foco prévio de infecção latente e/ou que em áreas altamente endêmicas pode ocorrer infecção mista. Sobretudo, é importante esclarecer que pacientes tratados para TB pulmonar, têm risco aumentado de desenvolver doença por reinfecção (MARX et al., 2014).

2.3 A infecção latente da tuberculose

Entende-se por tuberculose latente, a evidência de sensibilização imunológica por proteínas do MTB na ausência de sinais e sintomas de doença ativa (BARRY et al., 2009). A estimativa é que cerca de um terço da população mundial infectada com tuberculose latente

(ILTB), e um total de 5,0% a 10,0% desenvolvam TB ativa ao longo da vida, sendo que a maioria dos casos ocorra nos dois primeiros anos após a infecção primária (SALGAME et al., 2015; TORNHEIM, 2017; NIGUSE, 2018).

Figura 4. O espectro clínico da tuberculose



Fonte: Barry et al. (2009).

A exposição ao MTB leva a dois desfechos, um deles, a eliminação e o outro, a persistência do patógeno (PAI et al., 2016). No primeiro caso, o bacilo é eliminado pelas respostas imunes inatas (cujos resultados dos testes de triagem para a infecção tuberculosa – PT e/ou QuantiFERON® – podem ser negativos) ou adaptativas (os resultados dos testes podem ser positivos ou negativos a depender das respostas das células T de memória) e ou independente a forma de eliminação, neste caso, os indivíduos pouco se beneficiariam do tratamento preventivo da tuberculose latente (BARRY, 2009; ESMAIL et al., 2014). Caso o MTB não seja eliminado, ele pode persistir em estado latente no organismo e o indivíduo terá os testes de triagem PT e/ou QuantiFERON® positivos, e provavelmente se beneficiaria com o tratamento preventivo da tuberculose latente (BARRY, 2009; ESMAIL et al., 2014; PAI et al., 2016).

A transmissão da infecção do MTB e a reativação da infecção latente são os responsáveis globais pela doença tuberculosa (FIRDESSA, 2013; REED, 2009). A ILTB compreende um reservatório para os novos casos da doença e a transmissão nas comunidades, perpetuando assim o ciclo da doença, especialmente em países de baixa incidência, e deve ser

alvo prioritário no combate à doença tuberculosa (SALGAME et al., 2015; MATTEELLI et al., 2017).

A TB latente é uma condição heterogênea em diversas populações de pacientes, e, mesmo entre os pulmões de um mesmo indivíduo (SALGAME et al., 2015; SCHNAPPINGER E EHRL, 2016). Além disso, um espectro complexo de estados metabólicos e fisiológicos dentre as subpopulações do MTB se manifesta no hospedeiro (DODD; SCHLESINGER, 2017). Ou seja, indivíduos com ILTB mantem uma relação dinâmica com o MTB, através da regulação de nutrientes disponíveis e dos sistemas de resposta imunológica inata e adquirida (BARRY et al., 2009; SCHWANDER et al., 2011).

Durante a ILTB, o MTB encontra-se relativamente inacessível e recalcitrante ao tratamento antibiótico, sendo que este fenômeno tem sido atribuído, historicamente, ao aprisionamento bem-sucedido dos bacilos dentro dos granulomas, concomitante à redução do metabolismo da micobactéria levando a menores taxas de crescimento bacteriano e suscetibilidade reduzida aos antibióticos (DODD; SCHLESINGER, 2017).

No caso da ILTB, o crescimento da micobactéria é controlado pela imunidade adaptativa antes que a doença ocorra, pela contenção do MTB dentro dos granulomas, ou pelo óxido nítrico (em ratos), ou peptídeos antimicrobianos em humanos; indivíduos com ILTB apresentam granulomas cicatrizados, caracterizados por calcificação central e cápsula fibrótica, sem bacilos detectáveis, sendo que a cápsula pode prevenir a saída da bactéria ou limitar a entrada das células do sistema imune, mas isso não se encontra bem claro (CRUZ-KNIGHT, 2013; MARTINO, 2014; SHALER et al., 2013). Uma vez que o DNA do MTB é encontrado no tecido pulmonar íntegro e em sítios extrapulmonares, sugere-se que a ILTB não está contida dentro dos granulomas (HERNANDEZ-PANDO et al., 2000; BARRIOS-PAYAN, et al., 2012).

O diagnóstico e o tratamento da ILTB são intervenções recomendadas pela OMS para o fim da epidemia da TB no mundo, e elementos da Estratégia End-TB pós 2015 (WHO, 2014).

2.3.1 O Diagnóstico da ILTB

O principal objetivo da triagem para a ILTB é identificar os indivíduos com evidência de infecção pelo MTB e que possuem risco aumentado de adoecimento (PAI; BEHR, 2016). Um princípio chave a ser considerado é que apenas aqueles que se beneficiarem do tratamento devem ser testados, o que significa que a decisão de testar deve pressupor a decisão de tratar caso o resultado seja positivo (PAI; BEHR, 2016). Em geral, a triagem para ILTB é indicada quando há risco de progressão da tuberculose latente para a doença ativa (por exemplo, casos

de infecção recente), ou quando a capacidade do hospedeiro de conter a infecção latente é reduzida, como por exemplo, com a imunossupressão (PAI; BEHR, 2016).

De acordo com as recomendações da OMS, o diagnóstico da ILTB pode ser feito com a PT ou IGRA - *Interferon-gamma Release Assays* (WHO, 2018), devendo a escolha deverá ser feita pelo médico assistente e gestores a depender da disponibilidade e custo (WHO, 2018). No Brasil, o diagnóstico da ILTB pode ser feito pela Prova Tuberculínica ou pelo QuantiFERON®, sendo que a rede pública do país disponibiliza apenas a Prova Tuberculínica (BRASIL, 2018; BRASIL, 2019).

2.3.1.1 Prova Tuberculínica

Em muitos cenários, a PT continua a ser o teste de escolha para diagnóstico da ILTB, e o principal norteador do tratamento preventivo (PAI; BEHR, 2016). No Brasil, utiliza-se o derivado protéico purificado, o PPD-RT 23 (Reset Tuberculin), com aplicação via intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1ml, contendo 2 unidades de tuberculina (2UT), equivalente a cinco (5) unidades do derivado proteico PPD-S (do inglês, Standard), utilizado em outros países (BRASIL, 2018).

A PT apresenta limitações, dentre elas a menor sensibilidade quando associado a baixa contagem de linfócitos T CD4 (TRAJMAN et al., 2013), a possibilidade de reação cruzada com outras micobactérias não tuberculosas (MNT) e vacina BCG, possibilidade de variabilidade interleitor e necessidade de duas visitas ao serviço de saúde; conversões, reversões e *boosting*, limitações na reprodutibilidade (MENZIES, 1999; WANG et al., 2002; FARHAT et al., 2006; KHAWCHAROENPORN et al., 2014; LARDIZABAL; REICHMAN, 2017), resultados falso-negativos pela anergia em indivíduos imunodeprimidos ou em uso de terapia imunossupressora (KIM et al., 2009), erros de inoculação e interpretação (KHAWCHAROENPORN et al., 2014), leitura do teste em até 72 horas.

Em indivíduos com imunidade celular preservada aos antígenos do MTB, uma reação de hipersensibilidade tardia deverá ocorrer entre 48-72 horas (PAI; BEHR, 2016), quando deverá proceder a leitura do teste, e este prazo pode ser estendido para até 96 horas (BRASIL, 2018).

As técnicas de aplicação, leitura e o material utilizado são padronizados pela OMS (DECK, GULD, 1964), e, no Brasil, o Ministério da Saúde disponibiliza um manual denominado “Técnicas de Aplicação e Leitura da Prova Tuberculínica” (BRASIL, 2014). A reação de hipersensibilidade tardia, caso ocorra, causará eritema e endureção da pele no local da injeção,

e o diâmetro transversal palpável da área endurecida deve ser medido em milímetros, e interpretado utilizando pontos de corte com estratificação do risco (CDC, 2013; AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2000). A aplicação e a leitura devem ser executadas por pessoal treinado e habilitado (GUALANO et al., 2019).

A interpretação do resultado vai além da mensuração da área endurecida, devendo considerar a probabilidade de infecção prévia e o risco de adoecimento naqueles realmente infectados (valor preditivo); para isso Menzies e colaboradores desenvolveram uma calculadora interativa – The Online TST/IGRA Interpreter (www.tstin3d.com), que considera todas essas dimensões (PAI; BEHR, 2016).

Dentre as vantagens da PT em cenários de poucos recursos podem ser citadas: baixo custo da tuberculina, sem custos de hardware, requer habilidades limitadas, não necessita de estrutura laboratorial (PAI; BEHR, 2016). Entretanto, duas grandes limitações podem ser mencionadas: baixa especificidade e seu baixo valor preditivo para o adoecimento por TB (PAI et al., 2014).

2.3.1.2 Ensaios de liberação de interferon-gama (IGRA's) / QuantiFERON®

Os IGRA's são testes sanguíneos *ex vivo* da resposta das células T, medindo o interferon-gama liberado após a estimulação por antígenos específicos do complexo MTB, antígenos estes que incluem o “*early secreted antigenic target 6*” (ESAT-6) e o “*culture filtrate protein 10*” (CFP-10), ambos codificados por genes localizados na região de diferença 1 (RD1) do locus genoma do MTB, considerados mais específicos para o MTB que o PPD por não serem produzidas pelas cepas da vacina, e serem produzidos por apenas poucas espécies de micobactérias não tuberculosas (ANDERSEN et al., 2000). No Brasil é comercializado o QuantiFERON® (Qiagen, Victoria, Australia), que atualmente está na sua terceira versão (QuantiFERON®-TB Gold Plus) (BRASIL, 2019a). Neste estudo foi utilizada a segunda versão do teste, o QuantiFERON®-TB Gold in Tube, que utilizava peptídeos do ESAT-6 e CFP-10, bem como peptídeos da TB7.7 (que não é antígeno da RD1), num formato em tubo nos quais os peptídeos revestem as paredes internas dos tubos de coleta, e após incubação, através de ensaio imunoenzimático a quantidade de interferon-gama produzida nos tubos de antígeno é quantificada, em unidades internacionais por mililitro (UI/ml), e comparada aos tubos controle (PAI; BEHR, 2016; LARDIZABAL; REICHMAN, 2017). O indivíduo é considerado positivo para infecção pelo MTB se a resposta aos antígenos for superior ao ponto de corte do teste recomendado pelo fabricante, após subtraída a resposta no tubo de controle negativo (neste

caso, positivo quando igual ou maior que 0,35UI/ml) (PAI; BEHR, 2016). Não existe consenso no melhor ponto de corte a ser utilizado em testagens seriadas com QuantiFERON® (DALEY et al., 2013).

Uma das características do QuantiFERON® é a sua natureza altamente dinâmica, às vezes com resultados inconsistentes e com presença de conversões e reversões em testagens seriadas (PAI; BEHR, 2016).

Dentre as desvantagens do QuantiFERON®, podem ser citadas a necessidade de coleta de amostra de sangue, a necessidade de estrutura laboratorial para processamento do teste (GUALANO et al., 2019), o custo deste insumo é mais caro e não estão disponíveis em todo país, em especial em locais de recursos limitados onde a TB é endêmica (KHAWCHAROENPORN et al., 2014). Além disso, existe uma variabilidade nos resultados, mais frequentemente observada com IGRA's do que a PT (TAGMOUTI et al., 2014). Segundo os autores, as fontes de variabilidade podem estar relacionadas a fatores pré-analíticos (como por exemplo a flebotomia e o volume de sangue nos tubos), os analíticos (por exemplo, relacionados a fatores incontroláveis nos fluidos biológicos) e pós-analíticos (por exemplo, erros de digitação, entre outros), devendo ainda ser considerados os defeitos de fabricação e as fontes de variabilidade imunológicas (BANAEI et al., 2016).

Dentre as suas vantagens, o fato de ser um teste *ex vivo*, não está sujeito à variabilidade de interpretação do leitor, e sua maior especificidade (PAI; BEHR, 2016; BASTOS et al., 2013; DOMINGUEZ et al., 2018).

Enfim, as evidências sugerem que ambos os testes - PT e QuantiFERON® - têm limitações, pois não diferenciam doença ativa de tuberculose latente, ou reativação de reinfeção, têm sensibilidade reduzida em indivíduos imunocomprometidos e baixo valor preditivo para adoecimento (PAI et al., 2014), sendo necessários estudos para avaliar sua resposta, confiabilidade e variabilidade em PVHA.

É conveniente destacar que ambos os testes – PT e QuantiFERON® - são marcadores indiretos da exposição ao MTB, incapazes de diferenciar com acurácia entre a ILTB e a TB ativa, ou identificar as várias fases dentro do *continuum* da infecção pelo MTB (BARRY, 2009; PAI et al., 2014). Além disso, possuem sensibilidade reduzida em indivíduos imunocomprometidos, particularmente aqueles com imunodepressão severa, têm baixo valor preditivo para o adoecimento, apresentam desafios na reprodutibilidade, e que pontos de corte dicotômicos são inadequados para sua interpretação (PAI et al., 2014; RANGAKA et al., 2012; PAI; BEHR, 2016). Os IGRA's têm sido mais amplamente utilizados por sua maior especificidade, entretanto, diversos estudos avaliando sua utilização em testagens seriadas de

profissionais de saúde resultaram e maiores taxas de conversão que a PT (STOUT et al., 2018), e dificuldades na interpretação quando os resultados se encontravam próximos ao ponto de corte do fabricante (UZORKA et al., 2017), permanecendo incerto se os testes são superiores à PT para o diagnóstico da TB, ativa ou latente, em PVHA (OVERTON et al., 2018). A seguir, na Tabela 2, apresentam-se as características e comparação entre PT e os IGRA's.

Tabela 2: Características e comparação dos testes diagnósticos da infecção latente da tuberculose

Característica	Prova tuberculínica	Ensaio de liberação de interferon-gama
Produto utilizado no país	PPD RT 23	QuantiFERON®
Formato do teste	Teste cutâneo intradérmico (<i>in vivo</i>)	Ensaio <i>ex vivo</i>
Antígenos utilizados	Derivado proteico purificado	ESAT-6 e CFP-10
Uso preconizado	Triagem da ILTB	Triagem da ILTB
Sensibilidade	Alta	Modesta
Sensibilidade em imunocomprometidos	Reduzida	Reduzida
Especificidade	Modesta	Alta
Impacto da BCG na especificidade	Alto (quando após a infância ou múltiplas doses)	Não existe
Distinção entre TB latente e ativa	Não	Não
Valor preditivo positivo para adoecimento	Baixo	Baixo
Custo do reagente	Baixo	Alto
Necessidade de estrutura laboratorial	Não	Sim

Fonte: Adaptado de Pai e Behr (2016).

2.3.2 Resultados dos testes para o diagnóstico da Infecção Latente da Tuberculose (ILTB)

O estabelecimento da imunidade protetora parece variar consideravelmente por cada hospedeiro, podendo ser influenciado por fatores genéticos, além disso, existem indivíduos frequentemente expostos ao MTB que não se tornam infectados, e existe dúvidas se alguns desses indivíduos são realmente não infectados; se a infecção é controlada pela resposta imune inata efetiva, ou ainda se eles são incapazes de desenvolver uma reação de hipersensibilidade tardia (SALGAME et al., 2015).

Estudo de mapeamento genético identificou uma região associada ao controle da não reatividade da prova tuberculínica (PT) (COBAT et al., 2014), presente em contatos intradomiciliares de caso de TB ativa que apresentam PT persistentemente negativa apesar de contato próximo e prolongado com caso de TB pulmonar bacilífero, bem como, outros fatores genéticos identificados em possível resistência à infecção tuberculosa, entretanto, não está claro

se a PT negativa nesses indivíduos indica proteção contra a infecção ou inabilidade em desenvolver resposta uma vez infectados com o MTB (SALGAME et al., 2015).

Portanto, a exposição ao MTB pode resultar na eliminação do patógeno, seja pelas respostas imunes inatas ou imunidade celular adquirida (PAI, 2016). Indivíduos que eliminaram a infecção, independente da via, podem ter a PT ou os ensaios de liberação de *interferon-gama* (QuantiFERON®) negativos, e, portanto, não terão benefício com o tratamento da tuberculose latente (PAI, 2016). Pode ocorrer falha no controle inicial da infecção tuberculosa em cerca de 5 a 15,0% dos indivíduos infectados, que progridem para doença ativa, sintomática e transmissível dentro de dois anos após a infecção, e esse quadro é denominado TB primária (LIN; FLYNN, 2018).

A única evidência da infecção primária pelo MTB pode ser a conversão da PT ou QuantiFERON®, embora o achado de inflamação local, radiológica ou patologicamente, cinco a sete semanas após exposição também seja possível (WALLGREN, 1948).

Após o estabelecimento da infecção latente, as vias pelas quais a doença pode naturalmente progredir incluem a latência (curso mais comum), e a progressão rápida ou lenta através da doença incipiente e subclínica até a tuberculose ativa, ou ainda, um período cíclico no qual o estágio incipiente e subclínico precedem o desenvolvimento da doença sintomática, ou eventualmente, a sua resolução (DRAIN et al., 2018).

Em algum momento, entretanto, mesmo após anos de latência, fatores exógenos, podem ser ativados e a bactéria reverter seu estado de supressão para um estado ativo e de replicação (FOGEL, 2015). Fatores relacionados ao hospedeiro claramente influenciam o desfecho da ILTB, mais significativamente a idade, o status imunológico e as interações dinâmicas com o caso índice, incluindo a infecciosidade e a natureza da exposição (SALGAME et al., 2015). A idade influencia fortemente o desfecho da infecção primária da TB, incluindo a progressão da doença e a sua severidade, pela imaturidade do sistema imunológico e incapacidade de controlar adequadamente a infecção primária da TB (SALGAME et al., 2015), muito comum e observada nas crianças. Ou seja, a imunocompetência também tem impacto significativo no risco de progressão da infecção primária para doença ativa (SALGAME et al., 2015).

2.3.3 O tratamento da tuberculose latente

O tratamento preventivo da ILTB em indivíduos com alto risco de adoecimento tem sido uma estratégia fundamental nos programas de controle da TB por mais de meio século (GETAHUN; MATTEELLI; CHAISSON et al., 2015). É instituído no intuito de reduzir a

progressão da ILTB para a doença ativa, uma vez que elimina as micobactérias em replicação, prevenindo a morbidade individual e potencialmente reduzindo a transmissão de infecção pelos indivíduos que adoeceriam (FOX et al., 2017). Em cenários de baixa incidência de TB, a proteção conferida pelo tratamento preventivo é mais duradoura, pelo limitado risco de reinfecção; nos cenários de alta incidência, o efeito protetivo é transitório, pela possibilidade de reinfecção, ainda assim é uma estratégia eficaz em situações de maior vulnerabilidade e risco de adoecimento, como crianças ou indivíduos infectados pelo HIV (CHURCHYARD et al., 2014; MARTINSON et al., 2011). Ressalta-se que em ambos os cenários, a decisão de instituir o tratamento preventivo deve considerar o risco de adoecimento, a toxicidade da droga utilizada e a possibilidade e resistência antimicrobiana (FOX et al., 2017). No Brasil, a indicação do tratamento depende do resultado da PT ou do QuantiFERON®, idade do indivíduo, probabilidade de ILTB e risco de adoecimento, sendo recomendados dois esquemas terapêuticos: um esquema com isoniazida (dose de 5 a 10mg/kg/dia até 300mg/dia), com utilização de 180 doses tomadas de seis a nove meses ou 270 doses tomadas de nove a doze meses; e outro esquema com rifampicina (dose de 10mg/kg/dia até 600mg/dia) com recomendação de 120 doses tomadas de quatro a seis meses (BRASIL, 2018). Em PVHA, uma revisão de literatura (BRIGGS et al., 2015) encontrou poucas evidências de que o tratamento preventivo teria influência sobre a mortalidade, mas com evidências robustas de redução na incidência de TB nessa população; além disso, os dados disponíveis também evidenciaram que o tratamento preventivo é custo-efetivo, e potencialmente reduz gastos para os sistemas de saúde em termos de adoecimentos evitados e/ou aumento na expectativa de vida.

2.4 A associação da tuberculose e o vírus da imunodeficiência humana

A UNAIDS estima que o número de PVHA seja de aproximadamente 37,9 milhões de pessoas. O número de mortes relacionadas à aids é o menor do século, menos de 1 milhão de mortes/ano, com um decréscimo de 33,0% desde 2010 (UNAIDS, 2019). Este avanço ocorreu em virtude do tratamento e diagnóstico do HIV entre os indivíduos com TB, entretanto, décadas após a epidemia do HIV, três em cada cinco indivíduos que iniciam tratamento para o HIV não são triados, testados ou tratados para TB (UNAIDS, 2018). No Brasil, o percentual de mudança em novas infecções pelo HIV de 2010 a 2018 foi um acréscimo de 21,0% (UNAIDS, 2019).

Sobretudo, a infecção pelo HIV altera profundamente o controle da doença TB, com um risco de reativação superior a 15,0% ao ano e superior a 50,0% de progressão para TB ativa

(DIEDRICH; FLYNN, 2011; CDC, 2013). A infecção pelo HIV-1 altera a apresentação clínica da TB, dificulta o diagnóstico e tratamento e piora o desfecho da doença (ESMAIL et al., 2018).

Além disso, a imunossupressão associada ao HIV, determina maior suscetibilidade para TB, em contrapartida, a TB acelera a morbimortalidade associada ao HIV, particularmente, quando aliada à pobreza e superpopulação ou outros fatores predisponentes, como tabagismo e diabetes (DHEDA, 2015). Assim, a TB afeta os indivíduos com HIV ao longo de todas as fases da infecção, e permanece como principal causa de morte entre PVHA, no mundo (GETAHUN et al., 2011; ESMAIL et al., 2018).

O aumento na oferta da terapia antirretroviral e melhorias nos serviços de HIV e TB reduziram de mais de 500 mil para menos de 300 mil as mortes por TB em PVHA, de 2000 a 2017 no mundo (UNAIDS, 2019). Adicionalmente à provisão da terapia antirretroviral, a OMS recomenda três ações no contexto da coinfeção (TB/HIV): intensificar o diagnóstico de casos, oferecer o tratamento preventivo com isoniazida e o controle da infecção por tuberculose (WHO, 2019).

É amplamente aceito que a infecção pelo HIV causa a depleção das células T CD4, o que parece contribuir para a suscetibilidade dos indivíduos coinfectados à TB, entretanto, o HIV tem efeito sobre outras células incluindo os macrófagos, e influencia ainda a produção de citocinas, que também podem auxiliar o hospedeiro na contenção da infecção primária ou manutenção da ILTB (DIEDRICH; FLYNN, 2011; ESMAIL et al., 2018). A infecção pelo HIV tem efeitos inibitórios à ação dos macrófagos, reduzindo a apoptose e a liberação de interferon-gama, e levando à formação deficiente dos granulomas comprometendo o controle do MTB, que por sua vez induz a replicação viral em linfócitos, monócitos e macrófagos locais ou que migraram para órgãos infectados pelo MTB, pelo aumento nos níveis de fator de necrose tumoral e MCP-1 (proteína de quimioatração de monócitos).

Ademais, o MTB tem impacto negativo na resposta imune ao HIV, acelerando a progressão da infecção pelo HIV para a síndrome da imunodeficiência (indivíduos com HIV possuem microambientes que favorecem a replicação do HIV, existindo evidências de que a resposta imune desencadeada contra o MTB aumenta a replicação do HIV-1 no sangue e em sítios de infecção pulmonares do MTB (GOLETTI et al., 1996; TOOSI et al., 2001; NAKATA et al., 1997; COLLINS et al., 2002), bem como em células ativadas como linfócitos e macrófagos (LAWN et al., 2001; MATTHEWS et al., 2012). Adicionalmente, experimentos *in vitro* evidenciaram mecanismos mediados por citocinas e quimocinas que causam ativação da transcriptase nos genes do HIV, resultando em aumento na replicação viral, infecção de novas células e sua subsequente depleção (BRUCHFELD et al., 2015). HIV e MTB infectam os

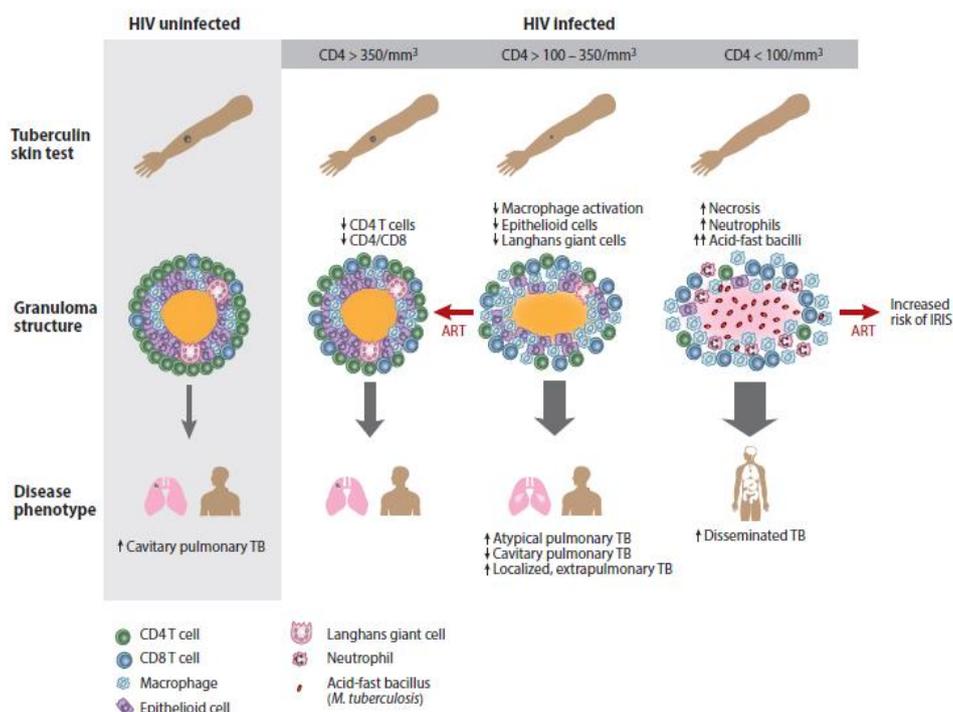
macrófagos, e desencadeiam a produção de mediadores inflamatórios no hospedeiro que, posteriormente, regulam a resposta imune e a patogênese das doenças, impondo efeitos benéficos ou deletérios em cada patógeno e eventualmente no hospedeiro (ANSARI et al., 2013; BRUCHFELD et al., 2015).

Estudos sugerem ainda que o MTB aumenta a transinfecção do HIV pelas células dendríticas, que não são seu alvo principal, induzindo a supressão do processamento de antígenos pelo complexo de histocompatibilidade principal classe II (REUTER et al., 2010), e os macrófagos próximos infectados pelo MTB acionam a maturação das células dendríticas e aprimoram a sua capacidade de mediar a transinfecção pelo HIV (MAZUREK et al., 2012).

Em PVHA, o risco anual de reativação e adoecimento é de 3-16%, e o aumento do risco de adoecimento por tuberculose acontece quase que imediatamente após a infecção pelo HIV, independente da contagem de linfócitos T CD4 (AICHELBURG et al., 2014; TORNHEIM, 2017). O risco de progressão da ILTB para doença está estimado para cerca de 26 vezes superior na PVHA em comparação aos indivíduos HIV negativos.

A terapia antirretroviral reduz o risco de desenvolvimento de tuberculose ativa nessa população de 24 a 90%, bem como o tratamento preventivo com isoniazida reduz o risco de TB em 32% em indivíduos sem antirretroviral e, em 37% nos indivíduos em terapia antirretroviral (SALGAME et al., 2015).

Figura 5. Relação entre a formação do granuloma, a infecção pelo HIV, a resposta à prova tuberculínica e o adoecimento por tuberculose.



Fonte: Esmail et al. (2018).

Uma resposta imune celular eficaz ao MTB resulta na formação de granuloma e controle da replicação bacilar. Nestes casos, a PT e/ou IGRA's podem ser positivos. Com a infecção pelo HIV-1 e declínio progressivo dos linfócitos T CD4, a estrutura do granuloma é alterada; inicialmente, as células CD4 da borda externa são eliminadas e ocorre aumento relativo na proporção das células T CD8.

Com a progressão da imunossupressão, há redução da ativação dos macrófagos e redução nas células epitelióides e de Langhans. Caso a infecção pelo HIV-1 avance, ocorre uma desorganização na estrutura do granuloma, com aumento da necrose central, influxo de neutrófilos e aumento de bacilos. A resposta à PT é reduzida, e pode estar ausente em casos avançados de aids. O risco de adoecimento aumenta com o avanço da imunossupressão, com modificação na apresentação da doença.

2.5 Fatores de risco relacionados ao adoecimento por tuberculose

Dentre os fatores de risco conhecidos para o adoecimento por tuberculose, a infecção pelo HIV é a mais relevante, uma vez que 12,0% de todos os casos novos de TB e 25,0% das mortes relacionadas à tuberculose ocorrem em PVHA (HAVLIR, 2008; BARRY, 2009; LEUNG, 2013; PAI, 2016). A infecção pelo HIV também parece ser fator de risco para TB multidroga resistente (TB MDR) (TORNHEIM, 2017; DHEDA, 2015).

Outros fatores de risco para o adoecimento por tuberculose são o diabetes mellitus tipo 2, o uso excessivo de álcool, que triplicam o risco de adoecimento, e o tabagismo, que dobra o risco (PAI et al., 2016).

A privação socioeconômica pode ser entendida como o não suprimento de necessidades econômicas e sociais básicas, que leva a condições precárias de vida, superpopulação e desnutrição, que aumentam a vulnerabilidade à doença e o risco de apresentar a enfermidade; assim, existem estimativas de que 27,0% dos casos de TB podem ser atribuídos à desnutrição, e 22,0% à poluição do ar (DUARTE et al., 2018; PEDRAZZOLI et al., 2017; LÖNNROTH et al., 2010).

O envelhecimento, corticoterapia prolongada, câncer e uso de drogas imunossupressoras também aumentam o risco de adoecimento por TB (FOGEL, 2015). Fatores de risco emergentes, como aspectos comportamentais têm papel significativo no aumento da suscetibilidade à infecção tuberculosa, e nos desfechos desfavoráveis do tratamento (DUARTE et al., 2018).

Também, o contato com outros casos de TB, maior probabilidade de viver e trabalhar em locais com pessoas doentes, comportamentos e hábitos de vida menos saudáveis, como o abuso de álcool e cigarro, bem como, barreiras no acesso aos serviços de saúde (LÖNNOROTH et al., 2009), favorecem o adoecimento por TB.

