



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

DANIELA SILVA DE AQUINO

**TUBERCULOSE LATENTE EM PESSOAS VIVENDO COM HIV: FATORES
ASSOCIADOS AO NÃO INÍCIO DO TRATAMENTO, MÉTODOS DE AFERIÇÃO
DA ADESÃO E EFETIVIDADE DA TERAPIA COM ISONIAZIDA.**

RECIFE - PE

2014

DANIELA SILVA DE AQUINO



**TUBERCULOSE LATENTE EM PESSOAS VIVENDO COM HIV: FATORES
ASSOCIADOS AO NÃO INÍCIO DO TRATAMENTO, MÉTODOS DE AFERIÇÃO
DA ADEÇÃO E EFETIVIDADE DA TERAPIA COM ISONIAZIDA.**

Tese apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutora em Medicina Tropical.

Área de Concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Co-orientadora: Profa. Dra. Líbia Cristina Rocha Vilela Moura

RECIFE – PE

2014

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Mônica Uchôa - CRB4-1010

A657t Aquino, Daniela Silva de.
Tuberculose latente em pessoas vivendo com HIV: fatores associados ao não início do tratamento, métodos de aferição da adesão e efetividade da terapia com isoniazida / Daniela Silva de Aquino . – Recife: O autor, 2014.
129 f. : il.; 30 cm.

Orientadora: Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. HIV. 2. Tuberculose latente. 3. Prevenção. 4. Adesão do paciente. 5. Isoniazida. I. Albuquerque, Maria de Fátima Pessoa Militão de (Orientadora). II. Título.

618.9883

CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2014-226)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)
Pró-Reitoria para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação (PROPESQ)
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical (PPGMEDTROP)

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA TESE DA DOUTORANDA

DANIELA SILVA DE AQUINO

No dia 29 de outubro 2014, às 13h30, na Sala de Aula do Programa, os Membros Doutores: **a Profa. Dra. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho (Presidente da Banca - UFPE), a Profa. Dra. Isabella Coimbra Wagner (UPE), o Prof. Dr. Ulisses Ramos Montarroyos (UPE), a Profa. Dra. Maria Cynthia Braga (CPqAM/FIOCRUZ) e a Profa. Dra. Joanna d’Arc Lyra Batista(IATS)**, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, arguiram a doutoranda **Daniela Silva de Aquino** sobre a sua Tese intitulada “**TUBERCULOSE LATENTE EM PESSOAS VIVENDO COM HIV: FATORES ASSOCIADOS AO NÃO INÍCIO DO TRATAMENTO, MÉTODOS DE AFERIÇÃO DA ADESÃO E EFETIVIDADE DA TERAPIA COM ISONIAZIDA**”, a qual foi orientada pelo **Profa. Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque (CPqAM/FIOCRUZ)** e Co-orientada pela **Profa. Dra. Líbia Cristina Rocha Vilela Moura (UFPE)**. Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da doutoranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Profª. Drª. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

APROVADA

Profa. Dra. Isabella Coimbra Wagner

Aprovada

Prof. Dr. Ulisses Ramos Montarroyos

Aprovado

Profª. Drª. Maria Cynthia Braga

Aprovado

Profa. Dra. Joanna d’Arc Lyra Batista

Aprovada

Profª. Drª. Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

Profª. Drª. Isabella Coimbra Wagner

Prof. Dr. Ulisses Ramos Montarroyos

Profª. Drª. Maria Cynthia Braga

Profa. Dra. Joanna d’Arc Lyra Batista



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL**

REITOR

Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Francisco de Souza Ramos

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Nicodemos Teles Pontes Filho

**COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA TROPICAL**

Valdênia Maria Oliveira de Souza

**VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA TROPICAL**

Vera Magalhães de Silveira

CORPO DOCENTE PERMANENTE

Ana Catarina de Souza Lopes

Ana Lúcia Coutinho Domingues

Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Fábio André dos Santos Brayner

Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Maria Amélia Vieira Maciel

Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

Marli Tenório Cordeiro

Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Valdênia Maria Oliveira de Souza

Vlăudia Maria Assis Costa

Vera Magalhães de Silveira

CORPO DOCENTE COLABORADOR

Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Rejane Pereira Neves

À minha família

AGRADECIMENTOS

A Deus por toda a força, coragem e luz a me guiar, especialmente nos momentos mais difíceis.

Aos meus pais, Pedro e Lúcia, por tudo que me proporcionaram para chegar até aqui, pelo incentivo à minha educação, compreensão e carinho sempre.