De acordo com o CDC (2010), as pessoas com maior risco de progressão da infecção para a doença ativa seriam: pessoas vivendo com HIV/aids, crianças < 5 anos de idade, pessoas em uso de terapia imunossupressora (como antagonistas do fator de necrose tumoral- α , corticosteroides sistêmicos, e terapia imunossupressora pós-transplante); pessoas com infecção recente pelo MTB (nos últimos 2 anos), pessoas com história de TB ativa não tratada ou inadequadamente tratada, incluindo pessoas com alterações fibróticas na radiografia de tórax, consistente com tuberculose ativa prévia, indivíduos com silicose, diabetes mellitus, doença renal crônica, linfoma ou câncer de cabeça, pescoço ou pulmão, indivíduos que realizaram gastrectomia ou by-pass jejunoileal, indivíduos com peso < 90% do seu peso ideal, fumantes e indivíduos que usam álcool e drogas, e as populações definidas localmente como tendo maior incidência de TB ativa, como pessoas em situação de rua ou baixa renda.

3 JUSTIFICATIVA

O Brasil figura nas listas de alta carga e alta incidência da tuberculose, e os dados relativos ao HIV/aids denotam acréscimo nos últimos anos. No Distrito Federal, coexistem melhores condições sociais, de renda, de infraestrutura e de acesso ao serviço de saúde, o que parece contribuir na redução do agravo “tuberculose” (SELLERA et al., 2019). Entre 2006 e 2016, o Distrito Federal assinalou um dos menores coeficientes de incidência de tuberculose do país, bem abaixo da média nacional. Entretanto, no que se refere à coinfeção TB/HIV dentre os casos de TB ativa, o percentual do DF se encontrava em 14,8% e a média nacional observada era de 9,2% (DISTRITO FEDERAL, 2019), ou seja, mais elevada.

Também, observa-se que a magnitude e a mortalidade associada à coinfeção TB/HIV, tem a TB como a primeira causa de morte entre indivíduos HIV, tornando estes eventos um relevante problema de saúde pública (OVERTON et al., 2018; TANG et al., 2016). Os dois patógenos potencializam-se mutuamente, acelerando a deterioração das funções do sistema imunológico e resultando em morte precoce se não tratados (BRUCHFELD; CORREIA-NEVES; KALLENIUS, 2015). Adicionalmente, já são conhecidas ferramentas laboratoriais, radiológicas e imunológicas que precedem o adoecimento, inclusive a infecção tuberculosa, portanto, fundamental para evitar que a pessoa infectada evolua para o adoecimento, o agravamento, o desenvolvimento da forma multirresistente e a morte pela associação dessas enfermidades (DHEDA et al., 2016). Dentre essas ferramentas estão a identificação diagnóstica precoce da infecção latente, o uso da terapia antirretroviral e o tratamento da ILTB.

Além disso, a tuberculose foi contemplada no terceiro Objetivo de Desenvolvimento Sustentável, evidenciando a preocupação global com a doença (WHO, 2018).

Por sua vez, após a identificação da ILTB, é permitida uma intervenção efetiva, como recomendada pela OMS, inclusive como estratégia para que se alcance os objetivos da Estratégia End-TB. Neste caso, o Brasil, desde 2018, indicou o tratamento da ILTB em PVHA, naquelas pessoas com $CD4 < 350 \text{ c\acute{e}l/mm}^3$, independente do resultado de testes de triagem (PT e/ou QuantiFERON®), desde que fosse descartada a TB ativa, e considerada uma importante estratégia para eliminação da doença.¹

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Recomendações para tratamento da Infecção Latente por Tuberculose (ILTB) em Pessoas Vivendo com HIV (PVHIV)**. Brasília: 15 de junho de 2018.

Adicionalmente, esta oportunidade de triagem para utilização de dois testes da ILTB na coorte considerada, a análise da conversão, reversão da PT e do QuantiFERON®; bem como, outros pontos de corte do QuantiFERON®, poderão auxiliar na compreensão dos fatores relacionados à dinâmica imunológica, clínica ou social da comorbidade, assim como, na melhor utilização dos testes diagnósticos, particularmente, se utilizados de forma seriada ou não. Além disso, são escassos os estudos sobre a prevalência da coinfeção TB/HIV, no país, sendo que a implantação da vigilância da infecção latente é recente, e ainda pouco implantada na maioria dos serviços. Bem como, são limitados os estudos quanto a ILTB em PVHA em área de média incidência de TB e de elevada carga de HIV.

Considerando a carga da incidência de TB e elevada incidência de HIV no Distrito Federal, as disparidades econômicas, de infraestrutura e sociais dentro das regiões de saúde da capital federal, juntamente com o elevado percentual de adoecimento dos coinfectados TB/HIV, torna-se mister a compreensão dos fatores de risco associados à infecção tuberculosa para a adoção de medidas preventivas.

Neste sentido, este estudo contribui no conhecimento da prevalência de ILTB nesta população, bem como, há necessidade de pesquisas que discutam o desempenho dos testes de triagem, suas limitações, pontos de corte e fatores de risco para positividade da ILTB, no sentido de subsidiar gestores nas ações e estratégias voltadas à prevenção do adoecimento nessa população, assim como, estudos que avaliem respostas dos testes utilizados em PVHA, uma vez que sua sensibilidade pode ser alterada na presença da infecção pelo HIV. Também, este estudo pode subsidiar a elaboração de planos que contribuam na melhoria de vida dessa população tão vulnerável ao adoecimento por TB. Além disso, o estudo abre questionamentos e perspectivas para novos estudos sobre a resposta dos testes em PVHA, em áreas com elevada cobertura da vacina BCG, para melhor compreensão da associação da positividade do QuantiFERON®, bem como, deve-se aprofundar o conhecimento dos fatores de risco para ILTB em área de média carga da doença tuberculosa.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar a infecção latente da tuberculose em uma coorte de pacientes com aids do Distrito Federal.

4.2 Objetivos específicos

- ✓ Verificar a conversão e reversão dos testes tuberculínicos e do QuantiFERON® na população vivendo com HIV/aids;
- ✓ Identificar os fatores de risco associados à infecção tuberculosa na população vivendo com HIV/aids;
- ✓ Analisar as respostas do QuantiFERON® Borderline negativo e QuantiFERON® positivo associada à Prova Tuberculínica, para identificar a Infecção Latente da Tuberculose em população vivendo com HIV/aids;
- ✓ Descrever a evolução da população vivendo com HIV/aids com e sem tratamento da infecção latente da tuberculosa.

5 METODOLOGIA

5.1 Local do estudo

O estudo foi realizado no Distrito Federal (DF), localizado na Região Centro-Oeste do Brasil, sendo Brasília sua principal cidade e a sede da capital federal. Atualmente, o Distrito Federal possui 31 Regiões Administrativas, com o sistema de saúde predominantemente público. De acordo com o Anuário Estatístico do Distrito Federal, a estimativa populacional do Distrito Federal no ano de 2018, foi de 2.974.703 habitantes (IBGE, 2018).

O levantamento de dados foi realizado com pacientes portadores de HIV/aids, atendidos em oito Centros de Referência no atendimento de PVHA da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, a saber: Centro de Saúde de Brasília Nº 01, Centro de Saúde de Brasília Nº 11, Ambulatório II do Hospital Regional de Ceilândia (antigo Centro de Saúde de Ceilândia Nº 1), Centro de Saúde do Gama Nº 5, Centro de Saúde de Planaltina Nº 1, Centro de Saúde de Sobradinho Nº 1, Hospital Universitário de Brasília e a Gerência de Serviços de Atenção Secundária de Taguatinga (antiga Policlínica de Taguatinga).

O Laboratório Central de Saúde Pública do Distrito Federal e sua equipe, que também constituem a rede pública de saúde do Distrito Federal, foram os responsáveis pela realização dos testes QuantiFERON® TB-Gold in tube, nas duas etapas do estudo.

5.2 Tipo de estudo

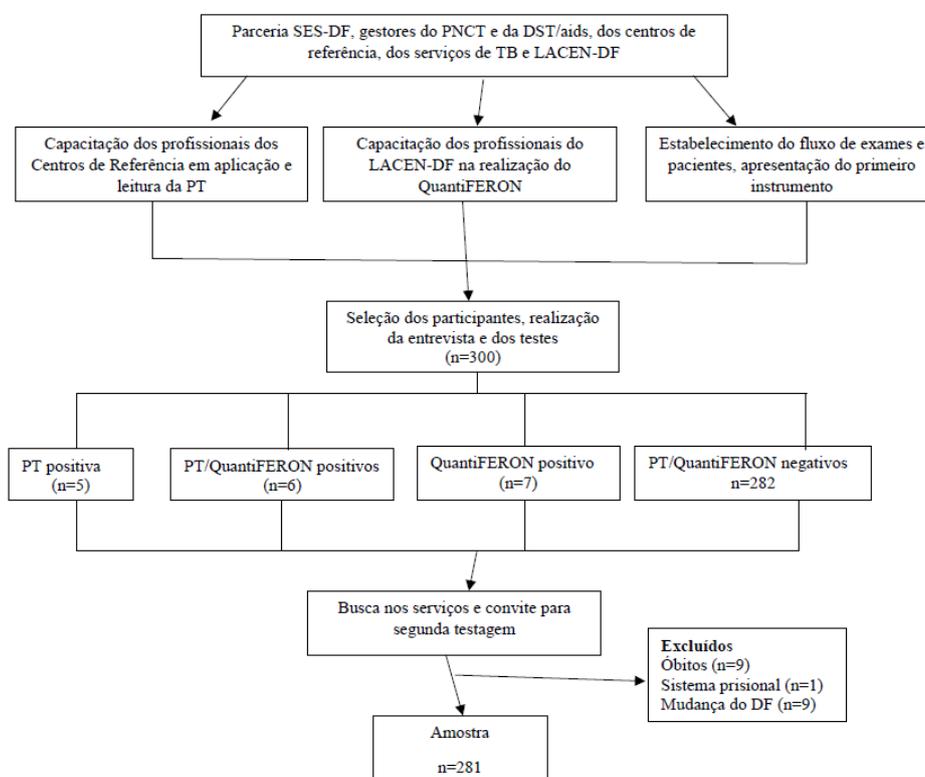
Trata-se de uma coorte prospectiva. Estudos de coorte consistem em estudos observacionais nos quais os indivíduos são selecionados segundo o status de exposição (expostos e não expostos), e seguidos para avaliação da incidência da doença por um determinado período de tempo (PRENTICE, 1986). Dentre as vantagens deste tipo de estudo podem ser citadas: a possibilidade de discernir relações temporais entre a exposição e o desfecho e avaliação de múltiplos desfechos; permitem o cálculo direto das medidas de incidência nas coortes de expostos e não expostos; e são menos sujeitos a vieses de seleção que estudos caso-controle (ROTHMAN; GREENLAND, 1998). Dentre as suas desvantagens, podem ser mencionadas as fragilidades do desenho observacional quando comparado a estudos experimentais; a possibilidade de ineficiência no estudo de

doenças raras ou aquelas com longos períodos de latência, e geralmente são caras e difíceis de operacionalizar. Além disso, a validade dos resultados pode ser comprometida pela perda de participantes ao longo do seguimento (OLIVEIRA; VELLARDE; SÁ, 2015).

5.3 Amostra do estudo

Calculou-se a amostra a partir do modelo de regressão múltipla com seis variáveis predictoras, poder de 80%, $\alpha=0,05$ e tamanho antecipado do efeito de 0,05 (considerado pequeno, para ser conservador) (WAYNE, 1974). Este cálculo foi realizado considerando o número de indivíduos cadastrados no SICLOM, que na época do primeiro estudo (2012 a 2014) era de 2.423 pessoas. Após a aplicação do teste estatístico, a amostra ficou em 278 pessoas, acrescido de 10,0% de perdas, para suprir as possíveis perdas durante o seguimento, num total de 300 pessoas. No segundo levantamento, utilizou-se a mesma amostra da primeira pesquisa, finalizando com 281 indivíduos.

Figura 6: Fluxograma do estudo. Distrito Federal, 2012 a 2018.



Fonte: Banco de dados da pesquisa

5.4 Desenvolvimento do estudo

Para a implementação e realização do QuantiFERON® na rede pública do DF, foi realizado um treinamento pelo representante da Qiagen com profissionais do LACEN. Foi inserido na plataforma do Sistema Trakcare® da Secretaria de Estado de Saúde, a solicitação da dosagem de Interferon Gama, interfaceamento das amostras e liberação dos resultados.

Com relação à Prova Tuberculínica, foram recrutados profissionais dos oito Centros de Referência, e realizado treinamento teórico-prático para aplicação e leitura da PT, coordenado pela equipe do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT). O curso, com carga horária de 40 horas, dispunha de um instrutor para cada quatro profissionais, no máximo. Cada profissional de enfermagem participante realizou de 80 a 100 aplicações de PT, bem como 80 a 100 leituras, sendo necessária a concordância de, no mínimo, 90,0% entre o profissional em capacitação e o instrutor, sendo necessário ainda para o instrutor o percentual mínimo de 80,0% de acerto (BRASIL, S/D). No segundo estudo, os profissionais previamente treinados encontravam-se em cinco das oito unidades (Centro de Saúde de Brasília Nº 01, Centro de Saúde do Gama Nº 5, Centro de Saúde de Planaltina Nº 1, Hospital Universitário de Brasília e a Gerência de Serviços de Atenção Secundária de Taguatinga (Policlínica de Taguatinga – unidade de lotação da pesquisadora do segundo estudo). Nas três unidades que não tinham o profissional treinado, os testes foram realizados e lidos pela pesquisadora do segundo estudo.

A equipe de pesquisadores foi responsável treinamento dos profissionais de saúde nas respectivas unidades de saúde para realização e implementação do protocolo de pesquisa.

No segundo estudo (2015 a 2018) foram recrutados os indivíduos já selecionados no primeiro, e identificado no SICLOM o local de retirada de medicação de cada um dos participantes. A seguir, localizou-se cada um dos centros de referência onde os pacientes se encontravam em acompanhamento da infecção HIV (farmácia, agendas médicas, laboratório e setor de marcação de consultas), bem como no Sistema TrakCare® a fim de identificar o telefone de cada pessoa. Foi realizado contato telefônico inicial com cada um dos indivíduos, explicando a realização do novo estudo e fazendo a oferta do teste de triagem da ILTB. O paciente era convidado a comparecer ao serviço, para maiores esclarecimentos quanto ao estudo, e no caso de concordância na sua participação,

procedia-se a entrevista, seguida da autorização do TCLE, com posterior realização dos testes.

Os resultados dos exames de contagem de linfócitos T CD4 e carga viral do HIV foram monitorados no Sistema TrakCare® da Secretaria de Estado de Saúde do DF, bem como, as informações dos prontuários eletrônicos da rede de atendimento². Também foi utilizado o sistema Laudo do Ministério da Saúde, sistema web desenvolvido para os profissionais assistenciais solicitantes dos exames de CD4, carga viral e genotipagem do HIV (médicos e enfermeiros), no qual é possível acessar os resultados dos exames, imprimir formulários de solicitação para o próximo exame e visualizar o histórico terapêutico do paciente³ (laudo.aids.gov.br). Foram considerados os exames realizados num período de até seis meses de participação no estudo.

5.5 Critérios de inclusão e exclusão

No primeiro estudo, foram incluídos os pacientes com aids e idade superior a 18 anos, sem sinais e sintomas sugestivos de TB e que não haviam sido submetidos à Prova Tuberculínica (< 3 meses), evitando-se o efeito *booster*. Foram excluídos os portadores de aids que não concordarem em participar da pesquisa, os não residentes no DF, os indivíduos apenas infectados com o vírus HIV, gestantes, doentes com infecções oportunistas sistêmicas graves associadas à aids e em uso de medicações imunossupressoras, além de pessoas com histórico de TB ativa atual e ou progressiva.

Na segunda etapa, foram incluídos os indivíduos que permaneciam residentes no Distrito Federal. Excluíram-se indivíduos que não concordaram em participar da pesquisa, os privados de liberdade no sistema prisional e os óbitos. No total, 19 pacientes foram eliminados, sendo nove óbitos, um indivíduo que se encontrava no sistema prisional e nove indivíduos que não residiam mais no Distrito Federal.

5.6 Variáveis analisadas

No primeiro e segundo estudo, constaram do instrumento de coleta as seguintes variáveis: dados sócio-demográficos; história de vacinação e/ou revacinação de BCG;

² Disponível em: <https://www.intersystems.com/br/produtos/trakcare/>. Acesso em: 06 ago. 2019.

³ Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/sistema-de-informacao/sistema-de-controle-de-exames-laboratoriais-da-rede-nacional-de-contagem-de>. Acesso em: 06 ago. 2019

história de contato com paciente com TB; história progressiva de PPD reator; contagem de CD4; carga viral; uso de álcool e drogas ilícitas; outras doenças associadas e ser presidiário. Além disso, os resultados advindos do teste tuberculínico-PPD Rt 23 2UT e do QuantiFERON®-TB Gold in Tube. Foi acrescentado na segunda etapa a variável uso regular de terapia antirretroviral.

5.7 Critérios de definição de ILTB, caso de aids e tuberculose, uso regular de antirretroviral

Classificou-se como ILTB, a condição de portador da infecção pelo bacilo da tuberculose, com imunidade parcial ao germe e sem sintomas da doença (BRASIL, 2019).

Por aids, compreende-se como o estágio avançado da infecção pelo HIV, quando há comprometimento do sistema imunológico e a ocorrência de infecções oportunistas (BRASIL, 2015).

Definiu-se como caso de TB ativa o indivíduo diagnosticado com critérios laboratoriais (baciloscopia, cultura ou teste rápido molecular positivo para TB), ou critérios clínico-epidemiológicos (sem evidência bacteriológica do MTB, mas diagnosticado como caso de TB por critérios clínicos e/ou outros exames complementares) (BRASIL, 2019a).

O uso regular da terapia antirretroviral (TARV) foi verificado a partir da regularidade de dispensa de medicação registrado no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), do Ministério da Saúde⁴, sendo considerados regulares os indivíduos que retiravam a medicação no intervalo constante no receituário fornecido, e irregulares os indivíduos que ultrapassavam o prazo de retirada previsto, supondo que, uma vez que não houve retirada em tempo hábil, este indivíduo permaneceu por algum período sem uso da terapia antirretroviral.

5.8 Testes diagnósticos utilizados para identificar a ILTB

Os dois estudos utilizaram a PT e o QuantiFERON®TB-Gold in Tube na identificação da ILTB.

⁴ Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/gestores/sistemas-de-informacao/sistema-de-controle-logistico-de-medicamentos-siclom>. Acesso em: 06 ago. 2019

A PT foi realizada através da aplicação intradérmica, na dose de 0,1 ml, no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, em um ângulo de 5 a 15 graus, realizando-se a leitura entre 72 a 96 h após a aplicação e serão considerados reatores o que apresentarem resultados ao PPD igual ou superior a 5mm (CDC, 2003; BRASIL, 2014).

O QuantiFERON®TB-Gold in Tube foi realizado a partir da coleta de sangue periférico, em três tubos (1 ml cada), o NIL (controle negativo), o Mitogen (controle positivo) e o TB (que é a investigação no paciente), por paciente; após a coleta os tubos foram colocados em estufa de laboratório na temperatura de 37,5°C, por um período de 16 a 24 horas. Após o período de incubação, os tubos foram centrifugados, e separado o soro e identificados os tubetes de acordo com o paciente e identificação do tubo, se NIL, TB ou Mitogen. Após, estes tubetes foram congelados a -20°C ou melhor ainda a -70°C, até que mais amostras fossem coletadas para o processamento dos testes, que consiste na análise do material por meio do método ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) (PINHEIRO, 2009). O teste é considerado positivo quando a resposta do interferon- γ aos antígenos TB, menos o controle negativo, for $\geq 0,35$ UI/ml e $\geq 25\%$ do controle negativo; negativo se esses critérios não foram atingidos, e indeterminado, se a leitura do controle negativo tiver resultado ≥ 8 UI/ml ou o controle positivo apresentar um resultado $< 0,5$ UI/ml (TALATI et al, 2009; PAI, 2014; BANAEI, 2016).

No segundo estudo, utilizou-se ainda a categorização de UZORKA et al., (2018) para análise do teste QuantiFERON®, a saber: baixo negativo: $< 0,15$ IU/ml; borderline negativo entre 0,15 e 0,34 UI/ml; e positivo: $\geq 0,35$ UI/ml.

Conforme preconizado no Brasil (BRASIL, 2008; BRASIL, 2014; BRASIL, 2018), os participantes com resultados da PT igual ou maior que 5mm, e/ou o resultado do QuantiFERON® positivo, em ambas as testagens, foram encaminhados para avaliação médica, quando foi considerada a indicação e início do tratamento preventivo com isoniazida, conforme estabelece-se as recomendações do Ministério da Saúde (BRASIL, 2008; BRASIL, 2018).

5.9 Análise dos dados

Neste estudo, a análise dos dados utilizou-se do teste de Cox para avaliar o desenvolvimento da ILTB e da doença ativa, bem como, do teste Qui-quadrado e do modelo de regressão logística para estimar as chances de positividade da PT e do QuantiFERON® segundo as variáveis consideradas (sexo, faixa etária, anos de estudo,

estado civil, renda do paciente, uso de álcool e cigarro, vacinação com a BCG, contato com caso de TB ativa, contagem de linfócitos T CD4, carga viral e uso regular de TARV), considerando a significância de 5%. Os dados foram analisados utilizando o Software Stata®, versão 14. O teste de concordância Kappa foi utilizado para avaliar a concordância entre os testes.

O risco anual de infecção tuberculosa foi calculado a partir da fórmula sugerida por Ruffino-Netto e Arantes (1976):

$$N_t = N_0 e^{-rt}, \text{ ou } R = \frac{1}{t} \ln \frac{N_0}{N_t}$$

Sendo N_0 = número inicial de indivíduos não infectados no início da contagem de tempo (ou para o tempo $t = 0$); N_t = número de indivíduos não infectados ou que permanecem virgens de infecção, decorrido certo tempo t ; t = tempo decorrido em anos; r = risco anual de infecção; e = base do sistema natural de logaritmo (neperiano); \ln = logaritmo natural.

5.10 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal – FEPECS (Pareceres nºs 660.786 e 1.475.747). Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, para serem submetidos à entrevista e proceder a coleta dos exames.

A pesquisa foi financiada pela Fundação de Apoio a Pesquisa – Distrito Federal, tanto na primeira etapa (Edital PPSUS Processo No. 193.000.353/2010), quanto na segunda (Edital nº 3/2014 – PPSUS, Processo No. 193.000.879/2014).

O sigilo e a confidencialidade dos dados foram garantidos em ambos os estudos. Além disto, ratifica-se aqui que em nenhum momento, houve conflito de interesse por parte dos pesquisadores, em particular com fabricantes do QuantiFERON®-TB Gold.

6 RESULTADOS

Participaram do estudo 281 pacientes vivendo com HIV/aids de oito Centros de Referência de IST/aids do Distrito Federal. Considerando a primeira e a segunda testagem, 42 indivíduos tiveram resultados positivos em um ou ambos os testes, totalizando 63 testes positivos, e prevalência de ILTB na casuística de 14,9%. O percentual de reversão da PT foi de 1,8% (n=5), e de conversão, 3,2% (n=9). Quanto ao QuantiFERON®, o percentual de reversão foi 2,5% (n=7) e a conversão, 6,5% (n=18). Na totalidade, 3,2% (n=9) dos indivíduos reverteram um ou ambos os testes para negativo na segunda testagem, e 8,5% (24) dos indivíduos converteram um ou ambos os testes para positivo. O tratamento da ILTB foi realizado por 27 indivíduos (64,3%). O tempo médio de acompanhamento foi de 77,3 meses (2.365,2 dias), sendo o mínimo de 66 meses (2035 dias) e o máximo 89 meses (2736 dias).

Na Tabela 3, são apresentadas as características gerais da casuística. Cento e noventa e cinco pessoas eram do sexo masculino (69,4%) e 86 do sexo feminino (30,6%). A faixa etária predominante foi de 40 a 49 anos (35,2%), seguida de 30 a 39 anos (31,7%). Quanto à escolaridade e renda, a maioria dos indivíduos (70,8%) tinham nove anos ou mais de estudo, e renda de um a cinco salários mínimos (54,8%). Com relação a hábitos de vida, 53,0% dos participantes utilizavam bebida alcoólica regularmente e 12,1%, cigarro. A maioria dos participantes (79,0%) recebeu a vacina BCG, e 4,6% relataram contato com caso de TB ativa. Considerando a contagem de linfócitos T CD4, a maior parte apresentava contagem superior a 300 células/mm³ (92,9%), e tinham carga viral indetectável (89,0%). O uso regular de terapia antirretroviral foi constatado em 77,6% dos casos.

Tabela 3: Características das pessoas vivendo com HIV/aids nos Centros de Referência do Distrito Federal, 2012 a 2018.

Variáveis	Total	
	n	%
Total	281	100,0
Sexo		
Masculino	195	69,4
Feminino	86	30,6
Faixa etária		
18 a 29 anos	41	14,6
30 a 39 anos	89	31,7
40 a 49 anos	99	35,2
50 anos ou mais	52	18,5
Anos de estudo		
Menos de 9 anos	82	29,2
9 anos ou mais	199	70,8
Estado civil		
Sem companheiro (a)	184	65,5
Com companheiro (a)	97	34,5
Renda do paciente		
Sem renda	21	7,5
Menos de 1 salário mínimo	48	17,1
De 1 a 5 salários mínimo	154	54,8
6 salários mínimos ou mais	58	20,6
Uso de álcool		
Sim	149	53,0
Não	132	47,0
Uso de cigarro		
Sim	34	12,1
Não	247	87,9
Vacina BCG		
0 dose	59	21,0
1 dose	203	72,2
2 doses	19	6,8
Contato com TB		
Sim	13	4,6
Não	268	95,4
Último CD4		
<300cél/mm ³	20	7,1
≥300cél/mm ³	261	92,9
Última carga viral		
Detectável	31	11,0
Indetectável	250	89,0
Uso regular de TARV*		
Sim	218	77,6
Não	63	22,4

Legenda: TARV*: terapia antirretroviral

Ao se analisar as características desta casuística por sexo (Tabela 4), em relação as pessoas com mais de nove anos de estudo, 77,9% eram homens, e 22,1% mulheres, com significado estatístico ($p < 0,001$). Quanto à renda, a maioria dos indivíduos tinham renda de 1 a 5 salários mínimos (77,3%), sendo que os homens (86,2%) mostraram maior rendimento salarial (≥ 6 salários mínimos) e significado estatístico ($p < 0,001$).

Tabela 4: Características das pessoas vivendo com HIV/aids nos Centros de Referência do Distrito Federal por sexo, 2012 a 2018.

Variáveis	Total	Masculino		Feminino		valor-p
	n	n	%	n	%	
Total	281	195	69,4	86	30,6	-
Faixa etária						
18 a 29 anos	41	30	73,2	11	26,8	
30 a 39 anos	89	63	70,8	26	29,2	0,856
40 a 49 anos	99	68	68,7	31	31,3	
≥50 anos	52	34	65,4	18	34,6	
Anos de estudo						
< 9 anos	82	40	48,8	42	51,2	<0,001
≥ 9 anos	199	155	77,9	44	22,1	
Estado civil*						
1	184	134	72,8	50	27,2	0,102
2	97	61	62,9	36	37,1	
Renda (SM)**						
Sem renda	21	9	42,9	12	57,1	
<1 SM	48	17	35,4	31	64,6	<0,001
1 a 5 SM	154	119	77,3	35	22,7	
≥ 6 SM	58	50	86,2	8	13,8	
Uso de álcool						
Sim	149	123	82,6	26	17,4	<0,001
Não	132	72	54,5	60	45,5	
Uso de cigarro						
Sim	34	27	79,4	7	20,6	0,234
Não	247	168	68,0	79	32,0	
Vacina BCG						
0 dose	59	37	62,7	22	37,3	
1 dose	203	146	71,9	57	28,1	0,316
2 doses	19	12	63,2	7	36,8	
Contato TB						
Sim	13	7	53,8	6	46,2	0,227
Não	268	188	70,1	80	29,9	
Último CD4						
<300cél/mm ³	20	13	65,0	7	35,0	0,624
≥300cél/mm ³	261	182	69,7	79	30,3	
Última CV***						
Detectável	31	20	64,5	11	35,5	0,540
Indetectável	250	175	70,0	75	30,0	
TARV reg****						
Sim	218	157	72,0	61	28,0	0,088
Não	63	38	60,3	25	39,7	

Legenda: Estado Civil*: 1=Sem companheiro (a) e 2= Com companheiro (a); SM**= salário mínimo; CV***: carga viral; TARV reg****: terapia antirretroviral regular. (p-valor<0,001).

Enquanto, as mulheres a maioria se encontrava sem renda e ou ganhavam menos que um salário mínimo (57,1% e 64,6% respectivamente). O uso de álcool esteve mais frequente nos homens (82,6% dos indivíduos) e foi estatisticamente significativo (p<0,001). Não verificado diferença estatística nas demais variáveis analisadas (Tabela 4).

A seguir, na Tabela 5, apresentam-se as características dos indivíduos com resultados positivos nos centros de referência, no Distrito Federal, 2012 a 2018.

Considerando as características dos indivíduos testados e os resultados positivos dos exames (Tabela 5), a maioria dos casos era do sexo masculino (76,2%), na faixa de 40 a 49 anos (40,5%), com mais de 9 anos de estudo (66,7%), sem companheiro (69,0%), renda de 1 a 5 salários mínimos (52,4%) e relato de uso frequente de bebida alcoólica (54,8%).

Tabela 5: Características das pessoas vivendo com HIV/aids com resultados positivos na Prova Tuberculínica e QuantiFERON®, Distrito Federal, 2012 a 2018.

<i>Variáveis</i>	n	%
Total	42	100,0
Sexo		
Masculino	32	76,2
Feminino	10	23,8
Faixa etária		
18 a 29 anos	6	14,3
30 a 39 anos	13	31,0
40 a 49 anos	17	40,5
≥ 50 anos	6	14,3
Anos de estudo		
< 9 anos	14	33,3
≥ 9 anos	28	66,7
Estado civil*		
1	29	69,0
2	13	31,0
Renda (SM**)		
Sem renda	4	9,5
< 1 SM	8	19,0
1 a 5 SM	22	52,4
≥ 6 SM	8	19,0
Uso de álcool		
Sim	23	54,8
Não	19	45,2
Uso de cigarro		
Sim	3	7,1
Não	39	92,9
Vacina BCG		
0 dose	8	19,0
1 dose	29	69,0
2 doses	5	11,9
Contato com TB		
Sim	2	4,8
Não	40	95,2
Último CD4		
< 300 cél/mm ³	3	7,1
≥ 300 cél/mm ³	39	92,9
Última CV***		
Detectável	8	19,0
Indetectável	34	81,0
TARVreg****		
Sim	28	66,7
Não	14	33,3

Legenda: Estado Civil*: 1= Sem companheiro (a) e 2= Com companheiro (a); SM**= Salário Mínimo; CV***: carga viral; TARVreg****: terapia antirretroviral regular.

Ainda sobre a Tabela 5, houve uma baixa prevalência de tabagismo (7,1%), a maioria dos indivíduos foi vacinada com uma dose da vacina BCG (69,0%), sem contato com caso conhecido de TB ativa (95,2%), contagem de linfócitos T CD4 superior a 300 cél/mm³ (92,9%), uso regular de TARV (66,7%) e a carga viral indetectável (81,0%).

Na Tabela 6, apresenta-se a distribuição dos testes com resultados positivos por momento de testagem, considerando a primeira e a segunda testagem com PT e QuantiFERON® realizados em PVHA do Distrito Federal.

No total foram observados 63 testes positivos, considerando os resultados da PT e/ou do QuantiFERON® (Tabela 6). Na 1ª testagem com PT, foram obtidos 11 testes positivos, e no seguimento, 15 exames. Inicialmente, os resultados positivos da PT em homens representaram 15,9%, com 10 pessoas. Entre as mulheres, os resultados positivos da PT na segunda testagem foram quatro vezes superiores à primeira testagem.

A faixa etária de 40 a 49 anos concentrou a maioria dos resultados positivos, considerando ambas as testagens (42,8%). Os resultados positivos da PT quase quadruplicaram nas pessoas que se declararam “sem renda”, e dobrou o número de resultados positivos entre pessoas com renda de 1 a 5 salários mínimos. Também dobrou o número de testes positivos da PT entre aqueles que declararam não utilizar bebidas alcoólicas (6,3%); houve um aumento discreto na positividade do teste entre não fumantes (4,7%), bem como entre os indivíduos com uma dose da vacina BCG (3,1%). Elevou-se a positividade da PT entre indivíduos que relataram contato com caso de TB ativa (1,6%) e aqueles com contagem de linfócitos T CD4 superior a 300cél/mm³ (23,8%). A resposta da PT no 2º teste foi maior nos casos com carga viral indetectável (19,0%) e em uso regular de TARV (19,0%), nos quais mais que dobrou a positividade da PT da 1ª à 2ª prova.

Tabela 6: Resultados positivos das duas Provas Tuberculínicas e dos dois QuantiFERON® realizados na casuística, Distrito Federal, 2013 a 2018.

<i>Variáveis</i>	Prova Tuberculínica				QuantiFERON®				Total
	1º teste		2º teste		1º teste		2º teste		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Total	11	17,5	15	23,8	13	20,6	24	38,1	63/100,0
Sexo									
Masculino	10	15,9	11	17,5	11	17,5	20	31,8	52/82,7
Feminino	1	1,6	4	6,3	2	3,1	4	6,3	11/17,3
Faixa etária									
18 a 29 anos	1	1,6	2	3,1	1	1,6	5	8,0	9/14,3
30 a 39 anos	3	4,8	4	6,3	7	11,1	5	8,0	19/30,2
40 a 49 anos	6	9,5	7	11,1	4	6,3	10	15,9	27/42,8
≥50 anos	1	1,6	2	3,1	1	1,6	4	6,4	8/12,7
Anos de estudo									
< 9 anos	5	7,9	8	12,7	5	8,0	5	8,0	23/36,6
≥ 9 anos	6	9,5	7	11,1	8	12,7	19	30,1	40/63,4
Estado civil*									
1	8	12,7	9	14,3	11	17,5	16	25,3	44/69,8
2	3	4,8	6	9,5	2	3,2	8	12,7	19/30,2
Renda (SM)**									
Sem renda	1	1,6	4	6,3	1	1,6	2	3,2	8/12,7
<1 SM	3	4,8	2	3,2	5	7,9	4	6,3	14/22,2
1 a 5 SM	4	6,4	8	12,7	6	9,5	13	20,6	31/49,2
≥ 6 SM	3	4,8	1	1,6	1	1,6	5	7,9	10/15,9
Uso de álcool									
Sim	7	11,1	7	11,1	7	11,1	14	22,3	35/55,6
Não	4	6,4	8	12,7	6	9,5	10	15,8	28/44,4
Uso de cigarro									
Sim	1	1,6	2	3,2	1	1,6	2	3,1	6/9,5
Não	10	15,9	13	20,6	12	19,0	22	35,0	57/90,5
Vacina BCG									
0 dose	2	3,2	2	3,2	1	1,6	5	7,9	10/15,9
1 dose	9	14,3	11	17,4	12	19,0	16	25,4	48/76,1
2 doses	0	0,0	2	3,2	0	0,0	3	4,8	5/8,0
Contato TB									
Sim	0	0,0	1	1,6	0	0,0	1	1,6	2/3,2
Não	11	17,4	14	22,3	13	20,6	23	36,5	61/96,8
Último CD4									
<300cél/mm ³	1	1,6	0	0,0	1	1,6	1	1,6	3/4,8
≥300cél/mm ³	10	15,9	15	23,8	12	19,0	23	36,5	60/95,2
Última CV***									
Detectável	4	6,3	3	4,8	4	6,4	6	9,5	17/27,0
Indetectável	7	11,1	12	19,0	9	14,3	18	28,6	46/73,0
TARVreg****									
Sim	5	8,0	12	19,0	7	11,1	16	25,4	40/63,5
Não	6	9,5	3	4,8	6	9,5	8	12,7	23/36,5

Legenda: Estado Civil*: 1= Sem companheiro (a) e 2= Com companheiro (a); SM**= salário mínimo; CV***: carga viral; TARVreg****: terapia antirretroviral regular.

Em relação ao QuantiFERON® (Tabela 6), 13 resultados foram positivos na primeira testagem, e 24 no segundo exame. A maior positividade do teste foi observada no sexo masculino (de 11 para 20 resultados positivos), na faixa etária de 40 a 49 anos (8,9% de incremento), mais de 9 anos de estudo (elevação de 17,4%), “com companheiro” (9,5%) e “renda” de 1 a 5 salários mínimos (11,1% de aumento). O número de pessoas com QuantiFERON® positivo dobrou entre os que faziam uso de álcool, e aumentou consideravelmente entre os não fumantes (16,0%).

A faixa etária com maior positividade na 1ª testagem do QuantiFERON® foi a de 30 a 39 anos, sendo de 40 a 49 anos no 2º teste. Ressalta-se que na faixa etária de 18 a 29 anos, essa positividade foi cinco vezes maior, e acima de 50 anos, quatro vezes maior no 2º teste. O aumento da positividade do QuantiFERON® também foi expressivo entre pessoas sem contato com TB ativa (16,5%) e com contagem de CD4 ≥ 300 células/mm³ (17,5%), bem como, dobrou a positividade entre pessoas com carga viral “indetectável”. Considerando o uso regular de TARV, mais que duplicou o total de casos positivos no teste QuantiFERON® (13,2%).

A Tabela 7 abaixo, mostra os resultados dos exames por pessoa (PT, QuantiFERON® e PT/ QuantiFERON® positivos) na primeira e segunda testagem.

Em relação à distribuição dos indivíduos com resultados positivos de acordo com o teste realizado (Tabela 7), 11 indivíduos tiveram apenas a PT positiva (26,2%), oito indivíduos tiveram a PT e o QuantiFERON® positivos (19,0%) e 23 indivíduos (54,8%) com somente QuantiFERON® positivo. Isto significa que a primeira PT contribuiu com 12,0% de positividade, e houve um acréscimo do resultado positivo da 2ª PT de 9,0% em relação à primeira.

Tabela 7: Distribuição das pessoas vivendo com HIV/aids com resultados positivos (Prova tuberculínica e QuantiFERON®), e o percentual na primeira e segunda testagem. Distrito Federal, 2012 a 2018.

Variáveis	PT		PT/QuantiFERON®		QuantiFERON®		Total (n/%)
	n	%	n	%	n	%	
1º teste	5	12,0	6	14,2	7	16,7	18/42,9
2º teste	6	14,2	2	4,8	16	38,1	24/57,1
Total	11	26,2	8	19,0	23	54,8	42/100,0

Considerando os resultados positivos dos dois testes (PT e QuantiFERON®), houve uma contribuição de 25,0% na positividade na repetição dos exames realizados em relação aos primeiros (Tabela 7). Indivíduos com os dois testes positivos compreenderam 19,0% (oito indivíduos). Considerando o QuantiFERON® isolado, a positividade

encontrada ao final das testagens, foi de 54,8%. O segundo teste QuantiFERON® na comparação com o primeiro, acrescentou 38,1% aos casos positivos de ILTB. O número de casos com a adição do QuantiFERON® mais que dobrou sua positividade nessa casuística, na comparação com o resultado obtido da PT e do próprio QuantiFERON®.

Na análise da totalidade dos dois testes associados (no primeiro ao segundo teste) houve uma positividade entre os casos de 33,0%, e um acréscimo de 14,2% no conjunto de casos positivos para a infecção tuberculosa no período analisado (Tabela 7).

Considerando os resultados positivos por pessoa testada com PT, QuantiFERON® e PT/ QuantiFERON® nas PVHA, os dados são apresentados na Tabela 8.

Com relação à distribuição dos resultados positivos entre a PVHA da amostra (Tabela 8), um total de 42 pessoas mostraram resultados positivos, seja isoladamente ou nos dois testes, representando uma prevalência de positividade de 14,9% no período estudado. Os resultados positivos entre as mulheres mais que dobraram do primeiro ao segundo teste, sendo o maior incremento envolvendo a PT.

Com relação à faixa etária, na primeira testagem foi mais expressiva a positividade do QuantiFERON® na faixa de 30 a 39 anos, e na segunda, também o QuantiFERON® no grupo etário de 40 a 49 anos.

Tabela 8: Resultados positivos por pessoa testada com Prova Tuberculínica e QuantiFERON® nas pessoas vivendo com HIV/aids nos Centros de Referência, Distrito Federal, 2012 a 2018.

Variáveis	Total		Resultados Positivos										p-valor		
			1ª		1ª		1º		2ª		2ª			2º	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		n	%
Total	42	100,0	5	100,0	6	100,0	7	100,0	6	100,0	2	100,0	16	100,0	-
Sexo															
Masculino	32	76,2	4	80,0	6	100,0	5	71,4	3	50,0	1	50,0	13	81,2	0,338
Feminino	10	23,8	1	20,0	0	0,0	2	28,6	3	50,0	1	50,0	3	18,8	
Idade															
18 a 29 anos	6	14,3	0	0,0	1	16,7	0	0,0	1	16,7	0	0,0	4	25,0	0,247
30 a 39 anos	13	31,0	2	40,0	1	16,7	6	85,7	1	16,7	1	50,0	2	12,4	
40 a 49 anos	17	40,4	3	60,0	3	49,9	1	14,3	2	33,3	1	50,0	7	43,8	
≥ 50 anos	6	14,3	0	0,0	1	16,7	0	0,0	2	33,3	0	0,0	3	18,8	
Anos de estudo															
< 9 anos	14	33,3	3	60,0	2	33,3	3	42,9	3	50,0	2	100,0	1	6,2	0,014
≥ 9 anos	28	66,7	2	40,0	4	66,7	4	57,1	3	50,0	0	0,0	15	93,8	
Estado civil*															
1	29	69,0	4	80,0	4	66,7	7	100,0	3	50,0	2	100,0	5	31,2	0,106
2	13	31,0	1	20,0	2	33,3	0	0,0	3	50,0	0	0,0	11	68,8	
Renda(SM**)															
Sem renda	4	9,5	0	0,0	1	16,7	0	0,0	2	33,3	1	50,0	0	0,0	0,070
< 1SM	8	19,0	1	20,0	2	33,3	3	42,9	0	0,0	0	0,0	2	12,5	
De 1 a 5 SM	22	52,5	1	20,0	3	50,0	3	42,9	4	66,7	1	50,0	10	62,5	
≥ 6 SM	8	19,0	3	60,0	0	0,0	1	14,2	0	0,0	0	0,0	4	25,0	
Uso de álcool															
Sim	23	54,8	3	60,0	4	66,7	4	57,1	2	33,3	1	50,0	10	62,5	0,843
Não	19	45,2	2	40,0	2	33,3	3	42,9	4	66,7	1	50,0	6	37,5	
Uso cigarro															
Sim	3	7,1	0	0,0	1	16,7	0	0,0	1	16,7	0	0,0	1	6,2	0,632
Não	39	92,9	5	100,0	5	83,3	7	100,0	5	83,3	2	100,0	15	93,8	
Vacina BCG															
0 dose	8	19,0	1	20,0	1	16,7	0	0,0	2	33,3	0	0,0	4	25,0	0,403
1 dose	29	69,0	4	80,0	5	83,3	7	100,0	2	33,3	2	100,0	9	56,2	
2 doses	5	12,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	33,4	0	0,0	3	18,8	
Contato TB															
Sim	2	4,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	16,7	0	0,0	1	6,2	0,731
Não	40	95,2	5	100,0	6	100,0	7	100,0	5	83,3	2	100,0	15	93,8	
Último CD4															
<300cél/mm ³	3	7,1	1	20,0	0	0,0	1	14,3	0	0,0	0	0,0	1	6,2	0,582
≥300cél/mm ³	39	92,9	4	80,0	6	100,0	6	85,7	6	100,0	2	100,0	15	93,8	
ÚltimaCV***															
Detectável	8	19,0	1	20,0	3	50,0	1	14,3	0	0,0	1	50,0	2	12,5	0,184
Indetectável	34	81,0	4	80,0	3	50,0	6	85,7	6	100,0	1	50,0	14	87,5	
TARVreg****															
Sim	28	66,7	2	40,0	3	50,0	4	57,1	6	100,0	2	100,0	11	68,8	0,255
Não	14	33,3	3	60,0	3	50,0	3	42,9	0	0,0	0	0,0	5	31,2	

Legenda: Estado Civil*: 1= Sem companheiro (a) e 2= Com companheiro (a); SM**= salário mínimo; Última CV***: carga viral; TARVreg****: terapia antirretroviral regular; Teste estatístico: Qui-quadrado. (p-valor<0,05).

Quando considerada a variável anos de estudo (Tabela 8), foi possível verificar um resultado significativo nas pessoas com maior nível de escolaridade, uma vez que participantes positivos com mais de 9 anos de estudo representaram o dobro de pessoas em relação aos indivíduos com menor escolaridade, sendo o incremento importante na positividade do segundo QuantiFERON® ($p < 0,014$). Com relação ao estado civil, na primeira testagem foi maior a expressividade do QuantiFERON®, e entre indivíduos sem companheiro; no seguimento este teste teve maior positividade, porém, entre indivíduos com companheiro. Quanto à renda, houve um incremento expressivo da positividade do QuantiFERON® entre os indivíduos com renda de 1 a 5 salários mínimos e maior ou igual a 6 salários mínimos (sendo mais que 3 e 4 vezes maior o número de casos positivos, respectivamente). A positividade do QuantiFERON® mais que dobrou entre os indivíduos que declararam o uso regular de bebida alcoólica, e dobrou entre os que não referiram este hábito. Quando considerado o número de doses da vacina BCG, a positividade da PT e do QuantiFERON® foi elevada na segunda testagem entre os indivíduos com duas doses da vacina, bem como, naqueles que relataram contato com caso de doença tuberculosa. Houve incremento da positividade no QuantiFERON® entre indivíduos com contagem de linfócitos T CD4 ≥ 300 cél/mm³ e uso regular de antirretroviral, sendo mais do que o dobro de casos na segunda testagem para ambas as variáveis.

Apresenta-se a seguir, na Tabela 9, as reversões, conversões e manutenção dos resultados das duas Provas Tuberculínicas na PVHA do Distrito Federal.

Na análise da conversão, reversão e manutenção dos resultados em relação à PT (Tabela 9), considerando o primeiro e o segundo teste, observou-se que o percentual de reversão foi de 1,8%, e, de conversão, 3,2% (5 e 9 indivíduos, respectivamente), ou seja, modificou-se o perfil de positivos em 5,0% de testes PT do estudo. A reversão da PT predominou em homens, com menos de nove anos de estudo, renda maior ou igual a seis salários mínimos, não fumantes, não vacinados com a BCG, com contagem de linfócitos T CD4 < 300 cél/mm³ e carga viral detectável, todos sem significado estatístico.

Tabela 9: Resultados das duas Provas Tuberculínicas nas pessoas vivendo com HIV/aids em Centros de Referência do Distrito Federal, 2012 a 2018.

Variáveis	Total		Reversão		Conversão		Manutenção		Valor p*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Total	281	100,0	5	1,8	9	3,2	267	95,0	-
Sexo									
Masculino	195	69,4	4	2,1	5	2,5	186	95,4	0,639
Feminino	86	30,6	1	1,1	4	4,7	81	94,2	
Faixa etária									
18 a 29 anos	41	14,6	0	0,0	1	2,4	40	97,6	1,000
30 a 39 anos	89	31,7	2	2,2	3	3,4	84	94,4	
40 a 49 anos	99	35,2	2	2,0	3	3,0	94	95,0	
≥ 50 anos	52	18,5	1	2,0	2	3,8	49	94,2	
Anos de estudo									
< 9 anos	82	29,2	2	2,4	5	6,1	75	91,5	0,146
≥ 9 anos	199	70,8	3	1,5	4	2,0	192	96,5	
Estado civil*									
1	184	65,5	3	1,6	4	2,2	177	96,2	0,441
2	97	34,5	2	2,0	5	5,2	90	92,8	
Renda (SM)**									
Sem renda	21	7,5	0	0,0	3	14,3	18	85,7	0,054
< 1SM	48	17,0	1	2,1	0	0,0	47	97,9	
1 a 5 SM	154	54,8	2	1,3	6	3,9	146	94,8	
≥ 6 SM	58	20,7	2	3,4	0	0,0	56	96,6	
Uso de álcool									
Sim	149	53,0	3	2,0	3	2,0	143	96,0	0,523
Não	132	47,0	2	1,5	6	4,5	124	94,0	
Uso de cigarro									
Sim	34	12,0	0	0,0	1	3,0	33	97,0	1,000
Não	247	88,0	5	2,0	8	3,2	234	94,8	
Vacina BCG									
0 dose	59	21,0	2	3,4	2	3,4	55	93,2	0,216
Uma dose	203	72,2	3	1,5	5	2,5	195	96,0	
Duas doses	19	6,8	0	0,0	2	10,5	17	89,5	
Contato TB									
Sim	13	4,6	0	0,0	1	7,7	12	92,3	0,493
Não	268	95,4	5	1,9	8	3,0	255	95,1	
Último CD4									
<300cél/mm ³	20	7,1	1	5,0	0	0,0	19	95,0	0,409
≥300cél/mm ³	261	92,9	4	1,5	9	3,5	248	95,0	
Última CV***									
Detectável	31	11,0	2	6,5	1	3,2	28	90,3	0,155
Indetectável	250	89,0	3	1,2	8	3,2	239	95,6	
TARVreg****									
Sim	218	77,6	2	0,9	9	4,1	207	95,0	0,034
Não	63	22,4	3	4,8	0	0,0	60	95,2	

Legenda: Estado Civil*: 1= Sem companheiro (a) e 2= Com companheiro (a); SM**= salário mínimo); CV***: carga viral; TARVreg****: terapia antirretroviral regular. Teste estatístico: Qui-quadrado. (p-valor<0,05).

O uso regular de antirretroviral mostrou significado estatístico na comparação dos resultados da conversão da PT ($p=0,034$). Mulheres e pessoas com menos de 9 anos de estudo, sem companheiro, sem renda e que declararam não uso de bebida alcoólica regularmente, aquelas com duas vacinas BCG, contato com caso de TB ativa e $CD4 \geq 300 \text{cél/mm}^3$, converteram mais na segunda resposta à Prova Tuberculínica, sem significado estatístico. Houve uma manutenção dos resultados da PT em 95,0% das pessoas estudadas, considerando a 1ª e a 2ª testagem com a PT (Tabela 9).

Na Tabela 10 abaixo, são apresentados os resultados os dois testes QuantiFERON® na PVHA em Centros de Referências do Distrito Federal.

Com relação ao resultado do QuantiFERON® dos indivíduos do estudo, a reversão foi de 2,5% e a conversão de 6,5% (7 e 18 testes, respectivamente), num total de 9,0% de mudança no resultado do exame. A conversão do resultado positivo do QuantiFERON® foi mais que o dobro em relação à PT positiva. A reversão foi mais frequente na faixa etária de 30 a 39 anos, em pessoas com menos anos de estudo, solteiros, indivíduos com renda inferior a um salário mínimo, não fumantes, com uma dose de BCG e sem relato de contato com caso TB ativa, bem como, se mostravam com $CD4 < 300 \text{cel/mm}^3$ e em uso irregular da TARV (Tabela 10).

Tabela 10: Resultados dos dois testes QuantiFERON® nas pessoas vivendo com HIV/aids em Centros de Referência do Distrito Federal, 2012 a 2018.

Variáveis	Total		Reversão		Conversão		Manutenção		Valor p*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Total*	278	100,0	7	2,5	18	6,5	253	91,0	-
Sexo									
Masculino	192	69,0	5	2,6	14	7,3	173	90,1	0,872
Feminino	86	31,0	2	2,3	4	4,7	80	93,0	
Faixa etária									
18 a 29 anos	41	14,8	0	0,0	4	9,8	37	90,2	0,286
30 a 39 anos	88	31,6	5	5,7	3	3,4	80	90,9	
40 a 49 anos	97	34,9	2	2,1	8	8,2	87	89,7	
≥ 50 anos	52	18,7	0	0,0	3	5,8	49	94,2	
Anos de estudo									
< 9 anos	80	28,8	3	3,8	3	3,7	74	92,5	0,392
≥ 9 anos	198	71,2	4	2,0	15	7,6	179	90,4	
Estado civil**									
1	182	65,5	6	3,3	11	6,0	165	90,7	0,603
2	96	34,5	1	1,0	7	7,3	88	91,7	
Renda (SM)***									
Sem renda	21	7,5	0	0,0	1	4,8	20	95,2	0,620
< 1SM	47	16,9	3	6,4	2	4,2	42	89,4	
1 a 5 SM	152	54,7	4	2,6	11	7,3	137	90,1	
≥ 6 SM	58	20,9	0	0,0	4	6,9	54	93,1	
Uso de álcool									
Sim	148	53,2	4	2,7	11	7,4	133	89,9	0,796
Não	130	46,8	3	2,3	7	5,4	120	92,3	
Uso de cigarro									
Sim	34	12,2	0	0,0	1	3,0	33	97,0	0,673
Não	244	87,8	7	2,9	17	7,0	220	90,1	
Vacina BCG									
0 dose	59	21,2	0	0,0	4	6,8	55	93,2	0,257
Uma dose	200	72,0	7	3,5	11	5,5	182	91,0	
Duas doses	19	6,8	0	0,0	3	15,8	16	84,2	
Contato TB									
Sim	12	4,3	0	0,0	1	8,3	11	91,7	0,685
Não	266	95,7	7	2,6	17	6,4	242	91,0	
Último CD4									
<300cél/mm ³	18	6,5	1	5,6	1	5,5	16	88,9	0,444
≥300cél/mm ³	260	93,5	6	2,3	17	6,5	237	91,2	
Última CV****									
Detectável	30	10,8	1	3,3	3	10,0	26	86,7	0,436
Indetectável	248	89,2	6	2,5	15	6,0	227	91,5	
TARVreg*****									
Sim	216	77,7	4	1,9	13	6,0	199	92,1	0,277
Não	62	22,3	3	4,8	5	8,1	54	87,1	

Legenda: *Excluídos três pessoas com resultado indeterminado; Estado Civil**: 1= Sem companheiro (a) e 2= Com companheiro (a); SM***= salário mínimo; CV****: carga viral; TARVreg*****: terapia antirretroviral regular. Teste estatístico: Qui-quadrado. (p-valor<0,05).

A conversão, por sua vez, foi maior em homens, na faixa etária de 18 a 29 anos, em pessoas com mais de 9 anos de estudo, renda entre 1 e 5 salários mínimos, que declararam uso regular de bebida alcoólica, não fumantes e com companheiros, que receberam duas doses de vacina BCG, bem como, relataram contato com caso de TB ativa, em uso irregular de TARV e com última carga viral detectável. Entretanto, todas as variáveis comparadas com o QuantiFERON® positivo no primeiro e segundo exame, seja nas reversões e ou conversões, não mostraram significado estatístico. Houve uma manutenção dos resultados dos pacientes testados por duas vezes com QuantiFERON® em 91,0% (Tabela 10).

Considerando a Tabela 11 a seguir, apresenta-se a conversão e reversão dos dois testes PT e QuantiFERON®, na PVHA.

Na comparação da conversão dos dois testes PT e QuantiFERON® (Tabela 11), considerando a segunda testagem, houve uma conversão de 8,5% (24 indivíduos). A conversão foi mais expressiva em números absolutos no sexo masculino, com 17 indivíduos (70,8% das conversões), entretanto, mais que dobrou o total de mulheres com resultado positivo na segunda testagem, passando de três (16,6% dos indivíduos com resultado positivo) para sete (29,2%). Considerando a faixa etária, as conversões foram mais frequentes na faixa etária de 40 a 49 (41,6%). Relativo aos anos de estudo, indivíduos com mais de 9 anos de estudo tiveram três vezes mais conversão do que indivíduos com menos de 9 anos, representando 75,0% dessas conversões.

Cerca de 62,5% das conversões ocorreram em indivíduos com renda entre 1 e 5 salários mínimos (Tabela 11). Quanto à vacinação com BCG, a conversão foi elevada em indivíduos com uma dose de vacina (54,2% dos indivíduos). Ao analisar os resultados da última contagem de linfócitos T CD4, da última carga viral e o uso regular de terapia antirretroviral, a maioria das conversões ocorreu em pessoas com contagem superior a 300cél/mm³, carga viral indetectável e TARV regular, representando 8,8%, 8,4% e 7,9%, respectivamente. A análise conjunta dos dois testes, considerando a totalidade das variáveis, não apresentou significado estatístico.

Tabela 11: Variabilidade nos resultados das duas Provas Tuberculínicas e dos dois QuantiFERON® nas pessoas vivendo com HIV/aids em Centros de Referência do Distrito Federal, 2012 a 2018.

Variáveis	Total		Conversão		Reversão		Manutenção		p-valor*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Total	281	100,0	24	8,5	9	3,2	248	88,3	-
Sexo									
Masculino	195	69,4	17	8,7	6	3,1	172	88,2	1,000
Feminino	86	30,6	7	8,1	3	3,5	76	88,4	
Faixa etária									
18 a 29 anos	41	14,6	5	12,2	0	0,0	36	87,8	0,196
30 a 39 anos	89	31,7	4	4,5	6	6,7	79	88,8	
40 a 49 anos	99	35,2	10	10,1	3	3,0	86	86,9	
≥ 50 anos	52	18,5	5	9,6	0	0,0	47	90,4	
Anos de estudo									
< 9 anos	82	29,2	6	7,3	4	4,9	72	87,8	0,525
≥ 9 anos	199	70,8	18	9,0	5	2,5	176	88,4	
Estado civil*									
1	184	65,5	14	7,6	8	4,3	162	88,0	0,273
2	97	34,5	10	10,3	1	1,0	86	88,7	
Renda (SM)**									
Nenhuma	21	7,5	3	14,3	0	0,0	18	85,7	0,300
< 1 SM	48	17,1	2	4,2	4	8,3	42	87,5	
1 a 5 SM	154	54,8	15	9,7	3	1,9	136	88,3	
≥ 6 SM	58	20,6	4	6,9	2	3,4	52	89,7	
Uso de álcool									
Sim	149	53,0	13	8,7	5	3,4	131	87,9	1,000
Não	132	47,0	11	8,3	4	3,0	117	88,6	
Uso de cigarro									
Sim	34	12,1	2	5,9	0	0,0	32	94,1	0,730
Não	247	87,9	22	8,9	9	3,6	216	87,4	
Vacina BCG									
0 dose	59	21,0	6	10,2	1	1,7	52	88,1	0,069
1 dose	203	72,2	13	6,4	8	3,9	182	89,7	
2 doses	19	6,8	5	26,3	0	0,0	14	73,7	
Contato com TB									
Sim	13	4,6	2	15,4	0	0,0	11	84,6	0,559
Não	268	95,4	22	8,2	9	3,4	237	88,4	
Último CD4									
< 300 cél/mm ³	20	7,1	1	5,0	2	10,0	17	85,0	0,199
≥300 cél/mm ³	261	92,9	23	8,8	7	2,7	231	88,5	
Última CV***									
Detectável	31	11,0	3	9,7	2	6,5	26	83,9	0,329
Indetectável	250	89,0	21	8,4	7	2,8	222	88,8	
TARV**** regular									
Sim	218	77,6	19	8,7	4	1,8	195	89,4	0,081
Não	63	22,4	5	7,9	5	7,9	53	84,1	

Legenda: Estado Civil*: 1= Sem companheiro (a) e 2= Com companheiro (a); SM**= salário mínimo; CV***: carga viral; TARV****: terapia antirretroviral. Teste estatístico: Qui-quadrado. (p-valor<0,05).

Referente à comparação da reversão dos dois testes (PT e QuantiFERON®), verificou-se no 2º teste uma reversão de 3,2% dos indivíduos com resultado positivo no primeiro teste. As reversões foram expressivas na faixa etária de 30 a 39 anos (6,7%), menos de 9 anos de estudo (4,9%), com companheiro (4,3%), renda menor que 1 salário mínimo (8,3%), sem relato de contato com caso de TB ativa (3,4%), uma dose de BCG (3,9%), última contagem de linfócitos T CD4 inferior a 300cél/mm³ (10,0%), uma carga viral detectável (6,5%) e uso irregular de terapia antirretroviral (7,9%). Na análise estatística não houve relação significativa, considerando as variáveis estudadas. Destaca-se a inexistência de reversão em indivíduos vacinados com duas doses de vacina BCG e em contato de tuberculose ativa (Tabela 11).

Com relação à concordância entre o primeiro e o segundo teste QuantiFERON® (Tabela 12), observou-se que dos 13 pacientes positivos (100,0%), na primeira testagem, seis continuaram positivos na retestagem (46,2%), e sete casos reverteram o QuantiFERON® (53,8%).

Tabela 12: Concordância entre os resultados dos dois testes QuantiFERON® nas pessoas vivendo com HIV/aids. Distrito Federal, 2012 a 2018.

Resultado QuantiFERON®	1º	Resultado 2º QuantiFERON®				Total	
		Positivo		Negativo		n	%
		n	%	n	%	n	%
Positivo		6	46,2	7	53,8	13	100,0
Negativo		18	6,8	246	93,2	264	100,0
Total		24	8,6	254	91,4	278	100,0

Nota: Excluídos três pacientes com resultado Indeterminado no 2º teste QuantiFERON®.

Kappa = 0,291 (p-valor<0,001).

Dezoito pessoas (6,8%) da amostra mostraram conversão em seu resultado de exame, isto é, eram negativos e tornaram-se positivos para a infecção latente da tuberculosa (kappa = 0,291, p-valor<0,001), totalizando 24 resultados positivos do QuantiFERON® (Tabela 12).

Na Tabela 13, são mostradas a concordância dos resultados do segundo teste da PT e segundo QuantiFERON® na PVHA.