A minha irmã Débora pelo apoio e carinho em todos os momentos dessa caminhada.

Aos meus amigos, tios e primos por compreenderem minha ausência em muitos momentos desses últimos anos e pela paciência em me ouvir falar inúmeras vezes do meu trabalho, das minhas preocupações e anseios.

Ao meu esposo José Maciel que aguentou a “pior fase” desse momento e continuou ao meu lado.

Aos colegas de turma por todos os momentos que dividimos, especialmente aos queridos André, Bruno e Fabi, hoje somos muito mais que colegas de turma.

Ao Grupo Aids-PE por todo aprendizado e a toda equipe envolvida nos Hospitais Correia Picanço e Osvaldo Cruz para a concretização desse trabalho, especialmente, Adriana Paula, Perla e Ronalda por todo o seu trabalho e cooperação.

A querida Dra. Magda Maruza pela sua colaboração e contribuição para que esse trabalho pudesse se realizar.

A Dra. Líbia Moura, minha co-orientadora, por acreditar que eu podia dar continuidade ao trabalho iniciado por ela. Agradeço a toda paciência, atenção e aprendizado.

A minha orientadora, Dra. Fátima Militão, sempre firme, mas sem perder a ternura. Valiosíssimos os seus ensinamentos, e mais ainda, seu apoio, sua força e seu estímulo,

especialmente, nesses últimos momentos, em que pensei várias vezes que não ia aguentar chegar ao fim.

Ao professor José Augusto Barros, meu orientador de mestrado, que me apresentou à professora Fátima e sempre foi um grande incentivador na busca de conhecimento.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical pela oportunidade e aos seus professores por toda a contribuição na minha formação acadêmica. Ao secretário, Walter, e à colaboradora, Alice por toda sua atenção.

Aos pacientes, sem eles, nada disso, seria possível.

RESUMO

A tuberculose (TB) é uma das causas mais comuns de morbidade e a principal causa de mortalidade entre os pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). A Organização Mundial de Saúde (OMS) propõe o tratamento para a infecção tuberculosa latente (TBLi) para pacientes vivendo com HIV/Aids (PVHA) com isoniazida (INH) como forma de evitar o aparecimento da TB ativa. Apesar da demonstração em diversos estudos sobre a efetividade da INH na prevenção de TB, a não adesão ao tratamento tem sido comum. O objeto de investigação deste estudo foi a indicação, o início e a adesão ao tratamento preventivo para TB em PVHA atendidos em dois Serviços de Referência para HIV/Aids em Pernambuco no período de Novembro de 2007 a Dezembro de 2012, e para isso, foram realizados dois estudos. O primeiro artigo trata-se de um estudo de coorte prospectivo com pacientes que tinham indicação para realizar o tratamento da TBLi. O objetivo desse estudo foi analisar a efetividade da INH 300mg/dia, por seis meses, e os fatores associados ao não início do tratamento. Dos 232 pacientes com indicação para realizar o tratamento, 162 (69,8%) iniciaram o tratamento para TBLi. Seis pacientes tiveram TB até o final do estudo e a taxa de incidência para aqueles que não iniciaram o tratamento para a TBLi foi três vezes maior do que para aqueles que iniciaram. Na análise multivariada estiveram associadas ao não início do tratamento as variáveis uso de drogas ilícitas e serviço de atendimento. O segundo artigo relata também um estudo de coorte prospectivo com 54 pacientes que iniciaram o tratamento para TBLi acompanhados em apenas um dos serviços de saúde no período de 2009 a 2012. A frequência da adesão ao tratamento da TBLi pelo auto-relato foi de 31,5% e pelo teste de urina, 22,2%. Do total de 324 consultas programadas, foram analisados 177 (54,6%) momentos em que os pacientes retornaram ao serviço para realização do monitoramento do tratamento da TBLi. Após a comparação dos métodos, verificou-se concordância em 142 momentos (coeficiente *Kappa* = 0,38). Percebe-se que ainda há resistência para iniciar e concluir o tratamento da TBLi em PVHA. Assim, é necessário treinar os profissionais de saúde responsáveis pelo cuidado de PVHA, a fim de realizar o tratamento preventivo da TB. Em relação às medidas de adesão, independentemente do método utilizado, é necessário mais compromisso de profissionais de saúde e pacientes para reduzir o número de mortes por TB.