Na análise da concordância entre os testes PT e QuantiFERON® realizados na segunda testagem (Tabela 13), observaram-se seis pessoas com PT e QuantiFERON® positivos (25,0%), 18 pacientes (75,0%) apenas com o teste QuantiFERON® positivo, ou seja, um total de positivos de 11,8%.

Tabela 13: Concordância dos resultados do segundo teste Tuberculínico e segundo QuantiFERON® nas pessoas vivendo com HIV/aids, Distrito Federal, 2015 a 2018.

Resultado QuantiFERON®	2°	Resultado 2ª Prova Tuberculínica				Total	
		Positivo		Negativo		N	%
		n	%	n	%		
Positivo		6	25,0	18	75,0	24	100,0
Negativo		9	3,5	245	96,5	254	100,0
Total		15	5,4	263	94,6	278	100,0

Nota: Excluídos três pessoas com resultado indeterminado no QuantiFERON®. Kappa = 0,258 (p-valor = 0,001)

Dos 278 pacientes considerados neste caso (Tabela 13), a positividade dos resultados do segundo teste, se manteve em 11,8%. Nove pacientes tiveram a 2ª PT positiva, e o 2º QuantiFERON® negativo (3,5%). As comparações foram significativas ($Kappa=0,258$; p-valor = 0,001).

A análise da Tabela 14, mostra abaixo a concordância entre os dois resultados das duas Provas Tuberculínicas na PVHA.

Ao se analisar a concordância entre a 1ª e 2ª Prova Tuberculínica (Tabela 14), dos 11 pacientes com resultados positivos na 1ª testagem (100,0%), seis pessoas se mantiveram positivas (54,5%), e cinco casos (45,5%) reverteram o resultado do exame.

Tabela 14: Concordância entre os dois resultados das duas Provas Tuberculínicas nas pessoas vivendo com HIV/aids, Distrito Federal, 2012 a 2018.

Resultado Tuberculínica	1ª	Prova	Resultado 2ª Prova Tuberculínica				Total	
			Positivo		Negativo		n	%
			n	%	n	%		
Positivo			6	54,5	5	45,5	11	100,0
Negativo			9	3,2	261	96,8	270	100,0
Total			15	5,2	266	94,8	281	100,0

Nota: Kappa = 0,437 (p-valor<0,001)

Da totalidade dos casos, 3,9% responderam positivamente à PT (Tabela 14), e considerando os dois resultados em ambos testes, em 15 pessoas foram positivas na PT (5,3%). Além disso, nove pacientes 3,2% da amostra converteram positivamente à PT. Houve diferença estatística nessa comparação ($kappa = 0,437$, p-valor<0,001).

A Tabela 15, a seguir, mostra os fatores de risco associados a positividade da PT e QuantiFERON® nas PVHA no Distrito Federal.

Considerando os fatores de risco associados à positividade dos testes PT e QuantiFERON® (Tabela 15), observou-se que os principais fatores de risco para a

positividade da PT foram: ser homem, ter menos de 9 anos de estudo, sem companheiro e renda, entretanto, sem significado estatístico.

A faixa etária entre 40 a 49 anos aumentou o risco de positividade do teste em 1,45 vezes (IC95%: 0,29-7,46), e a não utilização de substâncias como o álcool em 1,29 vezes (IC95%: 0,46-3,71).

A vacinação com uma dose de BCG aumentou o risco de positividade da PT em 1,6 vezes (IC95%: 0,35-7,58), e com duas doses, incrementou em 3,1 vezes este risco (IC95%: 0,44-25,62).

Tabela 15: Fatores de risco associados a positividade da Prova Tuberculínica e QuantiFERON®, por pessoa vivendo com HIV/aids. Distrito Federal, 2012 a 2018.

Variáveis	Prova Tuberculínica			QuantiFERON®		
	% Positivo	RP*	IC95%	% Positivo	RP*	IC95%
Total	5,3	-	-	8,6	-	-
Sexo						
Masculino	5,6	1,00	-	10,4	1,00	-
Feminino	4,7	0,82	0,25-2,64	4,7	0,45	0,14 - 1,27
Faixa etária						
18 a 29 anos	4,9	1,00	-	12,2	1,00	-
30 a 39 anos	4,5	0,92	0,16-5,22	5,7	0,47	0,12 - 1,59
40 a 49 anos	7,1	1,45	0,29-7,46	10,3	0,85	0,26 - 2,59
≥ 50 anos	3,8	0,79	0,10-5,79	7,7	0,63	0,15 - 2,39
Anos de estudo						
< 9 anos	9,8	1,00	-	6,3	1,00	-
≥ 9 anos	3,5	0,36	0,12-0,96	9,6	1,54	0,57 - 4,42
Estado civil**						
1	6,2	1,00	-	8,3	1,00	-
2	4,9	0,79	0,27-2,26	8,8	1,05	0,44 - 2,57
Renda (SM)***						
Nenhuma	19,0	1,00	-	9,5	1,00	-
< 1 SM	4,2	0,22	0,03-1,10	8,5	0,89	0,15 - 5,25
1 a 5 SM	5,2	0,27	0,06-0,85	8,6	0,90	0,19 - 4,24
≥ 6 SM	1,7	0,09	0,01-0,71	8,6	0,91	0,16 - 5,01
Uso de álcool						
Sim	4,7	1,00	-	9,5	1,00	-
Não	6,1	1,29	0,46-3,71	7,7	0,81	0,34 - 1,86
Uso de cigarro						
Sim	5,9	1,00	-	5,9	1,00	-
Não	5,3	0,89	0,19-4,12	9,0	1,53	0,36 - 7,06
Vacina BCG						
0 dose	3,4	1,00	-	8,5	1,00	-
1 dose	5,4	1,60	0,35-7,58	8,0	0,94	0,33 - 2,68
2 doses	10,5	3,11	0,44-25,62	15,8	1,86	0,44 - 9,41
Contato com TB						
Sim	7,7	1,00	-	8,3	1,00	-
Não	5,2	0,68	0,08 - 5,45	8,6	1,04	0,13 - 8,43
Último CD4						
< 300 cél/mm ³	0,0	1,00	-	5,6	1,00	-
≥300 cél/mm ³	5,7	-	-	8,8	1,59	0,21-12,97
Última CV****						
Detectável	9,7	1,00	-	20,0	1,00	-
Indetectável	4,8	0,50	0,12 - 1,77	7,3	0,36	0,11 - 0,86
TARV reg*****						
Sim	5,5	1,00	-	7,4	1,00	-
Não	4,8	0,87	0,23 - 3,14	12,9	1,74	0,75 - 4,56

Legenda: RP (razão de prevalência)* = 1,00; SM**= salário mínimo; Estado Civil***: 1=Sem companheiro (a) e 2= Com companheiro (a); CV****: carga viral; TARV reg*****: terapia antirretroviral regular. Utilizado o modelo de regressão logística segundo variáveis demográficas e clínicas.

Quanto aos fatores de risco associados à positividade do teste QuantiFERON® (Tabela 15), ressalta-se que ser do sexo masculino, estar na faixa etária de 18 a 29 anos, com companheiro, o relato de uso regular bebidas alcoólicas e sem história de contato com caso de TB ativa, porém, sem apresentar diferença estatística. Observou-se que mais de nove anos de estudo incrementou o risco em 1,54 vezes (IC95%: 0,57 - 4,42), não ser tabagista em 1,53 vezes (IC95%: 0,36 - 7,06) e a contagem de linfócitos T CD4 maior de 300 células/mm³ em 1,59 vezes (IC95%: 0,21-12,97). A vacinação com duas doses da BCG aumentou em 1,86 vezes o risco da positividade do QuantiFERON® (IC95%:0,44-9,41) e o uso irregular de TARV em 1,74 vezes (IC95%:0,75-4,56). Abaixo na Tabela 16, se apresenta o risco anual de infecção tuberculosa nas PVHA no Distrito Federal.

Considerando os resultados dos testes PT e QuantiFERON®, estimou-se o risco anual de infecção por TB no grupo estudado, e verificou-se um risco de 1,6% em 2015, 2,0% em 2016, 1,8% em 2017 e 1,6% em 2018. A média do risco anual de infecção ficou em 1,8% (Tabela 16).

Tabela 16: Risco anual de infecção tuberculosa na população vivendo com HIV/aids. Distrito Federal, 2013 a 2018.

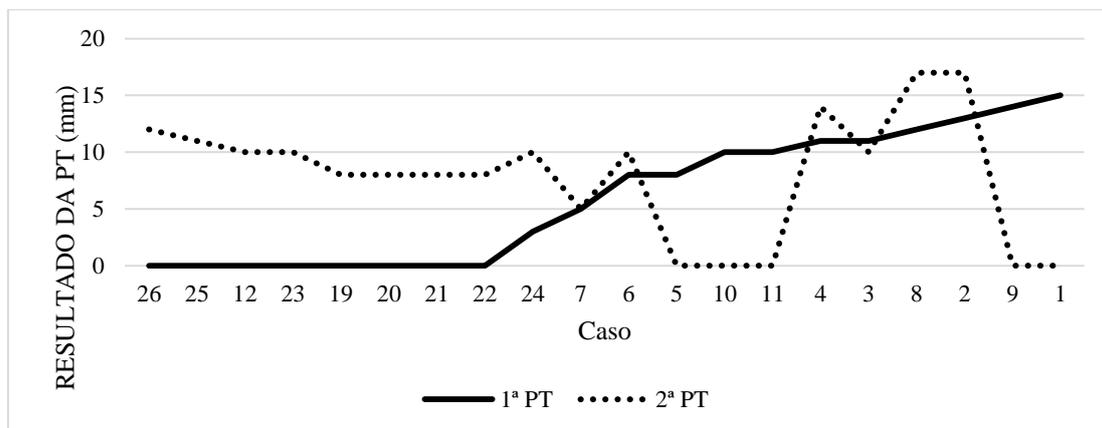
Ano	Meses	n*	Prevalência	Risco anual
2013	6	262	1,0000	
2014	12	261	1,0000	0,00000
2015	24	252	0,9655	0,00162
2016	36	243	0,9310	0,00209
2017	48	240	0,9160	0,00183
2018	60	237	0,9046	0,00167

Fonte: *Excluídos 18 indivíduos positivos do 1º estudo e um caso de adoecimento por TB em 2013.

A seguir, se verifica na Figura 7, os resultados da PT positiva na primeira e segunda testagem na PVHA.

Considerando os resultados quantitativos das duas testagens (Figura 7), 20 pessoas apresentaram as Provas Tuberculínicas positivas na primeira e/ou segunda testagem, sendo que 18 delas (90,0%) com PT ≥10mm.

Figura 7: Resultados da Prova Tuberculínica positiva na primeira e segunda testagem nas pessoas vivendo com HIV/aids, Distrito Federal, 2012 a 2018.

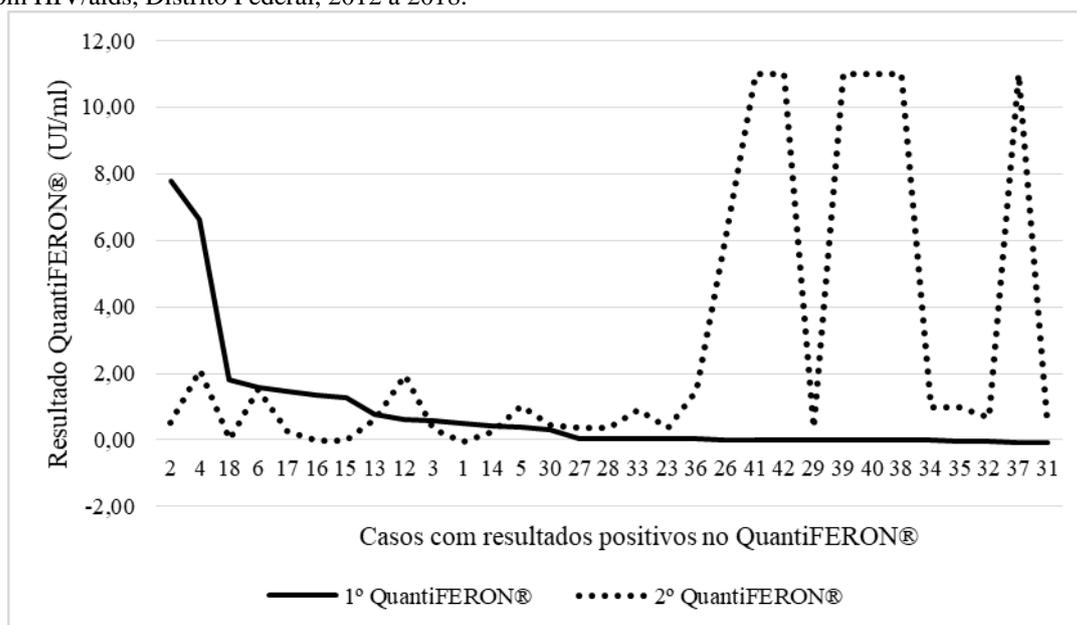


Onze indivíduos tiveram PT positiva na primeira testagem (Figura 7), e 15 na segunda testagem (sendo que destes, seis casos tiveram PT positiva na primeira testagem).

Apresenta-se na Figura 8 abaixo, as respostas positivas do QuantiFERON® na primeira e segunda testagem na PVHA.

Considerando os resultados dos dois testes do QuantiFERON® (Figura 8), 31 indivíduos apresentaram resultados positivos, sendo 13 na primeira e 24 na segunda testagem. No 2º teste com QuantiFERON®, 24 pessoas positivaram, sendo seis deles com resultado positivo na primeira testagem.

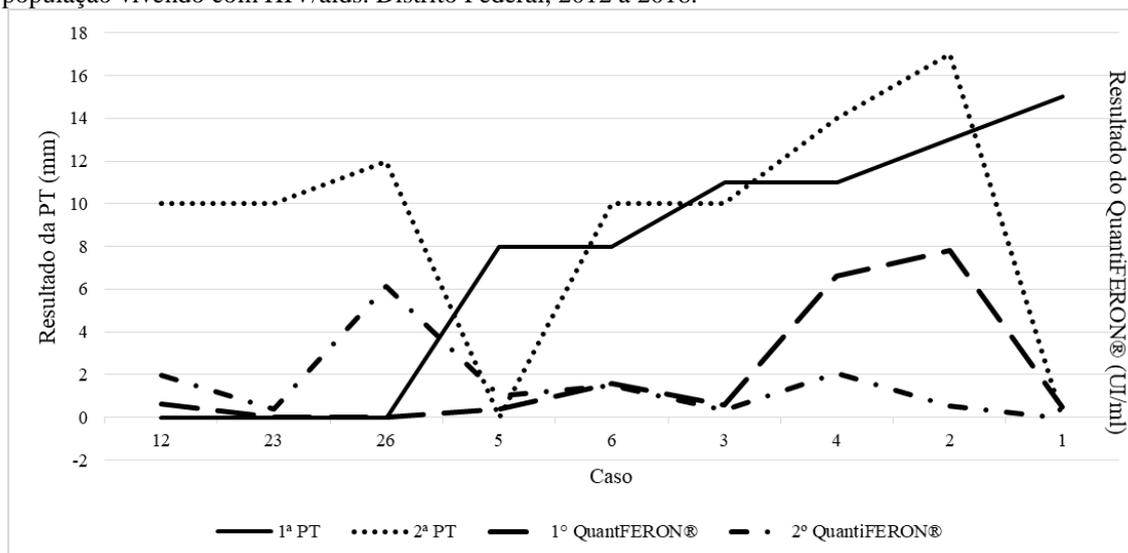
Figura 8. Respostas positivas do QuantiFERON® na primeira e segunda testagem nas pessoas vivendo com HIV/aids, Distrito Federal, 2012 a 2018.



Dos resultados obtidos como positivos no teste QuantiFERON®, cinco pessoas mostraram resultados próximos ao ponto de corte (de 0,5UI/ml) e sete pacientes com resultados de até 0,99 UI/ml e os demais casos acima de 1,0 UI/ml (Figura 8).

Considerando a Figura 9, abaixo, são mostrados os resultados positivos nos dois testes PT e QuantiFERON® (1ª e 2ª Testagem) na PVHA do Distrito Federal.

Figura 9. Resultados positivos nos dois testes Prova Tuberculínica e QuantiFERON® nas duas testagens na população vivendo com HIV/aids. Distrito Federal, 2012 a 2018.

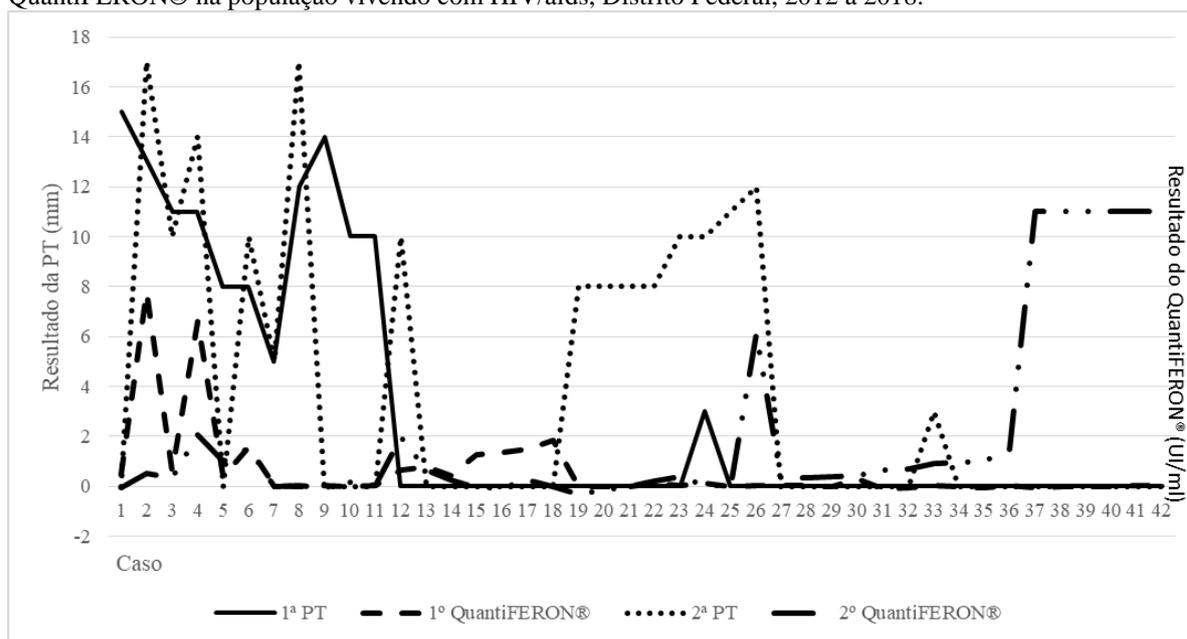


Os resultados da PT e QuantiFERON® foram concordantes em nove pacientes (3,2%), em pelo menos um dos momentos do estudo, e três pacientes apresentaram resultados concordantes e positivos nas duas testagens (Figura 9). Três pacientes sofreram reversão do resultado do QuantiFERON®, uma pessoa houve reversão na PT, e uma reversão de ambos os testes. Os demais casos sofreram conversão, sendo uma conversão no teste tuberculínico, e duas conversões da PT e do QuantiFERON®.

Na figura 10, apresentam-se os resultados positivos na primeira e segunda testagem com PT e QuantiFERON® na população vivendo com HIV/aids.

Considerando os 42 pacientes com resultados positivos (Figura 10), observou-se variabilidade nos resultados dos testes PT e QuantiFERON®. No que se refere à PT, dos 11 indivíduos com resultados positivos na primeira testagem, cinco (45% dos casos com resultados positivos na PT) apresentaram reversão na segunda testagem, com resultado 0mm (casos 1, 5, 9, 10 e 11).

Figura 10. Resultados positivos na primeira e segunda testagem com Prova Tuberculínica e QuantiFERON® na população vivendo com HIV/aids, Distrito Federal, 2012 a 2018.



Os resultados positivos na primeira testagem com o QuantiFERON® ocorreram em 13 indivíduos (casos 1 a 6, e 12 a 18), sendo que sete casos (53,8% dos casos com resultados positivos no QuantiFERON®) reverteram (casos 1, 3 e 14 a 18). Na segunda testagem, a conversão da PT ocorreu em nove indivíduos (21,4% do total de resultados positivos), e a conversão do QuantiFERON® ocorreu em 18 indivíduos (42,8% do total de resultados positivos), o dobro da conversão da PT (Figura 10).

A seguir, na Tabela 17, mostra os resultados na PT e QuantiFERON® por pessoa vivendo com HIV/aids. A tabela relaciona os resultados dos indivíduos que apresentaram resultado positivo da PT no primeiro, segundo ou ambos os testes (11 pessoas).

Tabela 17: Resultados positivos na Prova Tuberculínica e respectivos resultados no QuantiFERON® por pessoa vivendo com HIV/aids, Distrito Federal, 2012 a 2018.

CASOS* n=11	1ª PT (mm**)	2ª PT (mm**)	1º QuantiFERON® (UI/ml***)	2º QuantiFERON® (UI/ml***)
25	0	11	0,00	0,05
19	0	8	-0,01	-0,34
20	0	8	-0,01	-0,14
21	0	8	0,00	-0,02
22	0	8	0,13	0,22
24	3	10	0,11	0,04
7	5	5	0,01	-0,01
10	10	0	0,00	0,16
11	10	0	0,01	0,05
8	12	17	0,00	0,03
9	14	0	0,01	-0,05

Legenda: Casos*: Número do paciente no banco de dados; mm**: milímetro; (UI/ml)***: unidades internacionais/ml.

Considerando os casos com resultado positivo apenas da PT (11 casos), nove indivíduos realizaram o tratamento preventivo da ILTB com isoniazida, sendo dois casos tratados a partir do resultado do primeiro teste, e sete casos com tratamento após o resultado da segunda PT (Tabela 17). Todos os 11 casos apresentados tiveram resultado do QuantiFERON® negativo.

Análise da tabela 18 abaixo, mostra os resultados positivos em ambos testes PT e QuantiFERON®, no Distrito Federal.

Considerando os indivíduos que apresentaram resultados positivos apenas no QuantiFERON® (Tabela 18), 22 pessoas apresentaram resultados positivos em um ou em ambos os testes, e o QuantiFERON® foi positivo com resposta acima de 1,0UI/ml na 1ª testagem em quatro pessoas, que apresentaram reversão dos resultados na segunda testagem. Um caso com resultado borderline negativo (caso 14: 0,43UI/ml) também apresentou reversão.

Tabela 18: Resultados positivos no QuantiFERON® e respectivos resultados na Prova Tuberculínica por pessoa vivendo com HIV/aids, Distrito Federal, 2012 a 2018.

Casos* (n=22)	1º QuantiFERON® (UI/ml)**	2º QuantiFERON® (UI/ml)**	1º PT (mm)***	2º PT (mm)***
31	-0,09	0,63	0	0
37	-0,07	>10	0	0
32	-0,05	0,68	0	0
35	-0,04	0,99	0	0
34	-0,02	0,97	0	0
38	-0,01	>10	0	0
29	0,00	0,38	0	0
39	0,00	>10	0	0
40	0,00	>10	0	0
41	0,01	>10	0	0
42	0,01	>10	0	0
36	0,02	1,48	0	0
28	0,03	0,36	0	0
33	0,03	0,91	0	3
27	0,04	0,35	0	0
30	0,29	0,43	0	0
14	0,43	0,23	0	0
13	0,77	0,65	0	0
15	1,28	-0,04	0	0
16	1,36	-0,04	0	0
17	1,48	0,23	0	0
18	1,82	0,00	0	0

Legenda: Casos*: Número do paciente registrado no banco de dados; (UI/ml)**: unidades internacionais/ml; mm***: milímetro.

Além disso, ocorreram dezesseis conversões nos resultados do QuantiFERON®, sendo que seis indivíduos apresentaram resultados elevados (>10UI/ml). O resultado

médio obtido do QuantiFERON® na primeira testagem foi de 0,33UI/ml e na segunda, 3,37UI/ml. Para efeito do cálculo da média dos resultados do QuantiFERON®, o valor dos resultados >10UI/ml foi considerado 11UI/ml (Tabela 18).

Na tabela 19, estão apresentados os resultados concordantes positivos dos testes PT e QuantiFERON® da casuística.

Quanto aos pacientes que tiveram resultados concordantes entre os testes PT e QuantiFERON® (Tabela 19), nove indivíduos tiveram resultados positivos. Destes, três indivíduos mantiveram concordância nos resultados na primeira e na segunda testagem (casos 2, 4 e 6). Três casos tiveram reversão do seu resultado, sendo uma reversão da PT (caso 5), uma reversão de QuantiFERON® (caso 3) e uma reversão de ambos os testes (caso 1).

Tabela 19: Resultados positivos concordantes dos testes Prova Tuberculínica e QuantiFERON® por pessoa vivendo com HIV/aids, Distrito Federal, 2012 a 2018.

CASO* (n=9)	1ª PT (mm)**	2ª PT (mm)**	1º QuantiFERON® (UI/ml)***	2º QuantiFERON® (UI/ml)***
12	0	10	0,63	1,96
23	0	10	0,02	0,37
26	0	12	0,01	6,13
5	8	0	0,40	1,01
6	8	10	1,58	1,51
3	11	10	0,59	0,32
4	11	14	6,62	2,08
2	13	17	7,79	0,53
1	15	0	0,49	-0,05

Legenda: Caso*: Número do paciente no banco de dados; mm**: milímetro; (UI/ml)***: unidades internacionais/ml.

Numa pessoa, a concordância converteu a PT na segunda testagem (caso 12), e os dois casos restantes converteram os dois testes na segunda testagem (casos 23 e 26). O valor médio do QuantiFERON® dos pacientes que apresentaram resultados concordantes foi igual a 2,01UI/ml na primeira testagem, e 1,54UI no segundo exame (Tabela 19).

Portanto, observou-se sete reversões do QuantiFERON®, sendo três nos resultados do QuantiFERON® inferiores a 1,0UI/ml e quatro nos resultados superiores a 1,0UI/ml. Um paciente converteu a PT (10mm), e apresentou um incremento no título do QuantiFERON® mais de três vezes o seu valor, passando de 0,63UI/ml para 1,96UI/ml. Um outro paciente, reverteu os dois testes (PT: 15mm e QuantiFERON®: 0,49UI/ml). Houve uma reversão no resultado do QuantiFERON® (1º QuantiFERON®:0,59UI/ml; 2º QuantiFERON®: 0,32UI/ml) de um paciente com a manutenção da PT positiva (10 e 11mm na primeira e segunda prova, respectivamente), bem como, verificou-se uma

reversão da PT (8mm) com manutenção da positividade do QuantiFERON® (1° QuantiFERON®:0,40UI/ml; 2° QuantiFERON®:1,01UI/ml) em um outro caso.

O resumo dos resultados positivos nos testes PT e QuantiFERON®, contagem de CD4 e tratamento preventivo da tuberculose latente na PVHA, se encontra mostrado abaixo (Tabela 20). Dos 13 pacientes com QuantiFERON® positivo na primeira testagem, nove realizaram o tratamento preventivo da ILTB com isoniazida após resultados positivos (Tabela 20).

Considerando a casuística e a totalidade dos resultados positivos nos testes PT e QuantiFERON® (Tabela 20), 42 pacientes apresentaram 63 resultados positivos para os testes PT e QuantiFERON®, 9 destes com resultados concordantes entre os testes. Os indivíduos foram acompanhados por um período médio de 77,3 meses (66-89), ou 2.365,2 dias (2035-2736).

Tabela 20: Resultados positivos nos testes Prova Tuberculínica e QuantiFERON®, contagem de CD4 e tratamento preventivo da tuberculose latente nas pessoas vivendo com HIV/aids. Distrito Federal, 2012 a 2018.

Caso	1ª PT (mm*)	1º QuantiFERON® (UI/ml**)	2ª PT (mm)	2º QuantiFERON® (UI/ml)	CD4 (cél/mm³)	Tratamento ILTb***
1	15	0,49	0	-0,05	864	Sim
2	13	7,79	17	0,53	627	Sim
3	11	0,59	10	0,32	517	Sim
4	11	6,62	14	2,08	452	Sim
5	8	0,4	0	1,01	631	Sim
6	8	1,58	10	1,51	538	Sim
7	5	0,01	5	-0,01	462	Sim
8	12	0	17	0,03	692	Sim
9	14	0,01	0	-0,05	262	Sim
10	10	0	0	0,16	1443	Não
11	10	0,01	0	0,05	1015	Sim
12	0	0,63	10	1,96	701	Sim
13	0	0,77	0	0,65	1253	Não
14	0	0,43	0	0,23	806	Sim
15	0	1,28	0	-0,04	716	Sim
16	0	1,36	0	-0,04	669	Não
17	0	1,48	0	0,23	418	Não
18	0	1,82	0	0,00	290	Não
19	0	-0,01	8	-0,34	692	Sim
20	0	-0,01	8	-0,14	307	Sim
21	0	0,00	8	-0,02	418	Sim
22	0	0,13	8	0,22	571	Sim
23	0	0,02	10	0,37	615	Não
24	3	0,11	10	0,04	891	Sim
25	0	0,00	11	0,05	408	Sim
26	0	0,01	12	6,13	996	Não
27	0	0,04	0	0,35	336	Não
28	0	0,03	0	0,36	1110	Não
29	0	0,00	0	0,38	814	Não
30	0	0,29	0	0,43	892	Sim
31	0	-0,09	0	0,63	451	Sim
32	0	-0,05	0	0,68	100	Sim
33	0	0,03	3	0,91	691	Sim
34	0	-0,02	0	0,97	354	Não
35	0	-0,04	0	0,99	683	Sim
36	0	0,02	0	1,48	513	Não
37	0	-0,07	0	>10	506	Sim
38	0	-0,01	0	>10	698	Não
39	0	0,00	0	>10	489	Não
40	0	0,00	0	>10	1062	Sim
41	0	0,01	0	>10	482	Não
42	0	0,01	0	>10	532	Sim

Legenda: mm*: milímetros; UI/ml**: unidades internacionais/ml; ILTB***: infecção latente da tuberculose.

A média de contagem de linfócitos T CD4 encontrado nos indivíduos com resultados positivos foi de 642,1(100-1443), IQR: 356,3 (451,8-808,0). O percentual de tratamento preventivo realizado ficou em 64,3% (Tabela 18).

Considerando a Tabela 21, são apresentados os resultados da primeira testagem com QuantiFERON®, categorizados e analisados conforme o recorte de Uzorka et al (2018).

Na análise dos resultados quantitativos do teste QuantiFERON®, considerando o recorte de Uzorka et al. (2018), observou-se na primeira testagem que 92,9% dos participantes apresentaram resultados na categoria baixo negativo, sendo a maioria do sexo masculino (68,9%), na faixa etária de 40 a 49 anos (35,6%), com mais de 9 anos de estudo (70,9%), sem companheiro (65,5%), renda de 1 a 5 salários mínimos (55,1%), uso regular de bebidas alcoólicas (52,8%), bem como, a maioria recebeu uma dose da vacina BCG (71,2%). Ressalta-se que todos os indivíduos que relataram contato com caso de tuberculose ativa foram classificados como QuantiFERON® baixo negativo (Tabela 21).

Tabela 21: Pessoas vivendo com HIV/aids e os diferentes resultados da primeira testagem com QuantiFERON®, Distrito Federal, 2012 a 2018.

Variáveis	Total	QuantiFERON® (baixo negativo) (<0,15IU/ml)		QuantiFERON® (borderline negativo) (0,15-0,34 IU/ml)		QuantiFERON® (positivo) (≥0,35IU/ml)		P- valor*
		n	n	%	n	%	N	
Total	281	261	92,9	7	2,5	13	4,6	-
Sexo								
Masculino	195	180	92,3	4	2,1	11	5,6	0,363
Feminino	86	81	94,2	3	3,5	2	2,3	
Faixa etária								
18 a 29 anos	41	38	92,7	2	4,9	1	2,4	0,682
30 a 39 anos	89	80	89,9	2	2,2	7	7,9	
40 a 49 anos	99	93	93,9	2	2,0	4	4,1	
≥ 50 anos	52	50	96,2	1	1,9	1	1,9	
Anos de estudo								
< 9 anos	82	76	92,7	1	1,2	5	6,1	0,630
≥ 9 anos	199	185	93,0	6	3,0	8	4,0	
Estado civil**								
1	184	171	92,9	2	1,1	11	6,0	0,085
2	97	90	92,8	5	5,2	2	2,0	
Renda (SM)***								
Nenhuma	21	20	95,2	0	0,0	1	4,8	0,455
< 1 SM	48	41	85,4	2	4,2	5	10,4	
1 a 5 SM	154	144	93,5	4	2,6	6	3,9	
≥ 6 SM	58	56	96,6	1	1,7	1	1,7	
Uso de álcool								
Sim	149	138	92,6	4	2,7	7	4,7	1,000
Não	132	123	93,2	3	2,3	6	4,5	
Uso de cigarro								
Sim	34	33	97,1	0	0,0	1	2,9	0,873
Não	247	228	92,3	7	2,8	12	4,9	
Vacina BCG								
0 dose	59	56	94,9	2	3,4	1	1,7	0,722
1 dose	203	186	91,6	5	2,5	12	5,9	
2 doses	19	19	100,0	0	0,0	0	0,0	
Contato com TB								
Sim	13	13	100,0	0	0,0	0	0,0	1,000
Não	268	248	92,5	7	2,6	13	4,9	
Resultado PT mm****								
0-4 mm	270	256	94,8	7	2,6	7	2,6	
5-9mm	3	1	33,3	0	0,0	2	66,7	<0,001
≥10mm	8	4	50,0	0	0,0	4	50,0	
Último CD4								
< 300 cél/mm ³	20	18	90,0	1	5,0	1	5,0	0,568
≥300 cél/mm ³	261	243	93,1	6	2,3	12	4,6	
Última CV*****								
Detectável	31	26	83,9	1	3,2	4	12,9	0,065
Indetectável	250	235	94,0	6	2,4	9	3,6	
TARVreg*****								
Sim	218	207	95,0	4	1,8	7	3,2	0,052
Não	63	54	85,7	3	4,8	6	9,5	

Legenda: UI/ml*: unidades internacionais/ml; Estado Civil**: 1= Sem companheiro (a) e 2= Com companheiro (a); SM***= salário mínimo; mm****: milímetros; CV*****: carga viral; TARVreg*****: terapia antirretroviral regular. (p-valor<0,001).

Na categoria borderline negativo (Tabela 21) foram categorizados sete indivíduos (2,4% do total), sendo a maioria do sexo masculino (2,1%), na faixa etária de 18 a 29 anos (4,9%), mais de 9 anos de estudo (3,0%), com companheiro (5,2%), renda de 1 a 5 salários mínimos (2,6%), não fumantes (2,8%), vacinados com uma dose da vacina BCG (2,5%), sem relato de contato com caso de tuberculose ativa (2,6%) e PT entre 0-4mm (2,6%), além disso, a maioria apresentava contagem de linfócitos T CD4 acima de 300cél/mm³ (2,3%), carga viral indetectável (2,4%) e uso irregular de terapia antirretroviral (4,8%). Nenhuma variável testada mostrou-se significativa.

Na análise da categoria QuantiFERON® positivo ($\geq 0,35$ IU/ml) (Tabela 21), foram incluídos 13 indivíduos, (4,6%), a maior parte do sexo masculino (5,6%), faixa etária de 30 a 39 anos (7,9%), com menos de 9 anos de estudo (6,1%), sem companheiro (6,0%), renda menor que 1 salário mínimo (10,4%), não fumantes (4,9%), vacinados com uma dose da BCG (5,9%) e sem relato de contato com caso de tuberculose ativa (4,9%). Quando analisada a variável do resultado da PT em mm, sete indivíduos tiveram resultado entre 0 e 4mm (2,6%), dois indivíduos entre 5 e 9mm (66,7%) e quatro indivíduos tiveram PT ≥ 10 mm (50,0%). Cinco por cento dos indivíduos tinham contagem de linfócitos T CD4 < 300 cél/mm³, 12,9% com carga viral detectável e 9,5% em uso irregular de terapia antirretroviral. A associação entre o resultado da PT (5 a 9mm) e do QuantiFERON® $\geq 0,35$ IU/ml foi significativa (p-valor $< 0,001$). Nenhuma outra variável testada mostrou-se significativa.

A seguir na Tabela 22, apresenta-se a análise da segunda testagem com o QuantiFERON® considerando o recorte de Uzorka et al (2018).

Com relação à segunda testagem com o QuantiFERON® (Tabela 22), 246 indivíduos (87,5% do total de 281 indivíduos) mostraram QuantiFERON® baixo negativo, com redução de 5,3% em relação à primeira testagem. Na categoria QuantiFERON® baixo negativo, a maioria foi composta por homens (85,1%), na faixa etária ≥ 50 anos (92,3%), renda de 1 a 5 salários mínimos (89%), bem como negaram uso regular de bebida alcoólica (88,6%), fumantes (91,2%), não vacinados com a BCG (91,5%) e com relato de contato com caso de TB ativa (92,3%).

A maioria dos indivíduos apresentou a última contagem de linfócitos T CD4 < 300 cél/mm³ (90%), carga viral indetectável (88,8%) e uso regular de terapia antirretroviral (89,4%).

O resultado da PT de 0 a 4 mm foi verificado em 89,9% dos indivíduos nesta categoria, quatro indivíduos tiveram resultado entre 5 e 9mm e três indivíduos apresentaram PT \geq 10mm.

Tabela 22: Pessoas vivendo com HIV/aids e os diferentes resultados da segunda testagem com QuantiFERON®, Distrito Federal, 2012 a 2018.

Variáveis	Total	QuantiFERON® (baixo negativo) ($<0,15$ UI/ml*)		QuantiFERON® (borderline negativo) ($0,15-0,34$ UI/ml)		QuantiFERON® (positivo) ($\geq 0,35$ UI/ml)		p-valor
		n	n	%	n	%	n	
Total	281	246	87,5	11	3,9	24	8,5	-
Sexo								
Masculino	195	166	85,1	9	4,6	20	10,3	0,211
Feminino	86	80	93,0	2	2,3	4	4,7	
Faixa etária								
18 a 29 anos	41	33	80,5	3	7,3	5	12,2	0,410
30 a 39 anos	89	80	89,9	4	4,5	5	5,6	
40 a 49 anos	99	85	85,9	4	4,0	10	10,1	
≥ 50 anos	52	48	92,3	0	0,0	4	7,7	
Anos de estudo								
< 9 anos	82	72	87,8	5	6,1	5	6,1	0,354
≥ 9 anos	199	174	87,4	6	3,0	19	9,5	
Estado civil**								
1	184	161	87,5	7	3,8	16	8,7	1,000
2	97	85	87,6	4	4,1	8	8,2	
Renda (SM)***								
Nenhuma	21	17	81,0	2	9,5	2	9,5	0,656
< 1 SM	48	41	85,4	3	6,3	4	8,3	
1 a 5 SM	154	137	89,0	4	2,6	13	8,4	
≥ 6 SM	58	51	87,9	2	3,4	5	8,6	
Uso de álcool								
Sim	149	129	86,6	6	4,0	14	9,4	0,885
Não	132	117	88,6	5	3,8	10	7,6	
Uso de cigarro								
Sim	34	31	91,2	1	2,9	2	5,9	0,907
Não	247	215	87,0	10	4,0	22	8,9	
Vacina BCG								
0 dose	59	54	91,5	0	0,0	5	8,5	0,228
1 dose	203	176	86,7	11	5,4	16	7,9	
2 doses	19	16	84,2	0	0,0	3	15,8	
Contato com TB								
Sim	13	12	92,3	0	0,0	1	7,7	1,000
Não	268	234	87,3	11	4,1	23	8,6	
Resultado PTmm****								
0-4 mm	266	239	89,8	9	3,4	18	6,8	$<0,001$
5-9mm	5	4	80,0	1	20,0	0	0,0	
≥ 10 mm	10	3	30,0	1	10,0	6	60,0	
Último CD4								
< 300 cél/mm ³	20	18	90,0	1	5,0	1	5,0	0,738
≥ 300 cél/mm ³	261	228	87,4	10	3,8	23	8,8	
Última CV*****								
Detectável	31	24	77,4	1	3,2	6	19,4	0,068
Indetectável	250	222	88,8	10	4,0	18	7,2	
TARVreg*****								
Sim	218	195	89,4	7	3,2	16	7,3	0,177
Não	63	51	81,0	4	6,3	8	12,7	

Legenda: UI/ml*: unidades internacionais/ml; Estado Civil**: 1= Sem companheiro (a) e 2= Com companheiro (a); SM***= salário mínimo; mm****: milímetros; CV*****: carga viral; TARVreg*****: terapia antirretroviral regular. (p-valor<0,001).

Na categoria borderline (Tabela 22), foram incluídos 11 indivíduos (3,9% do total e incremento de 1,5% em relação ao primeiro teste), a maioria foi homem (4,6%), faixa etária de 18 a 29 anos (7,3%), menos de 9 anos de estudo (6,1%), com companheiro (4,1%), sem renda (9,5%), que declararam uso regular de bebida alcoólica (4,0%) e não fumantes (4,0%). Ressalta-se que todos eram vacinados com uma dose de BCG (5,4%), e sem contato com caso de tuberculose ativa (4,1%). O resultado borderline negativo foi mais expressivo em indivíduos com contagem de linfócitos T CD4 <300 células/mm³ (5,0%), carga viral indetectável (4,0%) e uso irregular de terapia antirretroviral (6,3%). O resultado encontrado na PT foi de 5 a 9mm em 20,0% dos indivíduos borderline negativo, e ≥10mm em 10,0% dos casos. Foi significativa a relação entre o resultado do QuantiFERON® borderline negativo e a positividade da PT (p-valor <0,001).

Um total de 24 indivíduos apresentou resultado do QuantiFERON® positivo (Tabela 22), ou seja, 8,5% dos casos, com acréscimo de 3,9% com uso do teste QuantiFERON® em relação à primeira testagem. Na categoria QuantiFERON® positivo, a maioria foi do sexo masculino (10,3%), na faixa etária de 18 a 29 anos (12,2%), com mais de 9 anos de estudo (9,5%), sem companheiro (8,7%), sem renda (9,5%), que declararam uso regular de bebida alcoólica (9,4%), não fumantes (8,9%), vacinados com duas doses de BCG (15,8%), que relataram contato com caso de TB ativa (8,6%), última contagem de linfócitos T CD4 ≥300 células/mm³ (8,8%), última carga viral detectável (19,4%) e uso irregular de TARV (12,7%). Houve associação significativa entre o resultado da PT (≥10mm) e o nível de QuantiFERON® (≥0,35UI/ml), com p-valor <0,001.

A Tabela 23 apresenta as características da PVHA da casuística que evoluíram para óbito, no período de acompanhamento. A taxa de mortalidade foi de 4,3%, num total de 13 óbitos. A maioria dos óbitos ocorreu no sexo masculino (92,3%), na faixa etária de 40 a 49 anos (53,8%), em pessoas com mais de nove anos de estudo (69,2%) e sem companheiro (84,6%).

Tabela 23: Características das pessoas vivendo com HIV/aids que evoluíram para óbito por outras causas, Distrito Federal, 2012 a 2018.

Variáveis	Óbitos por outra causa	
	n	%
Total	13	100,0
Sexo		
Masculino	12	92,3
Feminino	1	7,7
Faixa etária		
18 a 29 anos	1	7,7
30 a 39 anos	3	23,1
40 a 49 anos	7	53,8
≥ 50 anos	2	15,4
Anos de estudo		
< 9 anos	4	30,8
≥ 9 anos	9	69,2
Estado civil*		
1	11	84,6
2	2	15,4
Renda (SM)**		
Sem renda	0	0,0
<1 SM	5	38,5
1-5 SM	5	38,5
≥ 6 SM	3	23,1
Uso de álcool		
Sim	9	69,2
Não	4	30,8
Uso de cigarro		
Sim	4	30,8
Não	9	69,2
Vacina BCG		
Nenhuma dose	2	15,4
1 dose	10	76,9
2 doses	1	7,7
Contato TB		
Sim	0	0,0
Não	4	30,8
Sem informação	9	69,2
Último CD4		
<300cél/mm ³	2	15,4
≥300cél/mm ³	2	15,4
Sem informação	9	69,2
Última CV***		
Detectável	3	23,1
Indetectável	1	7,7
Sem informação	9	69,2
TARV regular		
Sim	8	61,5
Não	5	38,5

Legenda: Estado Civil*: 1= Sem companheiro (a) e 2= Com companheiro (a); SM**= Salário Mínimo; CV***: Carga Viral.

Adicionalmente, os óbitos foram mais frequentes nos indivíduos com renda de até cinco salários mínimos (77,0%), relataram o uso de álcool (69,2%), não fumavam (69,2%), eram vacinados com uma dose de BCG (76,9%) e nenhuma informação sobre contato com tuberculose (69,2%). A maior parte dos indivíduos fazia uso regular de antirretroviral (61,5%), de acordo com a dispensação registrada no SICLOM. Dentre os óbitos ocorridos, três ocorreram após a segunda coleta dos testes (1,0% dos 281 pacientes e 23% do total de óbitos). De acordo com as informações das declarações de óbito, nenhum dos indivíduos estudados foi a óbito por tuberculose (Tabela 23).

Dentre os indivíduos que participaram da segunda etapa do estudo, foram notificados dois casos de adoecimento por tuberculose, sendo um caso de tuberculose miliar, e, um caso de tuberculose pulmonar. No caso de TB miliar, tratou-se de uma paciente do sexo feminino, negra, menos de 9 anos de estudo, sem companheiro, renda mensal de 1 salário mínimo, vacinada com uma dose de BCG, sem história de contato com tuberculose, CD4 abaixo de 300cél/mm³, carga viral detectável e uso irregular de antirretroviral. Os resultados dos testes de triagem foram negativos na primeira e segunda testagem. O segundo caso de TB entre os casos analisados, apresentou a forma pulmonar, sexo masculino, pardo, mais de 9 anos de estudo, com companheiro, renda mensal entre 1 a 5 salários mínimos, vacinado com uma dose de BCG, com histórico de contato de tuberculose há mais de 5 anos, CD4 acima de 300cél/mm³, carga viral indetectável e uso regular de antirretroviral.

Em relação aos resultados dos testes de triagem para ILTB (PT e QuantiFERON®), os resultados foram negativos. Ao analisar o desfecho do tratamento de tuberculose dos dois casos, ambos tiveram encerramento do tratamento com alta por cura.

7 DISCUSSÃO

Os dados apontam que na população vivendo com HIV/aids do estudo, 69,4% das pessoas eram do sexo masculino, se encontrava na faixa etária de 30 a 49 anos, e média de idade de 40,7 anos. Dados do Boletim Epidemiológico de HIV/aids do Ministério da Saúde (2018), indicavam uma predominância do HIV/aids, também em homens e mesma faixa etária. Estudo realizado no Irã (KHAZRAIYAN et al., 2015) para avaliar a utilidade do QuantiFERON® no diagnóstico da ILTB em PVHA, em cenário de média incidência da TB, também mostrou que a maioria dos participantes era homens (56,2%), na idade média de 37,1 ±8,6 (79,2% entre 25 e 45 anos). Na Tailândia, (KHAWCHAROENPORN et al., 2017), numa análise sobre o uso do QuantiFERON® na prevenção da TB em PVHA, foi observado que a maioria foi de homens (53,0%), com idade de 40 anos em média (18 a 65 anos).

Outro estudo nos Estados Unidos da América (EUA), constatou que disparidades de gênero nos desfechos dos cuidados em HIV, são comuns, sendo que os negros e pessoas de origem latina são desproporcionalmente afetados pela epidemia e que essa disparidade é mais grave entre mulheres HIV, as quais enfrentam maior discriminação, em função da pobreza, baixa escolaridade e dificuldades de acesso a cuidados de qualidade, com consequente atendimento tardio e desfechos desfavoráveis à TB (AZIZ; SMITH, 2011). Enfim, na comparação dos achados do DF e outros autores, verificou-se diferença entre homens e mulheres em relação à escolaridade e renda, sendo ambas superiores para os homens, com significado estatístico ($p < 0,001$).

Nesta casuística, quanto à renda, mais da metade das PVHA ganhavam de um a cinco salários mínimos. Segundo o IBGE (2019), o rendimento domiciliar *per capita* do Brasil foi de R\$ 1,373,00 (hum mil, trezentos e setenta e três reais) em 2018, e no Distrito Federal, o valor encontrado nessa população, era em torno de R\$ 2.460,00 (dois mil, quatrocentos e sessenta reais), quase o dobro da renda média nacional. Entretanto, no grupo estudado, houve uma variação no valor da renda dos participantes, de um salário menor de R\$ 900,00 (novecentos reais) e no máximo de renda igual ou superior a R\$ 5.400,00 (quatro mil e quinhentos reais), ou seja, valores díspares.

Sobre a prevalência do uso regular de bebidas alcoólicas, essa variável foi elevada nesse grupo (53,0%), entretanto, não foi possível estabelecer associação entre o uso de álcool e a infecção tuberculosa ou o adoecimento. Entretanto, um estudo de revisão sistemática e metanálise (SIMOU et al., 2018), com objetivo de analisar a associação

entre o consumo de álcool e o risco de TB; verificou um aumento no risco de TB em indivíduos com alto consumo de álcool ou em qualquer nível de consumo, cerca de 1,90 vezes mais, em comparação com indivíduos de consumo baixo ou nenhum consumo de álcool (IC: 95%; 1,63-2,23). Também, outra metanálise (IMTIAZ et al., 2017), mostrou que o uso de álcool foi associado a um risco 35,0% superior de TB, quando comparado ao não uso de álcool (RR 1.35, IC: 95%; 1.09–1.68). Ressalta-se que neste estudo, a análise da variável “uso de álcool” foi significativa quando comparou o uso, entre homens e mulheres ($p < 0,001$).

Com relação ao tabagismo nesse estudo, a prevalência foi baixa (12,1%), sendo que a maioria dos fumantes foi do sexo masculino (79,4%), sem significado estatístico. O uso do cigarro, também, é considerado um fator de risco importante para o adoecimento de TB e segundo os autores, existe um incremento de aproximadamente duas vezes não só na tuberculose ativa, mas da infecção latente e mortalidade (LODDENKEMPER et al., 2016). Outro estudo, identificou o tabagismo como importante fator de risco para desenvolver TB, sendo o risco aumentado em quatro vezes (SHIMELES et al., 2019). Estima-se que 49,0% dos homens e 8,0% das mulheres sejam fumantes em países de baixa e média renda, além disso, 37,0% dos homens e 21,0% das mulheres em países de alta renda (SLAMA et al., 2007). Um modelo matemático, estimou que o tabagismo adicionaria cerca de 18 milhões de casos de TB até 2050, desafiando o alcance dos objetivos do milênio da OMS (LODDENKEMPER et al., 2016). Enfim, como país de média carga de TB, as mulheres do estudo fumam mais do que as de países de baixa carga da doença, embora, a baixa a prevalência nesta casuística, foi bastante superior às estimativas dos países ricos, e, convém destacar que o uso de cigarro isoladamente, implica em uma piora nas condições de vida e de saúde dessa população (VAN; PAI; YEW; LEUNG; ZUMLA; BATEMAN ED, et al., 2010; BATES; KHALAKDINA; PAI; CHANG; LESSA; SMITH, 2007).

Apesar da cobertura universal elevada da vacina BCG no país, nessa amostra, o percentual de vacinados foi de 79,0%. A cobertura vacinal por BCG no Brasil foi de 97,4%, entre 2013 e 2018 (BRASIL, 2019). Estudos realizados com profissionais de saúde imunocompetentes na Turquia (BABAYIGIT et al., 2014) utilizando a PT e o QuantiFERON® para detectar ILTB, mostrou resultados com variação no endurecimento da PT e uma positividade no QuantiFERON®, ambos relacionados ao uso da vacina BCG. Naquele estudo, o QuantiFERON® foi negativo em 17 pessoas, considerando o total de 32 com PT positiva ≥ 15 mm, e, positivo em 4/61 casos com resultados de PT entre 6 a

14mm, sendo que estes resultados foram atribuídos pelos autores à vacinação prévia com BCG (BABAYIGIT et al., 2014). Outro estudo na Tailândia, também com profissionais de saúde sem considerar o status sorológico do HIV (KHAWCHAROENPORN et al., 2016), sugeriu que o ponto de corte apropriado para a positividade da PT nos profissionais de saúde, deve ser observado em cada cenário, analisando a influência da vacinação BCG. Outra análise com indivíduos imunocomprometidos (AGARWAL et al., 2015; KURTI et al., 2015) não encontrou influência significativa da vacinação BCG e os resultados dos testes PT e QuantiFERON®, sugerindo que ambos os exames, podem ser utilizados no diagnóstico da tuberculose latente. Neste estudo, a vacinação com BCG foi fator de risco à positividade da PT (com uma e duas doses de BCG) e do QuantiFERON® (duas doses da vacina), porém este aspecto será discutido em detalhes adiante.

Quanto à contagem de linfócitos T CD4, a maioria dos participantes do estudo mostrou contagem de linfócitos T CD4 superior a 300cél/mm³. O trabalho realizado em Nápoles - Itália, comparando os resultados da PT, QuantiFERON® e T-Spot-TB em PVHA, sugeriram que os resultados positivos dos testes pareciam estar associados a contagens mais elevadas de linfócitos T CD4, bem como, os autores relacionaram os resultados indeterminados à baixas contagens destes linfócitos (PARRELLA et al., 2015). Além disso, resultados indetectáveis nos IGRA's foram considerados transitórios em pacientes com imunossupressão avançada naquele estudo (PARRELLA et al., 2015). Outra casuística realizada em Kampala, Uganda, avaliando o perfil polifuncional dos linfócitos T CD4 na coinfeção TB-HIV, assinalou que a contagem de linfócitos T CD4 em indivíduos HIV positivos com tuberculose pulmonar, foi mais elevada do que em outras infecções oportunistas, sugerindo que a progressão para doença ativa não se deve meramente à depleção dos linfócitos T CD4, mas também à sua disfunção (CANADAY et al., 2015). Outro achado importante desse estudo foi a semelhança nas frequências de citocinas observadas e no perfil de polifuncionalidade dos linfócitos T CD4 dos indivíduos HIV positivos com ILTB ou TB pulmonar; sugerindo ainda que a tuberculose latente é um estado latente de replicação persistente do bacilo, e não uma infecção "inativa", o que pode contribuir significativamente no aumento do risco de progressão para a TB pulmonar nessa população (CANADAY et al., 2015). Apesar de que nesta casuística, quase 93,0% dos participantes mostraram contagens elevadas de linfócitos T CD4, deve ser ressaltado que o elevado nível dessas células, não garante que o bacilo da TB se encontra em latência e, sim, continua a se replicar no organismo, como referido por Geldmacher et al. (2010); Diedrich e Flynn (2011) e Canaday et al. (2015).

Adicionalmente, dentre os casos analisados neste estudo, 7,1% mostraram T CD4 <300 cél/mm³. É amplamente aceito que o vírus HIV causa uma depleção das células CD4, o que parece contribuir na suscetibilidade dos indivíduos coinfectados ao adoecimento por TB (GELDMACHER et al., 2010; DIEDRICH; FLYNN, 2011; WONG, 2013). Entretanto, os mecanismos pelos quais a infecção pelo HIV aumenta a suscetibilidade ao adoecimento da TB, mesmo em indivíduos com contagem de linfócitos T CD4 preservada, não são completamente compreendidos (TORNHEIM; DOOLEY, 2017). Entretanto, esse aumento no risco de adoecimento é a base da recomendação da OMS para a provisão da terapia antirretroviral (TARV), associada à profilaxia com isoniazida para a PVHA, após descartada a doença ativa (TORNHEIM; DOOLEY, 2017). Neste caso, após a identificação da ILTB houve a oferta do tratamento preventivo para todos os indivíduos identificados com ILTB, após descartada a doença ativa.

Quanto à carga viral, a maioria dos participantes do estudo apresentava uma carga viral indetectável (89,0%). A replicação viral é um robusto fator de risco para infecções oportunistas na infecção pelo HIV (LAWN et al., 2005). Um estudo comparativo do desempenho da PT, QuantiFERON® e T-SPOT-TB (SESTER et al., 2014) no diagnóstico da infecção tuberculosa e risco de adoecimento em cinco diferentes grupos de indivíduos imunocomprometidos, inclusive PVHA, em 11 países europeus com seguimento por dois anos, mostrou que seis indivíduos com carga viral detectável (6/297) desenvolveram TB ativa, e nenhum paciente no grupo com supressão viral adoeceu (0/338), sendo a incidência de TB em pacientes com replicação viral significativamente superior em comparação com pacientes sem replicação viral (IC 95%: 2,7-66,3). Nesta casuística, houve dois adoecimentos por TB, sendo um caso em indivíduo com carga viral indetectável, que apresentou TB pulmonar; e um caso, com carga viral detectável, apresentação clínica de TB miliar, portanto, um quadro de doença disseminada e mais grave do que o indivíduo em supressão viral. Provavelmente, por ser a carga da TB no Brasil, bem maior do que a europeia, as pessoas vivem em condições sociais mais vulneráveis, isso pode ter influenciado no adoecimento por TB.

Um total de 20 indivíduos apresentou resultado positivo na PT nesta casuística, representando 41,3% (26 exames) do total de exames positivos, sendo 11 indivíduos apenas com a PT positiva (26,2% do total de indivíduos positivos), e nove indivíduos com PT e QuantiFERON® positivos (21,4% do total de indivíduos com resultados positivos). Considerando apenas os resultados da PT, a maioria era homens, na faixa etária de 40 a 49 anos, houve aumento expressivo da positividade entre indivíduos com renda entre 1 e

5 salários mínimos, uso regular de antirretroviral e carga viral indetectável. A positividade por conversão da PT na segunda testagem foi composta por nove indivíduos (3,2% do total de indivíduos testados e 45,0% do total de indivíduos do estudo (PT positiva). Análise realizada em Auckland, Nova Zelândia (GOW et al., 2017), com triagem de ILTB em PVHA, considerando o local de nascimento ou infecção pelo HIV em relação à incidência de TB (alta ou baixa), resultou em prevalência de 23,0% de ILTB dos pacientes testados, e 19,0% do total de pacientes com enduração média 14,5mm, considerando os indivíduos nascidos ou infectados pelo HIV, em cenários de alta incidência de TB; e nas áreas de baixa incidência de TB, a prevalência foi de 11,0% dos indivíduos testados e 4,0%, do total (17 casos foram testados com a PT, e apenas um paciente mostrou resultado positivo, com enduração de 9mm) (GOW et al., 2017). Um estudo realizado em Belo Horizonte utilizando a PT em transplantados renais, encontrou uma prevalência de ILTB de 18,5% (MACIEL et al., 2018); uma metanálise com uso da PT na população em geral e nas populações de maior risco de adoecimento por TB, encontrou uma prevalência de positividade da PT de 29,4%, e, de 21,2% a 37,7%, na PVHA (REZAI et al., 2017).

Uma revisão sistemática (OVERTON et al., 2018) comparou o desempenho dos IGRA's e da PT no diagnóstico da ILTB na PVHA, e assinalou uma positividade da PT de 11,0% a 62,0% em países de alta prevalência de TB (Índia, África do Sul e Uganda), e entre 2,0% e 26,0% nas áreas de baixa prevalência (Estados Unidos, França, Itália, Espanha, Chile, Alemanha e Suíça), na PVHA, sem evidência de doença ativa. Um estudo de corte transversal (KLAUTAU et al., 2018) comparando a acurácia da PT no diagnóstico da ILTB em 90 indivíduos com HIV, em áreas de baixo e alto risco de ILTB e contato prévio com caso índice de TB ativa, resultou nas áreas de alto risco para ILTB, uma positividade da PT de 69,5%. Neste estudo, a prevalência de positividade da PT na PVHA foi de 3,9%, semelhante aos resultados de cenários de baixa incidência, do estudo realizado em Auckland, Nova Zelândia (GOW et al., 2017). Portanto, a positividade da PT foi comparável à dos países de baixa incidência da doença, uma vez que o Distrito Federal, apesar de ser uma região de média incidência, tem grandes diferenças de carga da TB e do HIV, entre suas regiões administrativas, o que pode explicar os resultados encontrados.

Nesta casuística, não houve associação significativa entre a positividade da PT e variáveis sociodemográficas consideradas. Estudo realizado em Viena, Áustria (AICHELBURG et al., 2014), teve limitações para análise dos resultados da PT devido ao não retorno do teste para leitura (19,0% dos participantes); além disso, a positividade

no teste esteve relacionada a contagens mais elevadas de linfócitos T CD4. Na Tailândia (KHAWCHAROENPORN et al., 2014), o uso da PT na identificação da ILTB em PVHA, não identificou associação entre a positividade da PT e a contagem de linfócitos T CD4, provavelmente, pela baixa proporção de indivíduos com imunossupressão avançada. Uma revisão sistemática (OVERTON et al., 2018) sugeriu que todos os testes PT e IGRA's são influenciados pelo grau de depleção de linfócitos T CD4. Nos Estados Unidos (LUETKEMEYER et al., 2007), um estudo comparativo entre PT e QuantiFERON® em PVHA, teve 9,3% de positividade da PT, com enduração média de 9mm (IQR: 7-15mm), sendo a maioria entre indivíduos com contagem de $CD4 \geq 350 \text{ cé/mm}^3$, com associação significativa na comparação com indivíduos com $CD4 < 100 \text{ cé/mm}^3$ ($p=0.098$). Neste estudo, a maioria dos participantes com PT positiva apresentou contagem de linfócitos T CD4 $>300 \text{ cé/mm}^3$, possivelmente, não houve interferência da imunossupressão na reatividade da PT e a carga da TB no DF, muito baixa. A enduração média da PT na primeira testagem foi 10,6mm, variando de 5,0 a 15,0mm, e no segundo teste, cerca de 10,5mm e variação de 5,0 a 17,0mm.