Palavras-chave: HIV. Tuberculose latente. Prevenção. Adesão do paciente. Isoniazida.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is one of the most common causes of morbidity and the leading cause of mortality among patients infected with human immunodeficiency virus (HIV). The World Health Organization (WHO) recommends treatment for latent tuberculosis infection (LTBI) in people living with HIV/Aids (PLWHA) with isoniazid (INH) in order to avoid the onset of active TB. Despite the demonstration of INH effectiveness in preventing TB in PLWHA non-adherence to treatment has been common. The object of investigation of this study was the indication, initiation and adherence to preventive treatment for TB in PLWHA attended in two referral services for HIV/AIDS in Pernambuco during the period of November 2007 to December 2012, for this, were realized two studies. The first article reports a prospective cohort study with PLWHA who were referred for treatment of LTBI. The aim of the study was to analyze the effectiveness of INH 300 mg/day during six months, and identify the factors associated with non-initiation of treatment. From 232 patients referred for LTBI treatment, 162 (69.8%) initiated treatment. Until the end of the study, six patients presented with TB, and the incidence rate for those who had not initiated LTBI treatment was three times higher than for those who had. In the final model of the multivariate analysis the use of illicit drugs and being treated at one of the referral health services were associated with the non-initiation of treatment for LTBI. The second article also reports a prospective cohort study with 54 patients who initiated treatment for LTBI and were monitored at one of the health services during the period 2009-2012. The frequency of adherence to LTBI treatment, measured by self-report was 31.5%, and 22.2% by the INH metabolite test in urine. From a total of 324 scheduled appointments, concordance between the two methods was analyzed 177 (54.6%) times, when patients returned to the clinic to monitor treatment for LTBI. It was verified that self-reporting and the urine test demonstrated low concordance (Kappa coefficient = 0.38). There is still resistance to initiating and carrying out preventive TB treatment in PLWHA. Thus, it is necessary to train the health professionals responsible for the care of PLWHA in order to perform preventive treatment for TB. In relation to measurements of adherence, regardless of the employed method, it only be possible to reduce the number of deaths from TB, with more commitment from health professionals and patients.

Key words: HIV. Latent tuberculosis. Prevention treatment. Patient adherence. Isoniazid.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Modelo teórico. 26

ARTIGO 1

Figura 1 - Fluxograma da população de estudo. 39

Figura 2 - Kaplan-Méier da sobrevida livre de TB segundo o tratamento da TBLi. 42

ARTIGO 2

Figura 1 - Frequência da adesão segundo os métodos de aferição. 44

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1 - Características biológicas, sociais e hábitos de vida das PVHA que tiveram indicação ao tratamento da tuberculose latente, segundo o início da terapia, em Recife, entre 2007 e 2012. 40

Tabela 2 - Características clínicas, laboratoriais e referentes ao serviço de saúde das PVHA que tiveram indicação ao tratamento da TBLi, segundo o início da terapia, em Recife, entre 2007 e 2012. 41

Tabela 3 - Modelo multivariado final para o não início do tratamento da TBLi, em Recife, entre 2007 e 2012. 41

ARTIGO 2

Tabela 1 - Características dos participantes do estudo. 43

Tabela 2 - Características biológicas, sociais e hábitos de vida das PVHA segundo a adesão pelo auto-relato e pelo teste de urina ao tratamento da TBLi, em Recife, entre 2009 e 2012. 45

Tabela 3 - Características clínicas, laboratoriais das PVHA segundo a adesão pelo auto-relato e pelo teste de urina ao tratamento da TBLi, em Recife, entre 2009 e 2012. 46

SUMÁRIO

SEÇÃO I	14
1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 A EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE	18
2.2 EFETIVIDADE DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE	19
2.3 ADESÃO AO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE	22
3 MODELO TEÓRICO	25
4 OBJETIVOS	27
4.1 OBJETIVOS GERAIS	27
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
SEÇÃO II	28
5 MÉTODOLOGIA	29
5.1 DESENHO DO ESTUDO	29
5.2 OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA	29
5.2.1 População do estudo	29
5.2.2 Critérios de inclusão e exclusão	29
5.2.3 Local do estudo	30
5.2.4 Período do estudo	30
5.2.5 Amostra do estudo	30
5.2.6 Variáveis do estudo	31
5.2.6.1 Variáveis dependentes do estudo 1	31
5.2.6.2 Variáveis independentes do estudo 1	31
5.2.6.3 Variáveis dependentes do estudo 2	32
5.2.6.4 Variáveis independentes do estudo 2	32
5.2.7 Coleta de dados	33
5.2.8 Período de seguimento	34
5.2.9 Descrição da técnica utilizada	34
5.2.10 Análise e processamento dos dados	35
5.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	36
SEÇÃO III	37
6 RESULTADOS	38