A positividade do QuantiFERON® neste estudo, representou 58,7% dos resultados positivos, sendo 23 pessoas com apenas QuantiFERON® positivo (54,7% dos indivíduos com resultado positivo), e mais nove indivíduos com resultados concordantes positivos (de PT e QuantiFERON®), totalizando 76,1% de positividade com QuantiFERON®, sendo a prevalência de positividade apenas com este teste de mais do que o dobro da PT. De acordo com uma revisão sistemática (OVERTON et al., 2018), a positividade do QuantiFERON® em indivíduos HIV positivos sem evidência de TB ativa, foi de 20,0% a 68,0% nos estudos em países de alta incidência da doença (Índia, África do Sul e Uganda), e de 3,0% a 50,0% nos países de baixa prevalência (França, Estados Unidos, Itália, Espanha, Chile, Alemanha e Suíça). Estudo de corte transversal comparativo (KLAUTAU et al., 2018) da acurácia da PT e QuantiFERON® no diagnóstico da ILTB em PVHA, mostrou positividade de 98,5% do QuantiFERON®, e, segundo os autores, foi uma ferramenta diagnóstica mais eficaz para ILTB. Na Alemanha, contatos de TB, sem considerar o status sorológico, e triados com QuantiFERON®, tiveram positividade de 14,3% (DIEL et al., 2011) e cenário de baixa incidência de TB. Portanto, os resultados encontrados neste estudo com a positividade do QuantiFERON® foram semelhantes aos descritos em estudos realizados em cenários de baixa incidência da doença, porém superiores à positividade da PT, sendo que o QuantiFERON® foi também mais eficaz de diagnóstico da ILTB na PVHA.

Observando-se os resultados positivos concordantes entre PT e QuantiFERON®, nove pessoas (21,4% dos resultados positivos e 3,2% do total de indivíduos testados) tiveram resultados concordantes positivos. Desse total, três indivíduos (33,4% dos participantes) mantiveram seus resultados na primeira e segunda testagem. Ocorreram duas reversões de PT e duas reversões de QuantiFERON®, e uma conversão de PT na segunda testagem. Aspectos relacionados à conversão e reversão dos testes serão discutidos adiante. A endureção média da PT nos indivíduos com QuantiFERON® positivo foi de 7,3 mm na primeira testagem (variação de 8 a 15mm) e 9,2mm na segunda testagem (variação de 12 a 17mm). O QuantiFERON® médio dos indivíduos concordantes foi de 2,01UI/ml na primeira testagem e 1,54UI/ml na segunda testagem. Considerando os resultados do QuantiFERON® em relação à endureção da PT, a média de resultado dos indivíduos com $PT \geq 10\text{mm}$ foi 1,93UI/ml na primeira e 1,18UI/ml na segunda testagem. Estudo realizado na Tailândia (KHAWCHAROENPORN et al., 2014) em PVHA (n=150) utilizando a PT e QuantiFERON® na identificação da ILTB, obteve 36 indivíduos com resultados positivos, sendo oito concordantes entre os testes (24,0% de prevalência da ILTB e 5,3% do total de indivíduos testados com resultados concordantes), sendo a média da endureção da PT maior nos indivíduos concordantes que nos indivíduos com QuantiFERON® negativo, com significado estatístico (14mm vs. 9mm; $p < 0,001$); quanto aos resultados do QuantiFERON®, os resultados foram de 1,17UI/ml nos indivíduos concordantes e 0,82UI/ml nos indivíduos discordantes, porém sem significado estatístico. Estudo realizado na Áustria (AICHELBURG et al., 2014) utilizando os dois testes para avaliar a associação do tabagismo com os resultados em PVHA resultou em prevalência de 10,0% de positividade com resultados concordantes (n=24) e no total de indivíduos testados com resultados válidos (n=235), e total de 17,0% de prevalência de ILTB (n=40). Nesta casuística, os resultados se assemelharam aos obtidos no estudo realizado na Tailândia, com valores quantitativos superiores aos resultados concordantes da PT e QuantiFERON®. Quanto à prevalência da ILTB, os resultados deste estudo foram semelhantes aos dois estudos mencionados, embora quanto ao QuantiFERON®, não tenha sido possível estabelecer comparações quanto aos resultados quantitativos.

Dos indivíduos que apresentaram PT positiva na primeira testagem, cinco reverteram seu resultado no seguimento (1,8% do total da amostra, e 45,5% do total de indivíduos com PT positiva na primeira testagem), quatro deles com resultado $\geq 10\text{mm}$ e, um caso com resposta de 8mm; na segunda PT todos tiveram resultado zero mm. Nesse

estudo, o uso regular do antirretroviral, mostrou significado estatístico na comparação com os resultados da reversão e conversão da PT ($p=0,034$).

De acordo com Menzies (1999), as reversões ocorrem mais frequentemente em pessoas idosas, em torno de 8,0%/ano, ou em indivíduos com prova inicial entre 5mm e 14mm, ou, naqueles casos de fenômeno *booster*. Para o autor, a reversão da PT enfatiza que, uma vez que uma PT tenha resultado de 10mm ou mais de endureção, resultados de testes posteriores tornam-se não interpretáveis, ou seja, uma vez PT positiva, a repetição desse teste não tem aplicação prática (MENZIES, 1999). Também, existem limitações quanto à administração, leitura da PT e de variabilidade biológica que podem resultar em aumento ou decréscimo de menos de 6mm em 95,0% das pessoas testadas, além de incremento de 6mm ou mais que devem ser considerados reais fenômenos biológicos de *boosting* ou conversão (MENZIES, 1999). Em Uganda (JOHNSON et al., 2014), foi realizada uma coorte prospectiva para avaliar a reversão da PT em contatos de caso de TB após o tratamento da ILTB, e conhecer se a reversão da PT após o tratamento refletiria a eliminação bem-sucedida da infecção tuberculosa ou se houve variação não específica da sensibilidade tuberculínica ou declínio nas respostas celulares MTB específicas imunomediadas. O estudo resultou em 20,5% de reversão nos resultados da PT e segundo os autores, isso foi reflexo da diversidade de respostas imunológicas frente à infecção primária ocasionada pelo MTB (JOHNSON et al., 2014). Em São Paulo (LEVY et al., 2005), estudo com estudantes de enfermagem e medicina, sem considerar o status sorológico do HIV, na avaliação da reversão da PT, pós-revacinação com BCG, mostrou 24,0% de reversão nos resultados da PT.

O percentual de conversão da PT foi 3,2% ($n=9$). Todos os indivíduos que converteram tinham resultado zero mm na primeira testagem. Apenas a variável uso regular de TARV, foi significativa na comparação da conversão e reversão da PT, como discutido anteriormente ($p=0,034$). Estudo realizado no Irã (TALEBI-TAHER et al., 2017) avaliando a conversão da PT em PVHA, com 12 meses de seguimento, obteve 8,0% de conversão, e o único fator associado foi ser do sexo feminino (OR: 8.64; IC: 95%, 1.04–7.56, $p = 0.032$). Estudo realizado em Uganda (KIRENGA et al., 2013) para avaliar a incidência e fatores associados à conversão da PT em PVHA após início do tratamento antirretroviral resultou em 16,8% de conversão após seis meses do primeiro teste e início do tratamento antirretroviral, entretanto, não foi possível estabelecer associação com nenhuma das variáveis consideradas no estudo. Neste caso, foram atribuídas à reinfeção tuberculosa durante o seguimento, uma vez que o estudo foi desenvolvido em cenário de

alta incidência. Enquanto, a conversão da PT foi associada ao uso regular de antirretroviral, entretanto, sem associação com a contagem de CD4 ou quaisquer outras variáveis analisadas, similar aos estudos de Talebi-Taher et al. (2017) e Kirenga (2013).

Neste estudo, 91,0% dos indivíduos com PT positiva na primeira testagem realizou o tratamento da ILTB (n=11), sendo que cinco indivíduos reverteram, quatro realizaram o tratamento da ILTB com isoniazida, e seis mantiveram o resultado positivo. Dos indivíduos que converteram a segunda PT, sete (77,8%) realizaram o tratamento preventivo com isoniazida, e não foi avaliada a reversão pós-tratamento. Considerando que a incidência da TB no DF é uma das menores do país, pode-se considerar que a reversão da PT neste estudo seja decorrente de variabilidade biológica, conforme discutido nos estudos de Menzies (1999), e não da eliminação da infecção tuberculosa pelo tratamento da ILTB, como descrito no estudo de Johnson (2014). Sobretudo, a elevada contagem de linfócitos T CD4, a baixa carga viral, além do uso regular de antirretroviral e a carga da TB no DF, deve ter contribuído para essa baixa infecção anual de TB, na PVHA.

Considerando a reversão do QuantiFERON®, dos 13 indivíduos com resultado positivo na 1ª testagem, sete (53,8%, e 2,5% do total de indivíduos testados) reverteram seu resultado neste estudo.

Destaca-se que, os resultados do QuantiFERON® podem mudar de positivo para negativo ou vice-versa, sendo que a conversão tem o mesmo significado da interpretação da PT, ou seja, está ligado à aquisição recente da infecção TB, porém, não existem valores definidos para a conversão como na PT. Quanto à reversão (do positivo para o negativo), a interpretação ainda é incerta, porém pode refletir a eliminação espontânea da infecção recente (ABUBAKAR et al., 2013). Na Cidade do Cabo, África do Sul (ANDREWS et al., 2015), estudo realizado com adolescentes de 12 a 18 anos, indiferente do status sorológico do HIV, avaliou-se a dinâmica da conversão e reversão com o teste QuantiFERON®, em cenário de alta endemicidade da TB e risco anual de infecção TB elevado, e concluiu-se que as taxas de reversão do teste foram inferiores às reportadas em cenários de alta endemicidade, considerando o elevado risco de sucessivas exposições ao MTB (ANDREWS et al., 2015). Um estudo realizado em Houston, EUA (TAGMOUTI et al., 2014) com o QuantiFERON®, identificou-se como fator importante na variabilidade nos resultados, o volume de sangue nos tubos de coleta e o atraso na incubação das amostras. Adicionalmente, quanto mais fontes de variabilidade são introduzidas em condições de rotina (flebotomia, preparação das amostras e

procedimentos de testagem), maior foi a variabilidade dos resultados. Indivíduos testados com o QuantiFERON® mostraram uma faixa de variação no resultado quantitativo de $\pm 0,70$ UI/ml (IC 95%, 0,66-0,75) para indivíduos com respostas iniciais no intervalo de 0,25 – 0,80UI/ml (TAGMOUTI et al., 2014). Neste estudo, das reversões ocorridas, três tiveram a variação dentro da faixa descrita na revisão sistemática (0,70UI/ml), porém, quatro resultados apresentaram-se acima de 1,0UI/ml, e reverteram.

Considerando ainda as reversões do QuantiFERON®, no Rio de Janeiro (BASTOS et al., 2013), estudando pessoas não soropositivas para o HIV, submetidas a diferentes esquemas de tratamento da ILTB, mostraram variabilidade nos níveis de *interferon-gama*, seja nas conversões e ou reversões, e segundo os autores apesar de frequente, não houve uma relação direta com a aderência ou conclusão do tratamento da ILTB, sugerindo que a reversão pode não ser um bom marcador de cura da ILTB e nem da redução do risco de progressão para TB ativa, mas, pode refletir apenas um elevado grau de variação biológica, o que torna difícil a interpretação das conversões/reversões na prática clínica. Na Suécia (JONSSON et al., 2017), um estudo com resultados de 40.773 amostras colhidas entre 2009 a 2014, sugeriu uma faixa limítrofe para interpretação do exame, visando elevar a confiabilidade e validade do teste. Autores discutem que valores próximos ao ponto de corte, como sugerido pelo fabricante são mais propensos à reversão, e que o teste possui uma variabilidade esperada, daí a sugestão de testagens seriadas e o estabelecimento de limites de positividade e negatividade deste exame. Neste estudo, a reversão de resultados próximos ao ponto de corte sugerido pelo fabricante ocorreu em 42,0% (três indivíduos). Estudos realizados em profissionais de saúde, sem menção quanto ao status sorológico do HIV, com QuantiFERON® em testagens seriadas, os resultados juntos ao ponto de corte apresentaram altas taxas de conversão e reversão, e tais variações de resultado foram atribuídas a variações aleatórias do teste (METCALFE et al., 2013; NIENHAUS et al., 2013; RANGAKA et al., 2012), resultando em uma zona de incerteza denominada zona de transição ou zona cinza, variando entre 0,20-0,25 e 0,70-1,0IU/ml (SCHABLON et al., 2014; TAGMOUTI et al., 2014), que em alguns cenários levou à repetição dos testes. A questão a ser levantada é? Agregar uma variação nesse nível de corte estabelecida pelo fabricante, identificaria mais adequadamente o infectado pelo *Mycobacterium tuberculosis* na PVHA? Esse estudo mostrou que sim.

A conversão do QuantiFERON® ocorreu em 18 indivíduos (6,5% do total de indivíduos testados). Foi considerado como conversão o ponto de corte do fabricante.

Dentre estes indivíduos, oito (44,4%) realizaram o tratamento da ILTB, e não foi avaliada a reversão após o tratamento. Estudo recente de Nemes et al. (2017), mostrou que a conversão do QuantiFERON® de menos de 0,20IU/ml para mais de 0,70 IU/ml foi associada a maior incidência de doença TB, sendo esta a melhor definição de conversão sugerida pelos autores. Enfim, é possível que em nosso estudo algum caso possa ter revertido em função de questões técnicas, além disso, da primeira para a segunda testagem, em alguns casos, foram decorridos até cinco anos, o que pode ter influenciado nessa variação na taxa de detecção dos níveis de interferon-gama no DF.

Neste estudo foi baixa a prevalência de resultados indeterminados do QuantiFERON®, sendo de apenas quatro indivíduos, a saber: um caso na primeira testagem e três na segunda resultados indeterminados testagem. Cabe lembrar que o resultado é considerado indeterminado quando a leitura do controle negativo tiver resultado ≥ 8 UI/ml ou o controle positivo apresentar um resultado $< 0,5$ UI/ml (TALATI et al., 2009; PAI, 2014; BANAEI, 2016). Alguns autores sugerem que os resultados do QuantiFERON®, devem ser interpretados apenas como positivo ou negativo, e, que não possuem interpretação e/ou significado clínico, devendo o teste ser repetido em todos os casos. As justificativas para a observação de resultados indeterminados dos IGRA's podem ser clínicas ou analíticas (ALTET-GOMEZ et al., 2011; ZRINSKI et al., 2011). Neste caso, a pessoa com resultado indeterminado na primeira testagem no DF, teve resultado positivo na segunda testagem, e realizou tratamento preventivo com isoniazida por 6 meses. Dos indivíduos com resultado indeterminado na segunda testagem, um encontrava-se hospitalizado, com estado geral comprometido, sem uso de terapia antirretroviral e o CD4 < 100 cél/mm³ (71 cél/mm³), com óbito, seguido à coleta do teste, impossibilitando a coleta de segunda amostra. Outro caso, era uma pessoa com seqüela auditiva por meningite criptocócica e quadro geral comprometido, embora com contagem de CD4 335cél/mm³, que não compareceu para coletar segunda amostra. O terceiro indivíduo assintomático, em supressão viral, também não compareceu para coleta de segunda amostra de QuantiFERON®. É possível que, pelo menos em dois terços dos resultados indeterminados, desta casuística, em segunda testagem, as condições clínicas dos indivíduos influenciaram nos resultados dos QuantiFERON®.

Com relação à concordância entre os testes na primeira e segunda testagem foi baixa, tanto na análise entre as duas testagens com o QuantiFERON® (kappa=0,291; p-valor $<0,001$), como entre o QuantiFERON® e a PT (kappa=0,258; p-valor $<0,001$). A concordância entre as duas testagens com a PT foi a mais elevada (kappa=0,437; p-

valor < 0,001). Alguns autores assinalam que as razões para os resultados discordantes entre PT e QuantiFERON®, são essencialmente clínicas; outros relatam questões técnicas e operacionais (TAGMOUTI et al., 2014). Uma revisão sistemática (OVERTON et al., 2018) descreve a concordância entre os testes com kappa = 0,02 a 0,69 em países de baixa endemicidade e de 0,25 e 0,60 em áreas de alta carga de TB. Um dos achados deste estudo, foi o baixo nível de concordância entre a reatividade dos testes PT e QuantiFERON® num cenário de média endemicidade, com kappa = 0,25. Numa metanálise (AYUBI et al., 2016), o coeficiente kappa entre PT e QuantiFERON® foi 0,37 (IC: 95%; 0,28-0,46), sendo que este último foi um teste mais sensível no diagnóstico da ILTB em PVHA, e fatores como idade, prevalência de HIV e viés nos estudos foram considerados possivelmente associados à concordância entre os testes. Outros autores atribuem a discordância dos testes, a fatores como: coinfeção e ser do sexo masculino (CHKHARTISHVILI et al., 2013). Em Hong Kong (LEUNG et al., 2016), uma análise com 110 indivíduos HIV/aids, sem histórico de TB ativa ou ILTB, testados simultaneamente e anualmente com PT e QuantiFERON®, obteve resultados discordantes entre os testes, com elevadas taxas de reversão e baixa incidência de TB, entre os casos com resultados positivos, trazendo dúvidas quanto à utilidade dos testes atuais disponíveis para a triagem anual de indivíduos HIV positivos, em cenário de incidência intermediária de TB. Um estudo comparativo nos Estados Unidos (WEINFURTER et al., 2011) avaliando desempenho da PT e QuantiFERON® no diagnóstico da ILTB, resultou em discordância dos testes devido à associação da infecção HIV, e se associou significativamente a resultados indeterminados no QuantiFERON®; além disso, os autores consideraram que a baixa concordância entre os dois testes poderia indicar prevalência significativa de resultados falso-negativos em ambos os testes. Na análise de variabilidade intra-sujeito do QuantiFERON®, realizado em três diferentes laboratórios nos EUA (WHITWORTH et al., 2012), assinalou um resultado com variabilidade substancial intralaboratório e intra-sujeito nos resultados quantitativos do QuantiFERON® (11,0% de discordância), incluindo uma proporção da variabilidade relacionada a erros na digitação manual dos resultados. Portanto, não se pode descartar que a cobertura vacinal com a BCG e a prevalência de micobactérias não tuberculosas possam ter tido reflexo nos resultados da PT nessa amostra, com repercussão na discordância entre os testes. Além disso, como será discutido adiante, resultados do QuantiFERON® categoria borderline negativo, apresentam associação significativa com a PT, indicando infecção tuberculosa ainda que o ponto de corte recomendado pelo

fabricante do teste não identifique a ILTB. Nestes casos, interpretações diferenciadas com faixas limítrofes do teste poderiam aumentar a concordância entre os testes.

Considerando os fatores de risco associados à positividade dos testes na casuística, os principais fatores de risco associados à positividade da PT foram a faixa etária de 40 a 49 anos (RP= 1,45; IC95%: 0,29-7,46), não uso de álcool (RP=1,29; IC95%: 0,46-3,71) uma dose da BCG (RP=1,60; 0,35-7,58) e duas doses (RP=3,11; IC95%: 0,44-25,62). As demais variáveis não apresentaram associação de risco em relação à PT. Estudo na Tailândia (KHAWCHAROENPORN et al., 2015), dentre os fatores de risco para a positividade da PT ser fumante de longa data (aOR:5,74; IC: 95%, 1,88-17,53; p=0,002). Na Cidade do Cabo (ONI et al., 2012) o fator de risco associado à PT positiva, foi o contato prévio com TB ativa. Os resultados de uma metanálise (FARHAT et al., 2006) sugerem que o impacto da vacina BCG nos resultados da PT depende da idade de vacinação (sendo mínimo quando recebida nas primeiras semanas de vida, e virtualmente nulo após 10 anos; embora, a vacina BCG após um ano de idade produz respostas mais persistentes e maiores), e intervalo entre a vacinação e realização do teste, mas não depende do tipo de tuberculina utilizada. Neste estudo, a vacinação com BCG foi fator de risco para PT positiva, tanto uma quanto duas doses. Considerando que a maioria dos estudos refere que a influência da vacina BCG sobre a PT depende do número de doses e intervalo entre a vacinação e o teste, parece que esse efeito *booster* se mostra muito fortemente, frente a infecção recente pelo *Mycobacterium tuberculosis*, e nesse grupo com elevado nível de CD4.

Os fatores de risco associados ao QuantiFERON® positivo foram ter ≥ 9 anos de estudo (RP=1,54; IC95%:0,57-4,42), não fumar (RP=1,53; IC95%:0,36-7,06), duas doses de BCG (RP=1,86; IC95%: 0,44-9,41), $CD4 \geq 300 \text{cél/mm}^3$ (RP=1,59; IC95%: 0,21-12,97) e o uso irregular da TARV (RP=1,74; IC95%: 0,75-4,56). Na França (BOURGARIT et al., 2015) estudo com indivíduos HIV positivos, foi considerado como fatores de risco associados ao QuantiFERON® positivo a exposição prévia à TB ativa, e nascer ou morar em país de alta incidência (que elevou em 2,49 vezes o risco de QuantiFERON® positivo na análise multivariada). Nos Estados Unidos, indivíduos considerados de alto risco para ILTB e adoecimento por TB, foram estrangeiros, pessoas em situação de rua, PVHA e dependentes químicos; apresentou como fator de risco para o QuantiFERON® positivo, ser homem (aOR= 1,61; IC 95%: 1,17-2,21), idade ≥ 50 anos (aOR= 3,17; IC95%:1,98-5,06) e escolaridade inferior ao nível médio (aOR: 1,50; IC95%:1,08-2,07) (WEINFURTER et al., 2011). Na Tailândia (KHAWCHAROENPORN et al., 2015),

estudo com PVHA, os fatores de risco para a positividade do QuantiFERON® foram idade superior a 52 anos (aOR:5,56; IC95%:1,37-22,55; p=0,02) e o sexo feminino (aOR: 4,40; IC95%:1,08-17,93; p=0,04). Neste estudo, o achado importante para a positividade do QuantiFERON® foi a vacinação com duas doses de BCG, uma vez que se preconiza que o QuantiFERON® não sofre influência da vacina BCG, sendo mais específico que a PT, e esta característica constitui uma das vantagens do teste. Entretanto, a carga da TB naqueles países difere, bem como as condições sociais e de renda, provavelmente isso influenciou nesse resultado do DF.

Enfim, os diversos estudos apontam diferentes fatores de risco para a ILTB, como o descrito na Nova Zelândia (GOW et al., 2017), além da infecção pelo HIV, o tabagismo, viagem para país de alta incidência de TB, diabetes, uso de drogas injetáveis, contato com caso de TB ativa e ser profissional de saúde. Também, a revisão realizada por Winter et al. (2018), apontou pessoas nascidas ou residentes em locais de alta incidência de TB, contatos de caso de TB ativa e contagens mais elevadas de CD4. Revisão sistemática realizada na Etiópia (TESFAYE et al., 2018) encontrou a coinfeção TB/HIV, a baixa carga de linfócitos T CD4 (<200cél/mm³), e o estágio avançado da infecção pelo HIV (3 e 4 pela classificação No Reino Unido (POLLOCK et al., 2012), as estratégias de triagem para aprimorar o diagnóstico da ILTB na PVHA estabeleceu como fatores de risco, o fato de nascer ou morar em área endêmica de TB, uso de bebidas alcoólicas e cigarro, ser profissional de saúde, uso de drogas ilícitas, estar em situação de rua ou privação de liberdade. Em Singapura (YAP et al., 2018), os fatores de risco associados à ILTB utilizando o QuantiFERON® resultou em maior prevalência entre nascidos nos países de alta incidência de TB (China, Índia e outros países do sudeste asiático), e idades mais elevadas (70-79 anos). Enfim, é um fato que a maior parte dos fatores aqui citados, também, se mostram semelhantes aos fatores de riscos observado no DF, exceto, a baixa carga de CD4, ser profissional de saúde e o avançado estágio da infecção HIV, como observado na Etiópia.

Neste estudo, a estimativa de risco anual de infecção tuberculosa foi de 1,8%, com o uso da PT e QuantiFERON®. Do total de 42 pacientes com ILTB, 64,3% (27 pessoas) foram submetidos ao tratamento da ILTB. Estudo realizado na China rural (GAO et al., 2016) estimou um risco anual de infecção em 1,5% para a população em geral, baseado em resultados do QuantiFERON® após conversão. No Japão (HAMAGUCHI; NISHIURA, 2019), essa estimativa é de 0,08% na população em geral, e 0,13% em profissionais de saúde. No Brasil, todos os indivíduos com infecção pelo HIV devem ser

triados para a infecção tuberculosa no momento do diagnóstico do HIV (BRASIL, 2019), e a PVHA com tuberculose latente tem um risco anual de adoecimento de TB na faixa de 5,0 a 10,0% (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2000). A triagem pode ser feita pela PT ou QuantiFERON®, entretanto, nenhum dos testes é considerado padrão ouro para o diagnóstico da ILTB (OVERTON, 2018; BORKOWSKA et al., 2017). Por dependerem da função das células T, é possível que os IGRA's funcionem diferentemente em indivíduos imunocomprometidos (OVERTON, 2018). Neste estudo, não houve adoecimento por TB entre os indivíduos com testes positivos, tenham eles realizado ou não o tratamento preventivo com isoniazida.

Considerando a relação entre a reversão dos testes e o tratamento da infecção latente, observou-se que o tratamento preventivo ficou em 72,2% entre os 18 indivíduos que tiveram o primeiro resultado positivo (13 indivíduos tratados). Dentre os tratados, 61,5% (8 indivíduos) mantiveram um ou ambos os resultados positivos, e 38,5% (5 indivíduos) apresentaram reversão do resultado positivo, sendo quatro reversões de QuantiFERON® e um indivíduo reverteu ambos os testes. Dentre os indivíduos não tratados, o percentual de reversão foi de 80,0% (4 indivíduos), e um indivíduo manteve o resultado positivo. Recente revisão sistemática (ZHANG et al., 2018) sugeriu que a reversão do QuantiFERON® foi frequentemente observada, com ou sem tratamento preventivo, e ainda mais frequente entre indivíduos com terapia preventiva mais longa (nove meses versus outros esquemas de tratamento). Estudos realizados na Ásia em comparação aos realizados na Europa e América, entre indivíduos com condições imunossupressoras e à população em geral, concluiu que a testagem seriada com o QuantiFERON® poderia ser inapropriada para a avaliação da eficácia do tratamento preventivo. Neste estudo, a reversão entre tratados e não tratados foi bastante semelhante, não permitindo estabelecer associação significativa entre a resposta dos testes e o tratamento preventivo. Do total de indivíduos com resultados positivos (n=42), 27 realizaram o tratamento da ILTB, isto é, a prevalência de tratamento preventivo foi de 64,3%, e o esquema utilizado foi a isoniazida por 6 meses.

A decisão sobre o tratamento da ILTB deve considerar as limitações dos testes diagnósticos disponíveis, o risco de adoecimento, os potenciais efeitos adversos e a aderência ao tratamento (TANG; JOHNSTON, 2017), sendo esperado que a eficácia dos regimes de tratamento da ILTB seja algo em torno de 60,0 a 90,0% em condições experimentais (MATTEELLI et al., 2017). Estudo realizado na Macedônia (ILIEVSKA-POPOSKA et al., 2018), utilizando a PT e o QuantiFERON® no diagnóstico da ILTB em

indivíduos que foram testados no ano de 2016, independente do status sorológico do HIV, teve 75,34% de tratamento da ILTB na população estudada, sem associação com as variáveis consideradas, e não houve registro de efeitos adversos graves. Estudo realizado na Austrália (DENHOLM et al., 2014), registrou que 56,0% dos indivíduos relataram pelo menos um efeito adverso durante o tratamento da ILTB, e idade avançada foi significativamente associada ao risco de efeitos adversos (OR: 1,05; IC: 95%, 1,02-1,08), sendo a completitude do tratamento de 85,0%. Uma metanálise (AYELE et al., 2015) considerando o tratamento da ILTB em PVHA apresentou em seus resultados redução de 35,0% no risco de adoecimento por TB (RR: 0,65; IC: 95%, 0,51-0,84), sugerindo um efeito protetivo do tratamento preventivo com isoniazida na PVHA. Nesta casuística, todos os indivíduos foram encaminhados para avaliação e tratamento da ILTB, assim sendo, os 15 indivíduos (35,7%) não tratados referem-se a não aderência e/ou não completitude do tratamento, indicando que outras intervenções devem ser buscadas no sentido de ampliar a adesão ao tratamento da ILTB.

Em concordância com os estudos de Uzorka et al (2017; 2018), foi realizado um recorte nesta casuística, considerando os resultados quantitativos do QuantiFERON® em valores considerados como baixo negativo (<0,15UI/ml), borderline negativo (0,15-0,34UI/ml) e positivo (\geq 0,35UI/ml), tanto na primeira quanto na segunda testagem. A bibliografia, ressalta ainda, que uma proporção de resultados logo abaixo do ponto de corte, poderia refletir uma resposta, ainda que fraca, ao MTB (NEMES et al., 2017). Os resultados encontrados evidenciaram que, especificamente na segunda testagem e em concordância com os estudos mencionados, a relação entre o resultado da PT e o resultado do QuantiFERON® foi estatisticamente significativa, sendo que os indivíduos com resultados borderline negativos e resultados positivos apresentam uma positividade para infecção pelo MTB, ainda que no grupo borderline negativo os resultados do QuantiFERON® não identifiquem esta infecção. Estudo retrospectivo, utilizando resultados de QuantiFERON® obtidos entre janeiro de 2010 e setembro de 2016, na Holanda (UZORKA et al., 2017) teve como resultados que, à medida que aumentavam os resultados do QuantiFERON®, aumentava gradualmente a proporção de imigrantes ou outros grupos de maior risco de infecção tuberculosa, como viajantes para países endêmicos para TB, contatos de caso de TB ativa e indivíduos com PT positiva, embasando o pressuposto que resultados QuantiFERON® borderline resultavam de respostas específicas ao MTB, e não variabilidade aleatória do teste. Esses achados são

consistentes com os resultados deste estudo, indicando que resultados borderline negativos devem ser interpretados com cautela e podem indicar infecção tuberculosa.

Na coorte, dois indivíduos apresentaram tuberculose ativa, sendo um caso de tuberculose miliar e um caso de tuberculose pulmonar. Ambos apresentaram testes de triagem negativos nas duas testagens. Uma revisão sistemática (RANGAKA et al., 2012) teve como principal “conclusão” que os testes disponíveis para diagnóstico da ILTB não possuem alto valor prognóstico, considerando os IGRA’s e a PT. Outra revisão sistemática (DIEL et al., 2012) teve como resultados que o valor preditivo positivo (VPP) agrupado para os estudos utilizando IGRA’s foi de 2,7% (IC95%, 2,3% -3,2%) em comparação com 1,5% (95% CI, 1,2% -1,7%) para a PT ($p < 0,0001$), elevando-se para 6,8% (IC 95%, 5,6% -8,3%) e 2,4% (IC 95%, 1,9% -2,9%) para os IGRA’s e a PT, respectivamente, quando considerados apenas grupos de alto risco ($p < 0,0001$). O valor preditivo negativo (VPN) agregado para ambos os testes foi elevado, e significativamente maior para IGRA’s ($p < 0,01$). Neste estudo, portanto (DIEL et al., 2012), o VPP e o VPN para progressão para TB ativa foram superiores nos IGRA’s em comparação com a PT, em especial em pessoas de alto risco de adoecimento. Num estudo realizado em Barcelona (ALTET et al., 2015), na Espanha, com contatos de casos de tuberculose diagnosticados entre 2007 e 2009, com o objetivo de comparar o valor preditivo do QuantiFERON® e da PT no desenvolvimento da TB no acompanhamento destes contatos, a probabilidade de adoecimento foi 2,36 vezes maior com QuantiFERON® positivo, e 1,3 vezes maior com a PT positiva, sendo que, neste estudo, os resultados do QuantiFERON® foram mais assertivos que os da PT na predição da tuberculose. O estudo ressaltou ainda que os indivíduos que tiveram resultado da PT igual ou maior a 15mm e QuantiFERON® igual ou maior que 10UI/ml tinham maior risco de adoecimento.

Um estudo prospectivo realizado no Reino Unido (ABUBAKAR et al., 2018) para avaliar o valor prognóstico preditivo dos IGRA’s e da PT no desenvolvimento da TB em indivíduos com alto risco para a doença (neste caso, contatos de caso de TB ativa e migrantes de países de alta incidência), testando entre 9610 indivíduos, acompanhados por uma mediana de 2,9 anos, com percentual de adoecimento de 1% (97 indivíduos), sendo a incidência de TB mais alta nos indivíduos que testaram positivamente no T-SPOT-TB (13,2/1000 pessoas-ano, IC95%, 9,9–17,4), PT 15mm (11,1/1000 pessoas-ano, 8,3–14,6) e QuantiFERON® (10,1/1000 pessoas-ano, 7,4–13,4), sendo preditores significativamente melhores de progressão do que PT 10mm e PT 5mm. Entretanto, o recorte PT 5mm identificou uma proporção maior de participantes que evoluíram para

tuberculose ativa (64 [83%] de 77 testados) do que todos os outros testes e limiares de PT ($\leq 75\%$). O teste de triagem mais adequado para avaliar a progressão da doença deve atender a três critérios: uma alta proporção de indivíduos testados deve ser classificado como teste negativo, não requerendo monitoramento adicional; baixa taxa de adoecimento entre os que testaram negativo, indicando a capacidade do teste em categorizar com sucesso os indivíduos em baixo risco de adoecimento e aumento da probabilidade de progressão entre os indivíduos com resultados positivos, isto é, a capacidade do teste em prever corretamente o adoecimento (ABUBAKAR et al., 2018). Na casuística, o valor preditivo negativo foi elevado, ou seja, foram poucos os casos de adoecimento entre os indivíduos com resultados negativos. Quanto ao valor preditivo positivo, cabe ressaltar que foi elevada a prevalência de tratamento preventivo com isoniazida, que pode ter evitado o adoecimento nos indivíduos que apresentaram resultados positivos. Além disso, a maioria dos indivíduos apresentava contagem de linfócitos T CD4 superior a $300\text{cél}/\text{mm}^3$, uso regular de terapia antirretroviral e carga viral indetectável, fatores já discutidos como favoráveis ao não adoecimento por tuberculose na PVHA. Outro fator a ser considerado é que o Distrito Federal apresenta uma das menores incidências de tuberculose do país, possivelmente reduzindo as reexposições dos indivíduos ao MTB.

8 CONCLUSÃO

A infecção latente da TB ficou em 14,9% na população analisada, e 1,8% das pessoas se infectam anualmente. O tempo médio de acompanhamento dos pacientes foi de 2.365 dias, com no mínimo de 2035 dias e no máximo, 2.736 dias. Pessoas vacinadas com BCG, mantiveram respostas mais fortemente positivas nos dois testes (PT e QuantiFERON®), e não reverteram seus resultados.

O percentual de reversão da PT foi de 1,8%, e de conversão, 3,2%. Quanto ao QuantiFERON®, a reversão foi de 2,5%, e a conversão, 6,5%. Considerando ambos os testes, a reversão foi de 3,2%, e a conversão, 8,5%. Os testes utilizados apresentaram discordância entre si, mas, mostraram-se ferramentas úteis para triagem da ILTB na PVHA, com incremento importante da positividade com o uso do QuantiFERON®, tanto na primeira quanto na segunda testagem. Cabe destacar que, em relação ao QuantiFERON®, os resultados sugerem que a interpretação do resultado deve considerar os resultados quantitativos positivos, e incluir o ponto de corte borderline negativo. Dentre os fatores de risco associados à PT positiva estão a idade de 40 a 49 anos, não uso de álcool, uma e duas doses de BCG; para o QuantiFERON® positivo, duas doses de BCG; ≥ 9 anos de estudo; não fumar, $CD4 \geq 300 \text{cél/mm}^3$ e a irregularidade no uso do antirretroviral. O percentual de adoecimento observado foi de 0,71%, em indivíduos com resultados negativos em ambos os testes, possivelmente, por reinfeção endógena. O tratamento quimioprolático foi instituído em 64,3% dos casos de ILTB, 33,3% não realizaram o tratamento preventivo e 2,4% iniciaram o tratamento, porém sem completar o número de doses. Não houve adoecimento entre indivíduos com resultado positivo, com ou sem tratamento preventivo.

Finalmente, o estudo abre questionamentos e perspectivas para novas pesquisas sobre a resposta de testes em PVHA, em áreas com elevada cobertura do BCG para melhor compreensão da associação da positividade do QuantiFERON®, bem como, deve-se aprofundar o conhecimento dos fatores de risco para ILTB, em área de média carga da doença tuberculosa.

REFERÊNCIAS

ABUBAKAR I.; STAGG H. R.; WHITWORTH H. et al. How should I interpret an interferon gamma release assay result for tuberculosis infection? **Thorax** 2013 Mar.; 68(3): 298–301. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-203247.

ABUBAKAR, I.; DROBNIIEWSKI, F.; SOUTHERN, J.; SITCH, A. J.; JACKSON, C.; LIPMAN, M.; SANDERSON, F. Prognostic value of interferon- γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study. **The Lancet Infectious Diseases** 2018. doi: 10.1016/s1473-3099(18)30355-4

AGARWAL, S. K. et al. Comparison of interferon gamma release assay & tuberculin skin tests for diagnosis of latent tuberculosis in patients on maintenance haemodialysis. **Indian J Med Res** 2015 Apr.; 141, pp 463-468.

AICHELBURG, M. C. et al. The association of smoking with IGRA and TST results in HIV-1 infected subjects. **Int J Tuberc Lung Dis.** 2014; 18(6):709-716. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.13.0813>.

ALTET, N.; DOMINGUEZ, J.; SOUZA-GALVÃO, M.-L. D. E.; JIMÉNEZ-FUENTES, M. Á.; MILÀ, C.; SOLSONA, J.; CAYLÀ, J. Predicting the Development of Tuberculosis with the Tuberculin Skin Test and QuantiFERON Testing. **Annals of the American Thoracic Society** 2015; 12(5), 680–688. doi:10.1513/annalsats.201408-394oc

ALTET-GÓMEZ, N.; GALVAO, M. S.; LATORRE, I. et al. Diagnosing TB infection in children: analysis of discordances using in vitro tests and the tuberculin skin test. **Eur Respir J** 2011; 37: 1166–1174. doi: 10.1183/09031936.00022710.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Targeted Tuberculin testing. **[Am J Respir Crit Care Med.](#)** 2000 Apr; 161(4 Pt 2):S221-47.

[ANDERSEN, P.](#); **[MUNK, M. E.](#)**; **[POLLOCK, J. M.](#)**; **[DOHERTY, T. M.](#)** Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. **[Lancet.](#)** 2000 Sep 23;356(9235):1099-104

ANDREWS, J. R. et al. Risk of Progression to Active Tuberculosis Following Reinfection With *Mycobacterium tuberculosis*. **Clinical Infectious Diseases** 2012; 54(6):784–91.

ANDREWS, J. R.; HATHERILL, M.; MAHOMED, H. et al. The Dynamics of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Conversion and Reversion in a Cohort of South African Adolescents. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine** 2015 Mar.; 191(5).

ANSARI, A. W.; KAMARULZAMAN, A.; SCHMIDT, RE. Multifaceted Impact of Host C-C Chemokine CCL2 in the Immuno-Pathogenesis of HIV-1/M. tuberculosis Co-Infection. **Front Immunol.** 2013 Oct 4; 4:312. doi: 10.3389/fimmu.2013.00312.

AUGUSTE, P.; TSERTSVADZE, A.; PINK, J.; COURT, R.; MCCARTHY, N.; SUTCLIFFE, P.; CLARKE, A. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progress to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. **BMC Infectious Diseases** 2017; 17(1). doi:10.1186/s12879-017-2301-4.

AYELE, H. T.; MOURIK, M. S. M. V.; DEBRAY, T. P. A.; BONTEN, M. J. M. 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), e0142290. doi:10.1371/journal.pone.0142290

AYUBI, E.; DOOSTI-IRANI, A.; SANJARI MOGHADDAM, A.; SANI, M.; NAZARZADEH, M.; MOSTAFAVI, E. The Clinical Usefulness of Tuberculin Skin Test versus Interferon-Gamma Release Assays for Diagnosis of Latent Tuberculosis in HIV Patients: A Meta-Analysis. **PLOS ONE** 2016; 11(9), e0161983. doi:10.1371/journal.pone.0161983

AZIZ, M.; SMITH, K. Challenges and Successes in Linking HIV-Infected Women to Care in the United States. **Clinical Infectious Diseases**, 2011;52(S2):S231–S237. doi: 10.1093/cid/ciq047.

BABAYIGIT C. et al. Performance of QuantiFERON-TB Gold In-Tube test and Tuberculin Skin Test for diagnosis of latent tuberculosis infection in BCG vaccinated health care workers. **Med Sci Monit.** 2014; 20: 521-529 doi: 10.12659/MSM.889943

BANAEI, N. et al. Interferon Gamma Release Assays for latent tuberculosis: what are the sources of variability? **Journal of Clinical Microbiology** 2016; 54:845-850.

BAÑULS, A. L. et al. *Mycobacterium tuberculosis*: ecology and evolution of a human bacterium. **Journal of Medical Microbiology** 2015; 64, 1261–1269 doi: 10.1099/jmm.0.000171.

BARRIOS-PAYAN, J.; SAQUI-SALCES, M.; JEYANATHAN, M. et al. Extrapulmonary locations of mycobacterium tuberculosis DNA during latent infection. **J Infect Dis.** 2012; 206:1194–1205

BARRY, C. E. et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. **Nature Reviews/Microbiology** 2009; 7:845-55.

BASTOS, M. L.; MENZIES, D.; BELO, M.T. et al. Changes in QuantiFERON®-TB Gold In-Tube results during treatment for tuberculous infection. **Int J Tuberc Lung Dis.** 2013 Jul; 17(7):909-16. doi: 10.5588/ijtld.12.0927.

BORKOWSKA, D. I. et al. From Latent Tuberculosis Infection to Tuberculosis. News in Diagnostics. **Polish Journal of Microbiology** 2017 Mar; 66, ISSUE 1, ISSN (Online) 2544-4646, doi: 10.5604/17331331.1234987,

BOURGARIT, A.; BARON, G.; BRETON, G.; TATTEVIN, P.. KATLAMA, C.; ALLAVENA, C. Latent Tuberculosis Infection Screening and 2-Year Outcome in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients in a Low-Prevalence Country. **Annals of**

the American Thoracic Society 2015; 150727131311009.
doi:10.1513/annalsats.201412-600oc

BRASIL. Ministério da Saúde. **Datasus**. Imunizações. Cobertura. Brasil.
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?zni/CNV/CPNIDF.def>. Acesso em 29 jul. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Área técnica de Pneumologia Sanitária. Centro de Referência Professor Helio Fraga. **Manual de Capacitação para Enfermeiros na técnica de aplicação e leitura da Prova tuberculínica**. Brasília: MS, s/d).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. **Perspectivas Brasileiras para o fim da tuberculose como problema de saúde pública**. Vol. 47, nº 13, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. **Indicadores prioritários para o monitoramento do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil**. Vol. 48, nº 08, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. **Coinfecção TB-HIV no Brasil: panorama epidemiológico e atividades colaborativas**. Vol. 48, nº 40, 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. **Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença**. Vol. 50, março, 2019.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2ª ed., 2019a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/aids e das Hepatites virais. Boletim Epidemiológico - HIV/aids – julho de 2017 a junho de 2018. Brasília: 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRIGGS, M. A.; EMERSON, C.; MODI, S.; TAYLOR, N. K.; DATE, A. Use of Isoniazid Preventive Therapy for Tuberculosis Prophylaxis among People Living With HIV/AIDS. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes** 2015; 68, S297–S305. doi:10.1097/qai.0000000000000497

BROOKS-POLLOCK, E. B. et al. Epidemiologic Inference From the Distribution of Tuberculosis Cases in Households in Lima, Peru 2011. **JID** 2011:203 (1 June).

BRUCHFELD, J.; CORREIA-NEVES, M.; KÄLLENIUS, G. Tuberculosis and HIV Coinfection: Table 1. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine** 2015; 5(7), a017871. doi:10.1101/cshperspect.a017871

CADENA, A. M.; FORTUNE, S. M.; FLYNN, J. L. Heterogeneity in tuberculosis. **Nature Reviews** 2017; 69. .doi:10.1038/nri.2017.

CANADAY, D. H.; SRIDARANA, S.; EPPSA, P. V. et al. CD4+ T cell polyfunctional profile in HIV-TB coinfection are similar between individuals with latent and active TB infection. **Tuberculosis** 2015 July; 95(4): 470–475. doi:10.1016/j.tube.2014.12.008.

CDC 2010. **Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection.** United States, 2010. Department of health and human services. Centers for Disease Control and Prevention. (Centers for Disease Control and Prevention. [Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection]. MMWR 2010; 59(No. RR-#)

CDC 2013. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention. Division of Tuberculosis Elimination. 6^a ed. 2013.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Prevention National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD; TB Prevention. **Latent Tuberculosis infection: a guide for primary health care providers.** Atlanta: MMWR, 2013.

CHKHARTISHVILI, N. et al. Poor agreement between interferon-gamma release assays and the tuberculin skin test among HIV-infected individuals in the country of Georgia. **BMC Infectious Diseases** 2013; 13:513.

CHURCHYARD, G. J.; FIELDING, K. L.; LEWIS, J. J.; COETZEE, L.; CORBETT, E. L.; GODFREY-FAUSSETT P. et al. A trial of mass isoniazid preventive therapy for tuberculosis control. **N Engl J Med** 2014; 370:301–10.

COBAT, A. et al. Tuberculin Skin Test Negativity Is Under Tight Genetic Control of Chromosomal Region 11p14-15 in Settings With Different Tuberculosis **Endemicities.** **JID** 2015:211 (15 January).

COLLINS, K. R.; QUIÑONES-MATEU, M. E.; TOOSSI, Z. et al. Impact of tuberculosis on HIV-1 replication, diversity, and disease progression. **AIDS Rev.** 2002 Jul-Sep; 4(3):165-76.

COMAS, I.; COSCOLLA, M.; LUO, T. et al. Out-of-Africa migration and Neolithic coexpansion of Mycobacterium tuberculosis with modern humans. **Nat Genet.** 2013; 45:1176–82.

CRUZ-KNIGHT, W.; BLAKE-GUMBS, L. Tuberculosis: an overview. **Prim Care** 2013; 40(3):743e56 [Internet] Disponível em: file:///C:/Users/Nicole/Downloads/Tuberculosis%20An%20Overview_CruzKnight!!!_Mt%20Sinai%20Library.pdf. Acesso em: 2 Nov. 2018.

DALEY, C. L. et al. A summary of meeting proceedings on addressing variability around the cut point in serial interferon-gamma release assay testing. [Infect Control Hosp Epidemiol.](#) 2013 Jun; 34(6):625-30. doi: 10.1086/670635.

DANNENBERG, A. M. Roles of cytotoxic delayed-type hypersensitivity and macrophage-activating cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. **Immunobiology** 1994; 191(4e5):461e73

DECK F.; GULD J. The WHO tuberculin test. **Bull Int Union Tuberc** 1964; 34:53–70.

DENHOLM, J.; MCBRYDE, E.; EISEN, D.; CHEN, C.; PENINGTON, J.; STREET, A. Adverse effects of isoniazid preventative therapy for latent tuberculosis infection: a prospective cohort study. **Drug, Healthcare and Patient Safety** 2014; 145. doi:10.2147/dhps.s68837

DHEDA, K. et al. Tuberculosis. **The Lancet** 2015; 387, 1211-1226.

DHEDA, K.; BARRY, C. E.; MAARTENS, G. Tuberculosis. **The Lancet** 2016; 387(10024), 1211–1226. doi:10.1016/s0140-6736(15)00151-8

DIEDRICH, C.R.; FLYNN, J. L. HIV-1/Mycobacterium tuberculosis Coinfection Immunology: How Does HIV-1 Exacerbate Tuberculosis? **INFECTION AND IMMUNITY**, 2011 Apr.; 79 No. 4 0019-9567/11/\$12.00p. 1407–1417 doi: 10.1128/IAI.01126-10.

DIEL, R.; LODDENKEMPER, R.; NIEMANN, S.; MEYWALD-WALTER, K.; NIENHAUS, A. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon-gamma release assay for developing active tuberculosis: an update. **Am J Respir Crit Care Med** 2011; 183: 88–95.

DIEL, R.; LODDENKEMPER, R.; NIENHAUS, A. Predictive Value of Interferon- γ Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Progression From Latent TB Infection to Disease State. **Chest** 2012; 142(1), 63–75. doi: 10.1378/chest.11-3157

DISTRITO FEDERAL. Secretaria de Estado de Saúde. Subsecretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Informativo Epidemiológico. Ano 07, nº 07. Tuberculose. Brasília, SES – DF, março, 2019.

DISTRITO FEDERAL. Secretaria de Estado de Saúde. Subsecretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS e outras Infecções Sexualmente Transmissíveis. Ano 09, nº 01; novembro, 2018.

DODD, C.E.; SCHLESINGER, L.S. New concepts in understanding latent tuberculosis. **Curr Opin Infect Dis.** 2017, 30:000–000, doi:10.1097/QCO.0000000000000367.

DOMINGUEZ, J.; LATORRE, I.; SANTIN, M. Diagnosis and therapeutic approach of latent tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36(5):302–311.

DRAIN, P. K.; BAJEMA, K. L.; DOWDY, D.; DHEDA, K.; NAIDOO, K.; SCHUMACHER, S. G.; MA, S.; MEERMEIER, E.; LEWINSOHN, DM, SHERMAN DR. 2018. Incipient and subclinical tuberculosis: a clinical review of early stages and progression of infection. [Clin Microbiol Rev.](#) 2018 Jul 18;31(4). pii: e00021-18. doi: 10.1128/CMR.00021-18.

DUARTE, R. et al. Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV). **Pulmonol.** 2018; 24(2):115---119.

ESMAIL, H. et al. The Immune Response to Mycobacterium tuberculosis in HIV-1-Coinfected Persons. *Annu. Rev. Immunol.* 2018; 36:22.1–22.36. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053420>

ESMAIL, H. et al. The ongoing challenge of latent tuberculosis. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.** 2014 Mar.; 12; 369(1645):20130437. doi: 10.1098/rstb.2013.0437.

FARGA, V.; CAMINERO, J. Tuberculosis. **Rev Med Chile** 2011; 139: 681–682.

FARHAT, M.; GREENAWAY, C.; PAI M.; MENZIES D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? **Int J Tuberc Lung Dis.** 2006 Nov.; 10(11):1192-204

FIRDESSA, R. et al. Mycobacterial Lineages Causing Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis, Ethiopia. **Emerging Infectious Diseases** 2013 Mar.; 19:3.

FOGEL, N. Tuberculosis: a disease without boundaries. **Tuberculosis** 2015 Sep; 95(5):527-31. doi: 10.1016/j.tube.2015.05.01

FOX, G. J.; DOBLER, C. C.; MARAIS, B. J.; DENHOLM, J. T. Preventive therapy for latent tuberculosis infection—the promise and the challenges. **International Journal of Infectious Diseases** 2017; 56, 68–76. doi:10.1016/j.ijid.2016.11.006

GAGNEUX S. Genetic diversity in Mycobacterium tuberculosis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013; 374:1e25

GAO, L.; BAI, L., LIU, J.; LU, W.; WANG, X.; LI, X.; JIN, Q. Annual risk of tuberculosis infection in rural China: a population-based prospective study. **European Respiratory Journal** 2016; 48(1), 168–178. doi:10.1183/13993003.00235-2016

GELDMACHER, C.; NJABULO, NGWENYAMA, N.; ALEXANDRA S. A. et al. Preferential infection and depletion of Mycobacterium tuberculosis-specific CD4 T cells after HIV-1 infection. **J. Exp. Med.** 2010; 207 No. 13 2869-2881. doi/10.1084/jem.20100090.

GETAHUN, B.; AMENI, G.; BIADGILIGN, S. et al. Mortality and associated risk factors in a cohort of tuberculosis patients treated under DOTS programme in Addis Ababa, Ethiopia. **BMC Infect Dis.** 2011 May 16; 11:127. doi: 10.1186/1471-2334-11-127.

GETAHUN, H.; MATTEELLI, A.; CHAISSON R. E. et al. Mycobacterium tuberculosis infection. **N Engl J Med** 2015; 372:2127-35

GOLETTI, D.; WEISSMAN, D.; JACKSON, R. W. et al. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation. **J Immunol.**, 1996 Aug 1; 157(3):1271-8.

GOW, N.; BRIGGS, S.; NISBET, M. Screening for latent tuberculous infection in people living with HIV infection in Auckland, New Zealand. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease** 2017; 21(9), 1008–1012. doi:10.5588/jtld.17.0103

GUALANO, G. et al. Tuberculin skin test – Outdated or still useful for Latent TB infection screening? **International Journal of Infectious Diseases** 2019; 80 S20–S22.

HAMAGUCHI Y.; NISHIURA H. Estimate of the annual risk of tuberculosis infection in a general population of Japan. **Journal of Theoretical Biology** 2011. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2019.04.003>

HAVLIR, D.V. et al. Opportunities and challenges for HIV care in overlapping HIV and TB epidemics. **JAMA**, 2008 Jul 23; 300(4):423-30. doi: 10.1001/jama.300.4.423.

HERNANDEZ-PANDO, R.; JEYANATHAN, M.; MENGISTU, G. et al. Persistence of DNA from mycobacterium tuberculosis in superficially normal lung tissue during latent infection. **Lancet** 2000; 356:2133–2138

HICKMAN, SP.; JOHN CHAN J.; SALGAME P. *Mycobacterium tuberculosis* Induces differential Cytokine Production from Dendritic Cells and Macrophages with Divergent Effects on Naive T Cell Polarization. **J Immunol.** 2002; 168:4636-4642; doi: 10.4049/jimmunol.168.9.4636.

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf.2015. Acesso em: 09 jun. 2019

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativas da população residente /no Brasil e unidades da Federação com data de Referência em /1º de Julho de 2018. DOU. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/df/html>? Acesso em: 21 jun. 2019.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **IBGE divulga o rendimento domiciliar per capita 2018.** 2019. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/23852-ibge-divulga-o-rendimento-domiciliar-per-capita-2018>. Acesso em: 02 jul. 2019.

ILIEVSKA-POPOSKA, B.; METODIEVA, M.; ZAKOSKA, M.; VRAGOTEROVA, C.; TRAJKOV, D. Latent Tuberculosis Infection - Diagnosis and Treatment. **Open**

Access Macedonian Journal of Medical Sciences 2018; 6(4).
doi:10.3889/oamjms.2018.161

IMTIAZ, S.; SHIELD, K. D.; ROERECKE, M, et al. Alcohol consumption as a risk factor for tuberculosis: meta-analyses and burden of disease. **Eur Respir J.**, 2017; 50: 1700216. doi.org/10.1183/13993003.00216-2017.

JOHNSON, D. F.; MALONE, L. L.; ZALWANGO, S.; MUKISA OKETCHO, J.; CHERVENAK, K. A. et al. Tuberculin Skin Test Reversion following Isoniazid Preventive Therapy Reflects Diversity of Immune Response to Primary Mycobacterium tuberculosis Infection. **PLoS ONE** 2014; 9(5): e96613.
doi:10.1371/journal.pone.0096613.

JONSSON, J.; WESTMAN, A.; BRUCHFELD, J.; STUREGÅRD, E.; GAINES, H.; SCHOËN, T.A borderline range for Quantiferon Gold In-Tube results. **PLoS ONE** 2017; 12(11): e0187313. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187313>.

KHAWCHAROENPORN, T.; APISARNTHANARAK, A.; PHETSUKSIRI, B.; RUDEEANESKIN, J.; SRISUNGNGAM, S.; MUNDY, L. M. (2014). Tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold In-tube Test for latent tuberculosis in Thai HIV-infected adults. **Respirology** 2014; 20(2), 340–347. doi:10.1111/resp.12442

KHAWCHAROENPORN, T.; APISARNTHANARAK, A.; SOMCHAI SANGKITPORN S. et al. Tuberculin Skin Test and QuantiFERON®-TB Gold In-Tube Test for Diagnosing Latent Tuberculosis Infection among Thai Healthcare Workers. **Jpn. J. Infect. Dis.** 2016; 69, 224–230, 2016. doi: 10.7883/yoken.JJID.2015.181

KHAWCHAROENPORN, T.; PHETSUKSIRI, B.; RUDEEANESKIN, J; et al. QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test for Tuberculosis Prevention in HIV-Infected Patients. **Jpn. J. Infect. Dis.**, 2017; 70, 502–506.

KHAZRAIYAN, H.; LIAEIIAEI, Z. A; KOOCHAK, H. E. et al. Utility of QuantiFERON-TB Gold in Tube Test in the diagnosis of latente TB in HIV-Positive Patients in a Medium-TB Burden country. **Journal of the International Association of Providers of AIDS care**, 2016; 15(2) 101-106.

KIM, S. H.; SONG, K. H.; CHOI SJ, KIM HB, KIM NJ, OH MD, CHOE KW. Diagnostic usefulness of a T-cell-based assay for extrapulmonary tuberculosis in immunocompromised patients. **Am J Med.** 2009 Feb; 122(2):189-95. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.07.028

KIRENGA, B. J.; WORODRIA, W.; MASSINGA-LOEMBE, M.; NALWOGA, T.; MANABE, Y. C.; KESTENS, L.; MAYANJA-KIZZA, H. Tuberculin skin test conversion among HIV patients on antiretroviral therapy in Uganda. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease** 2013; 17(3), 336–341.
doi:10.5588/ijtld.12.0298

KLAUTAU, G. B. et al. Interferon- γ release assay as a sensitive diagnostic tool of latente tuberculosis infection in patients with HIV: a cross-sectional study. **BMC Infectious Diseases** 2018; 18:585. doi.org/10.1186/s12879-018-3508-8.

KURTI, Z.; et al. Tuberculin Skin Test and Quantiferon in BCG Vaccinated, Immunosuppressed Patients with Moderate-to-Severe Inflammatory Bowel Disease. **J Gastrointest Liver Dis**, 2015 Dec; 24 No 4: 467-472. doi: <http://dx.doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.244.bcg>

LARDIZABAL, A. A.; REICHMAN, L. B. Diagnosis of latente tuberculosis infection. **Microbiol Spectrum** 2017; 5(1):TNMI7-0019-2016. doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0019-2016.

LAWN, S. D.; BEKKER, L.-G.; MILLER, R. F. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. **The Lancet Infectious Diseases** 2005; 5(6), 361–373. doi:10.1016/s1473-3099(05)70140-7

LAWN, S. D.; RUDOLPH, D.; ACKAH, A. et al. Lack of induction of interleukin-2-receptor-alpha in patients with tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection: implications for pathogenesis. **Trans R Soc Trop Med Hyg.** 2001 Jul-Aug; 95(4):449-52.

LEUNG, C. C.; CHAN, K.; YAN, AC.; LEE, H. P.; CHAN, C. K.; WONG, K. A.; HING, et al. Poor agreement between diagnostic tests for latent tuberculosis infection among HIV-infected persons in Hong Kong. **Respirology**, 2016; 21, 1322–1329. doi: 10.1111/resp.12805.

LEUNG, C. C.; LANGE, C.; ZHANG, Y. Tuberculosis: Current state of knowledge an epilogue. **Respirology** 2013; 18, 1047-1055. doi: 10.1111/resp.12156.

LEVY, M.Z.; MEDEIROS, E.A.S.; SHANG N.; et al. TST reversion in a BCG-revaccinated population of nursing and medical students, São Paulo, Brazil, 1997–2000. **Int J Tuberc Lung Dis.** 2005; 9(7):771–776.

LIN, P. L.; FLYNN, J. L. The End of the Binary Era: Revisiting the Spectrum of Tuberculosis. **J Immunol.** 2018; 201:2541-2548.

LODDENKEMPER, R.; BRÖNNECKE, M.; CASTELL, S.; DIEL, R. Tuberculosis and Tobacco Smoking. **Pneumologie.** 2016 Jan; 70(1):17-22. doi: 10.1055/s-0041-109601.

LÖNNROTH, K. et al. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. **Soc Sci Med.**, 2009 Jun; 68(12):2240-6. doi: 10.1016/j.socscimed.2009.03.041.

LÖNNROTH, K. et al. Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development. **Lancet.**, May 22; 375(9728):1814-29. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60483-7, 2010.

LUETKEMEYER, A. F.; CHARLEBOIS, E. D.; FLORES, L. L.; BANGSBERG, D. R.; DEEKS, S. G.; MARTIN, J. N.; HAVLIR, D. V. Comparison of an Interferon- γ Release Assay with Tuberculin Skin Testing in HIV-infected Individuals. *American*

Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2007; 175(7), 737–742.
doi:10.1164/rccm.200608-1088oc

MACIEL, M. M. M. D.; CECCATO, M. G.; CARVALHO, W. S.; NAVARRO, P. D.; FARAH, K. P.; MIRANDA, S. S. (2018). Prevalence of latent Mycobacterium tuberculosis infection in renal transplant recipients. **Jornal Brasileiro de Pneumologia** 2018; 44(6), 461–468. doi: 10.1590/s1806-37562017000000367

MANDELL, G.L.; BENNETT, J.B.; DOLIN, R. Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Edition. Ed Elsevier Saunders, 2010. 4.320p.

MARTINO, M.; GALLI L, CHIAPPINI E. Reflections on the immunology of tuberculosis: will we ever unravel the skein? **BMC Infect Dis** 2014;14(Suppl. 1): S1 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4015689/>.

MARTINSON N. A.; BARNES G. L.; MOULTON L. H.; MSANDIWA R.; HAUSLER H.; RAM M. et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. **N Engl J Med**. 2011; 365:11–20.

MARX, F. M. et al. The Temporal Dynamics of Relapse and Reinfection Tuberculosis After Successful Treatment: A Retrospective Cohort Study. **Clinical Infectious Diseases** 2014; 58(12):1676–83.

MATTEELLI, A. et al. Tuberculosis elimination and the challenge of latent tuberculosis. **PresseMed**. 2017 <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2017.01.015>

MATTHEWS, K.; NTSEKHE, M.; SYED, F.; et al. HIV-1 infection alters CD4+ memory T-cell phenotype at the site of disease in extrapulmonary tuberculosis. **Eur J Immunol**. 2012 Jan; 42(1):147-57. doi: 10.1002/eji.201141927.

MAZUREK, J.; IGNATOWICZ, L.; KÄLLENIOUS, G. et al. Mycobacteria-infected bystander macrophages trigger maturation of dendritic cells and enhance their ability to mediate HIV transinfection. **Eur J Immunol**. 2012 May; 42(5):1192-202. doi: 10.1002/eji.201142049.

MENZIES, D. Interpretation of Repeated Tuberculin Tests. Boosting, Conversion, and Reversion. **Am J Respir Crit Care Med**. 1999; 159. pp 15–21,

METCALFE, J. Z.; CATTAMANCHI, A.; MCCULLOCH, C. E.; LEW, J. D.; HA, N. P.; GRAVISS, E. A. Test variability of the QuantiFERON-TB gold in-tube assay in clinical practice. **Am J Respir Crit Care Med**. 2013 Jan 15; 187(2):206-11. doi: 10.1164/rccm.201203-0430OC.

MOUTINHO, I. L. D. Tuberculose: aspectos imunológicos na infecção e na doença. **Rev. méd. Minas Gerais** 2011; 21(1), jan.-mar.

NAKATA K.; ROM WN.; HONDA Y. et al. *Mycobacterium tuberculosis* enhances human immunodeficiency virus-1 replication in the lung. **Am J Respir Crit Care Med**. 1997 Mar; 155(3):996-1003.

NEMES, E.; VIRGINIE, ROZOT, V.; GELDENHUYS, H. et al. Optimization and Interpretation of Serial QuantiFERON Testing to Measure Acquisition of *Mycobacterium tuberculosis* Infection. **Am J Respir Crit Care Med** 2017 Sep. 1; 196, Iss 5, pp 638–648. doi: 10.1164/rccm.201704-0817OC.

NIENHAUS, A.; GARIEPY, P. K.; TROUVE, C.; LHAUMET, C.; TOUREAU, J.; PETERS, C. Tuberculosis screening at the Sainte-Anne Hospital in Paris – results of first and second IGRA. **J Occup Med Toxicol**. 2014 Jul 8; 9: 24. online. doi: 10.1186/1745-6673-9-24.

NIGUSE, S. et al. QuantiFERON-TB Gold In-tube test for the diagnosis of active and latent tuberculosis in selected health facilities of Addis Ababa, Ethiopia. **BMC Res Notes** 2018; 11:293. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3410-x>

NOTA INFORMATIVA Nº 11/2018-DIAHV/SVS/MS – **Recomendações para o Tratamento da infecção latente por tuberculose em pessoas vivendo com HIV – MS, 19/06/2018,**

ONI, T.; GIDEON, H. P.; BANGANI, N.; TSEKELA, R.; SELDON, R.; WOOD, K.; WILKINSON, R. J. Smoking, BCG and Employment and the Risk of Tuberculosis Infection in HIV-Infected Persons in South Africa. **PLoS ONE** 2012; 7(10), e47072. doi:10.1371/journal.pone.0047072

ORME, I. M.; ROBINSON, R. T.; COOPER, A. M. The balance between protective and pathogenic immune responses in the TB-infected lung. **Nat. Immunol**. 2015; 16, 57–63.

OVERTON, K.; et al. Comparison of interferon- γ release assays and the tuberculin skin test for diagnosis of tuberculosis in human immunodeficiency virus: a systematic review. **Tuberc Respir Dis**. 2018; 81: 59-72. <https://doi.org/10.4046/trd.2017.0072>. 2018.

PAI, M. et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. **Clinical Microbiology Reviews** 2014; 27:1, 3-20.

PAI, M. et. al. **Tuberculosis. Nature Reviews**. vol. 2,. 1-23, 2016.

PAI, M.; BEHR, M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection and interferon-gamma release assay. **Microbiol Spectrum**, 2016; 4(5):TBTB2-0023-2016.

PARRELLA, R.; ESPOSITO, V.; ONOFRIO, M. et al. Interferon Gamma Release Assays and Tuberculin Skin Test Performance in Different Settings of HIV Immunodeficiency. **In vivo**, 2015; 29: 137-140.

PEDRAZZOLI, D. et al. Modelling the social and structural determinants of tuberculosis: opportunities and challenges. **Int J Tuberc Lung Dis**. 2017 Sep 1; 21(9):957-964. doi: 10.5588/ijtld.16.0906.

POLLOCK, K. M.; TAM H.; GRASS L. et al. Comparison of screening strategies to improve the diagnosis of latent tuberculosis infection in the HIV-positive population: a cohort study. **BMJ Open** 2012; 2:e000762. doi:10.1136/bmjopen-2011-000762.

RANGAKA, M.; WILKINSON, K.; GLYNN, J.; LING, D.; MENZIES D.; MWANSA-KAMBAFWILE J.; FIELDING K, WILKINSON R.; PAI M. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Infect Dis.** 2012 January; 12(1): 45–55. doi:10.1016/S1473-3099(11)70210-9.

REED, M.B. et al. Major Mycobacterium tuberculosis lineages associate with patient country of origin. **J Clin Microbiol.** 2009 Apr; 47(4):1119-28. doi: 10.1128/JCM.02142-08. Epub 2009 Feb 11.

REUTER, M. A.; PECORA, N. D.; HARDING, C. V. et al. Mycobacterium tuberculosis promotes HIV trans-infection and suppresses major histocompatibility complex class II antigen processing by dendritic cells. **J Virol.** 2010 Sep; 84(17):8549-60. doi: 10.1128/JVI.02303-09.

REZAI, M. S.; TABRIZI, R.; HAGHDOOST, A. A. et al. Estimating the prevalence of Positive Tuberculin Skin Test Reactions in General Population and High-risk Groups: A Meta-analysis. **Int J Prev Med.** 2017; 8: 97. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_140_17

RILEY, R. L. Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis. **Am Rev Tuberc.** 1957; 76(6):931e41

RUFFINO-NETTO, A.; ARANTES, G. R. Risco de infecção em município do interior do Estado de São Paulo e suas aplicações. *Rev Saúde Pública* 1976; 10(1): 143-9.

RUSSELL, D. G. Mycobacterium tuberculosis and the intimate discourse of a chronic infection. **Immunol. Rev.** 2011; 240, 252–268.

SALGAME P. et al., Latent tuberculosis infection e Revisiting and revising concepts, **Tuberculosis** 2015 Jul; 95(4):373-84. doi:10.1016/j.tube.2015.04.003.

SCHABLON, A. et al. Serial IGRA testing of trainees in the healthcare sector in a country with low incidence for tuberculosis – a prospective cohort study. **GMS Hygiene and Infection Control** 2013, Vol. 8(2), ISSN 2196-5226.

SCHNAPPINGER, D.; EHRT, S. A broader spectrum of tuberculosis. **Nature Medicine**, 2016 oct.; 22:10.

SCHWANDER, S.; DHEDA, K. Human lung immunity against Mycobacterium tuberculosis: insights into pathogenesis and protection. **Am J Respir Crit Care Med.** 2011 Mar 15; 183(6):696-707. doi: 10.1164/rccm.201006-0963PP

SELLERA, P. E. G.; MORAIS NETO, O. L.; VASCONCELOS, A. M. N.; RUY, M. B.; MORAES, L. F. S.; SANTOS, S. O. Panorama da situação de saúde do Distrito Federal: análise do período de 2005 a 2017. **Ciência & Saúde Coletiva** 2019; 24(6), 2009–2020. doi: 10.1590/1413-81232018246.08392019

SESTER, M.; VAN LETH, F.; BRUCHFELD, J.; BUMBACEA, D., CIRILLO, D. M., DILEKTASLI, A. G.; LANGE, C. Risk Assessment of Tuberculosis in

Immunocompromised Patients. A TBNET Study. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine** 2014; 190(10), 1168–1176. doi:10.1164/rccm.201405-0967oc

SHALER, CR.; HORVATH C.N.; JEYANATHAN M.; XING Z. Within the Enemy's Camp: contribution of the granuloma to the dissemination, persistence and transmission of *Mycobacterium tuberculosis*. **Frontiers in immunology**, 2013 Feb 14. doi: 10.3389/fimmu.2013.00030.

SHIMELES, E.; ENQUSELASSIE, F.; ASEFFA, A.; TILAHUN, M.; MEKONEN, A.; WONDIMAGEGN, G. et al. (2019) Risk factors for tuberculosis: A case–control study in Addis Ababa, Ethiopia. **PLoS ONE**, 2019; 4(4): e0214235. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214235>

SIMOU, E.; BRITTON, J.; LEONARDI-BEE, J. Alcohol consumption and risk of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **Int J Tuberc Lung Dis.**; 2018 Nov 1; 22(11):1277-1285. doi: 10.5588/ijtld.18.0092.

SLAMA, K.; CHIANG, C. Y.; HINDERAKER, S. G.; BRUCE, N.; VEDAL, S.; ENARSON, D. A. Indoor solid fuel combustion and tuberculosis: is there an association? **Int J Tuberc Lung Dis.**, 2010; 14:6–14.

SMITH, D. W.; WIEGESHAUS, E. H. What animal models can teach us about the pathogenesis of tuberculosis in humans. **Rev Infect Dis.** 1989; 11(Suppl. 2):S385e93

STOUT, J. E. et al. Paradox of serial interferon-gamma release assays: variability width more important than specificity size. **Int J Tuberc Lung Dis.** 2018; 22(5):518– 523.

TAGMOUTI, S. et al. Reproducibility of interferon gamma (IFN-gamma) release Assays. A systematic review. **Annals of the American Thoracic Society** 2014; 11(8): 1267-76.

TALATI, N. J. et al. Poor concordance between interferon- γ release assays and tuberculin skin tests in diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV-infected individuals. **BMC Infectious Diseases. BioMed Central Ltd**, 2009 Feb.; 9:15.

TALEBI-TAHER M.; ABBASIAN L.; ALAVI-NIAKOU, S. N. et al. Tuberculin Skin Test Conversion among Individuals with Human Immunodeficiency Virus Infection on Antiretroviral Therapy in a Referral Teaching Hospital, Tehran, Iran. **Tanaffos** 2017; 16(3): 201-206

TANG, J.; YAM, W.-C.; CHEN, Z. Mycobacterium tuberculosis infection and vaccine development. **Tuberculosis** 2016; 98, 30–41. doi:10.1016/j.tube.2016.02.005

TANG, P.; JOHNSTON, J. Treatment of Latent Tuberculosis Infection. **Current Treatment Options in Infectious Diseases** 2017; 9(4), 371–379. doi:10.1007/s40506-017-0135-7

TEIXEIRA, H. C.; ABRAMO, C.; MUNK, M. E. Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso. **J Bras Pneumol.** 2007; 33(3):323-334.

TESFAYE, B. et al. The twin epidemics: prevalence of TB/HIV coinfection and its associated factors in Ethiopia; a systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE** 2018; 13(10): e0203986. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203986>.

TOOSSI, Z.; JOHNSON, J. L.; KANOST, R. A. et al. Increased replication of HIV-1 at sites of Mycobacterium tuberculosis infection: potential mechanisms of viral activation. **J Acquir Immune Defic Syndr.**, 2001 Sep 1; 28(1):1-8.

TORNHEIM, J. A.; DOOLEY, K. E. Tuberculosis associated with HIV infection. **Microbiol Spectrum** 2017; 5(1):TNMI7-0028-2016.

TRAJMAN, A.; STEFFEN R.E.; MENZIES, D. Interferon-Gamma Release Assays versus Tuberculin Skin Testing for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Overview of the Evidence. **Pulmonary Medicine** Volume 2013, Article ID 601737, 11 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/601737>

UNAIDS DATA 2018. Disponível em: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaids-data-2018_en.pdf. Acesso em: 12 ago. 2019.

UNAIDS. Global Aids Update. UNAIDS, 2019. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/2019-global-AIDS-update>. Acesso em: 12 ago. 2019.

UZORKA, J. W. et al. Borderline QuantiFERON results and the distinction between specific responses and test variability. **Tuberculosis** 2018 July; 111, 102-108.

UZORKA, J. W. et al. Proof of concept that most borderline Quantiferon results are true antigen-specific responses. **Eur Respir J** 2017; 50: 1701630 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01630-2017>].

VAN LETH, F.; VAN DER WERF, M. J.; BORGDORFF, M. W. Prevalence of tuberculous infection and incidence of tuberculosis: a re-assessment of the styblo rule. **Bull World Health Organ.** 2008;86(1):20e6.

VYNNYCKY, E.; FINE, P. E. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. **Epidemiol. Infect.** 1997; 119, 183–201.

WALLGREN A. The time-table of tuberculosis. **Tubercle** 1948; 29(11):245e51

WANG, L. et al. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. **Thorax** 2002; 57:804–809. 2002.

WEINFURTER, P.; BLUMBERG, H. M.; GOLDBAUM, G.; ROYCE, R.; PANG, J.; TAPIA, J. Predictors of discordant tuberculin skin test and QuantiFERON®-TB Gold In-Tube results in various high-risk groups. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, 2011; 15(8), 1056–1061. doi:10.5588/ijtld.10.0650

WHALEN C. C.; ZALWANGO, S.; CHIUNDA, A.; MALONE, L.; EISENACH, K. et al. Secondary Attack Rate of Tuberculosis in Urban Households in Kampala, Uganda. **PLoS ONE** 2011; 6(2): e16137. doi:10.1371/journal.pone.0016137

WHITWORTH, W. C.; HAMILTON, L. R.; GOODWIN, D. J.; BARRERA, C.; WEST, K. B.; RACSTER, L.; MAZUREK, G. H. Within-Subject Interlaboratory Variability of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Tests. **PLoS ONE** 2012; 7(9), e43790. doi:10.1371/journal.pone.0043790

WINTER, J. R. et al. Tuberculosis infection and disease in people living with HIV in countries with low tuberculosis incidence. **Int J Tuberc Lung Dis**. 2018; 22(7):713–722.

WONG, K. W.; JR. W. R. J. Mycobacterium tuberculosis Exploits Human Interferon γ to Stimulate Macrophage Extracellular Trap Formation and Necrosis. **J Infect Dis**. 2013 Jul; 208(1):109-19. doi: 10.1093/infdis/jit097.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2014**. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Tuberculosis Report 2017. WHO Library. Disponível em: <http://www.who.int>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Tuberculosis Report 2018. WHO Library. Disponível em: <http://www.who.int>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. World Health Organization. Geneva; 2015a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO, 2016. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/ltbi_document_page/en/. Acesso em: 11 jan. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. TB/HIV facts 2015. Disponível em: http://www.who.int/hiv/topics/tb/tbhiv_facts_2015/en/, 2015. Acesso em: 11 jan. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The Stop Tb Strategy: building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. Geneva: World Health Organization, 2006. Disponível em: <https://www.who.int/tb/publications/tb-stoptb-strategy/en/>. Acesso em: 11 jan. 2019.

YANG, C.; LUO, T.; SUN, G. et al. Mycobacterium tuberculosis Beijing strains favor transmission but not drug resistance in China. **Clin Infect Dis** 2012; 55(9): 1179e87

YAP, P. et al. Prevalence of and risk factors associated with latent tuberculosis in Singapore: A cross-sectional survey. **International Journal of Infectious Diseases**, 2018; 72; 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.05.004>.

ZHANG, H. et al. Reversion of QuantiFERON-TB Gold In-Tube test in individuals with and without prophylactic treatment for latent tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis. **J Infect.** 2018 Oct; 77(4):276-282. doi:10.1016/j.jinf.2018.04.009. Epub 2018 May 7.

ZRINSKI, R. et al. Indeterminate Results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay in Nonimmunosuppressed Children. **Archives of Medical Research** 2011; 42, 138e143. doi: 10.1016/j.arcmed.2011.02.001.

APÊNDICES

Universidade de Brasília
Programa de Pós-graduação em Enfermagem
Secretaria de Saúde do Distrito Federal

Título da Pesquisa: O uso de antirretrovirais e da isoniazida no desenvolvimento da tuberculose, a retestagem dos casos com QUANTIFERON-TB GOLD e Prova Tuberculínica na identificação da infecção tuberculosa em uma coorte de pacientes com aids do Distrito Federal

Pesquisadora responsável: (tel.: (61)3356 9225

INSTRUMENTO DA PESQUISA

Data do preenchimento: ___ / ___ / ___

1 Dados de identificação do paciente:

1.1. Nome: _____

1.2. Data de Nascimento: ___ / ___ / ___ 1.3. Telefone: _____

2- Informações sobre o local de seguimento:

2.1. Unidade de saúde:

2.1.1 () Centro de Saúde nº 01 de Ceilândia

2.1.2 () Centro de Saúde nº 11 de Brasília

2.1.3 () Centro de Saúde nº 05 do Gama

2.1.4 () Centro de Saúde nº 01 de Planaltina

2.1.5 () Centro de Saúde nº 01 de Sobradinho

2.1.6 () Hospital Universitário de Brasília

2.1.7 () Unidade Mista de Taguatinga

2.1.8 () Unidade Mista - Regional Sul / Hospital Dia

3- Dados sobre aids, contato com TB, uso de medicamentos (TARV/outros), resultados da prova tuberculínica, CD4, CV e LOG (de maio de 2014 até o momento da entrevista)

3.1. Apresentou alguma doença associada à aids? 1 () Sim 2 () Não

3.1.2. Em caso afirmativo, qual (is)?

3.2. Atualmente, encontra-se com doença relacionada à aids? 1 () Sim 2 () Não

3.2.1. Em caso afirmativo, qual (is)?

3.3. Possui diabetes mellitus?

1 () Sim 2 () Não

3.3.1. Em caso afirmativo, há quanto tempo? _____

3.4. Tem alguma outra doença não relacionada à aids, incluindo DST?

1 () Sim 2 () Não

3.4.1. Em caso afirmativo, qual (is)? _____

3.5. Você teve contato (intradomiciliar/trabalho) com pessoa portadora de tuberculose? 1 () Sim 2 () Não

3.5.1. Em caso afirmativo, quando? _____

3.6. Houve mudança no esquema de TARV?

1 () Sim 2 () Não

3.6.1. **Em caso afirmativo**, qual foi o motivo?

- Falha terapêutica clínica
 Falha terapêutica laboratorial
 Gestação (contraindicação do esquema em uso)
 Coinfecção com tuberculose
 Reação adversa ao (s) TARV's. Qual (is) o(s) medicamento(s)?

Outros: _____

4. RESULTADOS DOS EXAMES REALIZADOS (PT, CD4 E CARGA VIRAL) entre maio/2014 até o momento da entrevista.

4.1. **Realizou Prova Tuberculínica?** 1 Sim 2 Não

4.1.2. Em caso afirmativo, qual foi o resultado? _____ mm

4.1.3. Data: ____/____/____

4.2. **Resultado do CD4, CV e Log (Últimos três meses):**

DATA EXAME	DO	RESULTADOS		
		CD4	CV	LOG

5. INFORMAÇÕES DO SEGUIMENTO DA ILTB (Só preencher se o paciente fez ou se encontra em quimioprofilaxia)

5.1.1. Data do início da ILTB: ____/____/____

5.1.2. Data do término da ILTB: ____/____/____

5.2. Houve intercorrências durante o tratamento da ILTB:

1 Sim 2 Não

5.2.1. Em caso afirmativo, especifique o que? _____

5.3. Número de doses tomadas: (**em meses**) _____

5.4. Concluiu o esquema proposto?

1 Sim 2 Não (abandonou o tratamento)

6. INFORMAÇÕES DO SEGUIMENTO DO TRATAMENTO DA TB (Só preencher se o paciente fez ou se encontra em tratamento de TB)

6.1. Data do diagnóstico de TB: ____/____/____

6.2. Exames utilizados do diagnóstico de TB:

6.2.1. Cultura de escarro foi realizada? 1 Sim 2 Não

Em caso de ter sido realizado, o resultado foi: positivo negativo

6.2.2. Baciloscopia de escarro foi realizada: 1 Sim 2 Não

Em caso de ter sido realizado, o resultado foi: positivo Sim negativo

6.2.3. Apresentou achados clínico-epidemiológico: 1 Sim 2 Não

6.2.3.1. Qual? _____

6.2.4. Cultura para MTB em material proveniente de localização extrapulmonar:

1 Sim 2 Não

Em caso de ter sido realizado, o resultado foi: positivo negativo

Teste de sensibilidade: Drogas sensíveis: _____

Drogas resistentes: _____

6.2.5. **Histopatológico foi realizado:** 1 () Sim 2 () Não

Em caso de ter sido realizado, o resultado foi: positivo () negativo ()

6.2.6. **Teste molecular para MTB:** 1 () Sim 2 () Não

Em caso de ter sido realizado, o resultado foi: positivo () negativo ()

6.2.6.2. Resistência à Rifampicina: 1 () Sim 2 () Não

6.2.6.3. Resistente à Isoniazida: 1 () Sim 2 () Não

6.2.6.4. **Fita HAIN foi realizado?** 1 () Sim 2 () Não

Em caso de ter sido realizado, o resultado foi: positivo () negativo ()

CEPAS RESISTENTES: _____

CEPAS SENSÍVEIS: _____

6.3. Data do início do tratamento de TB: ____/____/____

6.4. Data do término do tratamento de TB: ____/____/____

6.5. Duração do tratamento: _____ meses

6.6. A tuberculose ocorreu após a quimioprofilaxia?

1 () Sim 2 () Não

6.6.1. Em caso afirmativo, quanto tempo depois? _____

6.6.2. Forma clínica da TB: 1 () TB pulmonar 2 () TB extrapulmonar _____

3 () TB pulmonar e extra-pulmonar _____

6.9. EVOLUÇÃO DO CASO DE TB:

6.9.1. () Cura comprovada (baciloscopia negativa no 6º mês de tratamento)

6.9.2. () Cura

6.9.3. () Tratamento em andamento

6.9.4. () Abandono (30 dias contínuos sem medicação)

6.9.5. () Óbito por TB

6.9.6. () Óbito por outra causa

6.9.7. () Transferência

6.9.8 () Falência de tratamento (Paciente com baciloscopia positiva no 3º mês de tratamento).

6.9.9. () MDR

7. RESULTADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS ATUAIS

7.1. **Apresenta tosse?** 1 () Sim 2 () Não

7.2. **Há quanto tempo de tosse?** _____ (em dias)

7.3. **Perda de peso?** 1 () Sim 2 () Não

7.4. **Outra queixa respiratória:** 1 () Sim () Não

Em caso afirmativo, qual(is) a(s) queixa(s)? _____

7.5. **PROVA TUBERCULINA:** _____ mm

7.6. **Contagem de CD4** _____ mm³

7.7. **Carga Viral** _____ mm³

7.8. **Log** _____

7.9. **Baciloscopia de escarro:** positivo () Sim negativo () Não realizado ()

7.10. **Cultura de escarro:** positivo () negativo () Não realizado ()

7.11. **Diagnóstico de TB por achado clínico-epidemiológico:** 1 () Sim 2 () Não

7.12. **Cultura para MTB em espécime extrapulmonar:** positivo () negativo ()

Não realizado ()

7.13. **Histopatológico:** positivo () negativo () Não realizado ()

7.14. **Teste molecular para MTB:** positivo () negativo () Não realizado ()

7.14.1. Resistência à Rifampicina: 1 () Sim 2 () Não

7.14.2. Resistente à Isoniazida: 1 () Sim 2 () Não

7.15. **Fita HAIN:** positivo () negativo () Não realizado ()

CEPAS RESISTENTES: _____

ANEXOS

Universidade de Brasília
Secretaria de Saúde do Distrito Federal

Titulo da Pesquisa: **O uso de antirretrovirais e da isoniazida no desenvolvimento da tuberculose, a retestagem dos casos com QuantiFERON®TB-Gold e Prova Tuberculínica na identificação da infecção por tuberculose em coorte de pacientes com aids, do Distrito Federal.**

Pesquisadores: Maria do Socorro Nantua Evangelista (33673644) e Comitê de Ética em Pesquisa da FEPECS (33254955).

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

O (a) Senhor(a) está sendo convidada a participar do projeto: **O uso de antirretrovirais e da isoniazida no desenvolvimento da tuberculose, a retestagem dos casos com QuantiFERON®TB-Gold e Prova Tuberculínica na identificação da infecção tuberculosa em coorte de pacientes com aids, do Distrito Federal.**

O nosso objetivo é analisar o uso de antirretrovirais e da isoniazida no desenvolvimento da tuberculose, e, os resultados da retestagem dos casos com QuantiFERON®TB-Gold e Prova Tuberculínica na identificação da infecção tuberculosa em coorte de pacientes com aids, do Distrito Federal

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a)

A sua participação será através de um questionário e realização da Prova Tuberculínica e QuantiferonTB-Gold que você deverá responder no setor de DST/HIV na data combinada com um tempo estimado para seu preenchimento de: _____ . Não existe obrigatoriamente, um tempo pré-determinado, para responder o questionário. Será respeitado o tempo de cada um para respondê-lo. Informamos que a Senhor(a) pode se recusar a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para a senhor(a).

Os resultados da pesquisa serão divulgados aqui no Setor DST/HIVE na Instituição UNB/SES-DF/MS podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sobre a guarda do pesquisador.

Se o Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Dr(a) Maria do Socorro Nantua Evangelista (Telefone: 31071976), na instituição UNB, no horário: 8:00 às 17:00hs

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3325-4955.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Nome / assinatura:

Pesquisador Responsável
Nome e assinatura:

Brasília, ____ de _____ de _____



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO
FUNDAÇÃO DE APOIO À PESQUISA

Ofício nº 118/2014-SUTEC/FAPDF

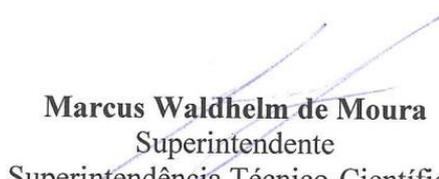
Brasília, 30 de julho de 2014

Prezada Senhora Coordenadora,

É com satisfação que esta FAPDF informa que a vossa proposta intitulada *O uso de antirretrovirais e da isoniazida no desenvolvimento da tuberculose, a retestagem dos casos com QuantiFERON®TB-Gold e Prova Tuberculínica na identificação da infecção por tuberculose em coorte de pacientes com aids, do Distrito Federal* foi aprovada, dentro do Edital 03/2014-PPSUS, com cortes orçamentários, no valor total de R\$ 61.453,00, de acordo com o Quadro que segue em anexo.

Considerando o exposto no **Item 14.1** do Edital acima citado, esta Fundação aguarda o encaminhamento, por parte de Vossa Senhoria, da documentação solicitada para que possa proceder a devida contratação.

Atenciosamente,


Marcus Waldhelm de Moura
Superintendente
Superintendência Técnico-Científica

A Sua Senhoria Professora
Dra. Maria do Socorro Nantua Evangelista
Universidade de Brasília
Brasília-DF

Custeio: R\$ 51.972,00 (84,57%)

Capital: R\$ 9.481,00 (15,43%)

Bolsa: R\$ 0,00 (0,00%)

Total: R\$ 61.453,00 (100%)

Tipo	Item	Detalhamento	Qtd.	Valor Solicitado	Detalhamento Comitê	Qtd. Aprovado	Valor Aprovado
Capital	Material Bibliográfico	Livros e Publicações Técnico-Científicas.	10	R\$ 300,00	Sem Alteração Orçamentária.	10	R\$ 300,00
Capital	Material Permanente e Equipamentos	Microscópio Digital O500 Trinocular com lentes redutoras Opti-Focus de 0.37x 0.50x 0.75x com zoom. Sistema Digital para Captura de Imagens em Alta Resolução Câmera 14.0 HD	1	R\$ 15.000,00	Item Excluído pelo Comitê Gestor.	0	R\$ 0,00
Capital	Material Permanente e Equipamentos	Kit Pipetman Starter, Gilson - Kit de pipetas automáticas P20 (2 a 20 µL), P200 (50 a 200 µL), P1000 (200 a 1000 µL)	1	R\$ 3.981,00	Sem Alteração Orçamentária.	1	R\$ 3.981,00
Capital	Material Permanente e Equipamentos	Termociclador automático para amplificação do DNA bacteriano, com gradiente e bloco de aquecimento com capacidade para 96 tubos.	1	R\$ 17.000,00	Item Excluído pelo Comitê Gestor.	0	R\$ 0,00
Capital	Material Permanente e Equipamentos	Notebook	1	R\$ 2.500,00	Sem Alteração Orçamentária.	1	R\$ 2.500,00
Custeio	Material de Consumo	Canetas, lápis, borracha - Papel A4 - Cartucho para impressora - CD - Grampos e clips	30	R\$ 100,00	Sem Alteração Orçamentária.	30	R\$ 100,00
Custeio	Material de Consumo	Quantiferon TB Gold Tube - (4x100t) - Marca Cellestis	4	R\$ 4.536,00	Sem Alteração Orçamentária.	4	R\$ 4.536,00
Custeio	Material de Consumo	Quantiferon TB Gold Elisa - (8x56t) - Marca Cellestis	7	R\$ 2.904,00	Sem Alteração Orçamentária.	7	R\$ 2.904,00
Custeio	Material de Consumo	Caixa de isopor	10	R\$ 20,00	Sem Alteração Orçamentária.	10	R\$ 20,00
Custeio	Material de Consumo	Software Stata SE 13 Educational single-use-Perpetual license	1	R\$ 2.300,00	Sem Alteração Orçamentária.	1	R\$ 2.300,00
Custeio	Serviço de Terceiros/Pessoa Física	Estatístico	1	R\$ 7.000,00	Valor ajustado pelo CG	1	R\$ 3.000,00
Custeio	Serviço de Terceiros/Pessoa Física	Tradução Inglês - Português	1	R\$ 2.500,00	Item Excluído pelo Comitê Gestor.	0	R\$ 0,00
Custeio	Serviço de Terceiros/Pessoa Física	Digitador	2	R\$ 2.500,00	Sem Alteração Orçamentária.	2	R\$ 2.500,00