7 DISCUSSÃO	47
CAPÍTULO IV	52
8 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES	53
REFERÊNCIAS	55

APÊNDICES

APÊNDICE A – Questionário Padronizado

APÊNDICE B – Ficha de coleta de dados

APÊNDICE C – Ficha de monitoramento TBLi

APÊNDICE D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

APÊNDICE E – Versão do artigo 1 em inglês

APÊNDICE F – Versão do artigo 2 em inglês

ANEXOS

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde/Universidade Federal Pernambuco

ANEXO B - Comprovante de submissão do artigo 1

ANEXO C - Comprovante de submissão do artigo 2

SEÇÃO I

1 INTRODUÇÃO

No ano de 2008 surgiu a vontade de realizar um curso de doutorado, de modo que eu pudesse unir as minhas duas grandes áreas de atuação: a farmácia e a saúde coletiva. Então, surgiu a ideia de trabalhar com tuberculose fazendo abordagem sobre tratamento. Conversei com meu ex-orientador de mestrado, já aposentado, que me sugeriu procurar a professora Fátima Militão. A mesma estava envolvida em um projeto de tuberculose latente e me convidou para desenvolver meu estudo sobre a adesão ao tratamento e testar métodos de aferição da terapia. Em 2009 me uni ao grupo Aids-PE, o qual tinha vários projetos de pesquisa em andamento, no mesmo ano realizei seleção no programa de pós-graduação em medicina tropical e em 2010 iniciei meu curso de doutorado.

A ideia inicial teve que ser ampliada devido a dificuldades operacionais. Além da adesão ao tratamento e métodos de aferição da tuberculose latente, também resolvemos verificar o impacto que o tratamento com a isoniazida, droga de escolha para o tratamento da tuberculose latente, tinha na redução da progressão para a tuberculose doença. E assim, chegamos a esse trabalho aqui apresentado que resultou em dois artigos científicos.

Diferentes estudos têm demonstrado que a isoniazida (INH) continua sendo efetiva na prevenção da tuberculose (TB), tanto nas pessoas com infecção como nas sem infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) (HIRANSUTHIKUL et al, 2005; ROWE et al, 2005; SZAKACS et al, 2006). A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que adultos e adolescentes que vivem com HIV e apresentam teste tuberculínico positivo ou desconhecido e para quem foi afastada a TB ativa, devem receber pelo menos seis meses de tratamento para infecção tuberculosa latente (TBLi) com INH, como parte de uma ação abrangente de cuidado do HIV (WHO, 2011).

O tratamento da TBLi deve ser dado a tais indivíduos, independentemente do grau de imunossupressão, e de estarem ou não em uso de terapia antirretroviral (TARV), e também para aqueles que tenham sido anteriormente tratados para a TB e as mulheres grávidas. Para tanto, deve-se considerar o contexto local, como a epidemiologia da TB e do HIV e as maiores taxas de prevalência e transmissão da TB em pessoas que vivem com o HIV (WHO, 2011).

INH por seis meses proporciona uma redução de 69% no risco de progressão de TBLi para TB ativa se tomada regularmente, isto é significativamente menor que a redução no risco com o regime de nove meses, que se aproxima dos 80%, porém, pode ser considerado

aceitável se a conclusão do tratamento é maior (HIRANSUTHIKUL et al, 2005; ROWE et al, 2005; LANDRY; MENZIES, 2008). Além disso, o grupo de diretrizes da OMS considerou que não há estudos comparando diretamente o tratamento da TBLi para seis e nove meses e isso levou o grupo a recomendar fortemente a duração de seis meses (WHO, 2011).

Para verificar a adesão a um medicamento podem ser utilizados métodos diretos e indiretos. Os métodos diretos baseiam-se em dosagens no sangue, na urina ou outros fluidos corpóreos de metabólitos das drogas utilizadas (HAUBRICH, 1999; HIRANSUTHIKUL et al, 2005). Os métodos indiretos mais utilizados são baseados em questionários ou auto-relatos, e além destes, utilizam-se também a contagem manual de medicamentos e o registro diário do uso da medicação (WHITFIELD; COPE 2004; HIRANSUTHIKUL et al, 2005).

Diversos fatores têm sido associados a não adesão ao tratamento da TBLi, porém, os resultados não demonstram consistência entre os fatores preditivos encontrados nos estudos (HIRSCH-MOVERMAN, 2008). Alguns mostram que a falta de moradia, o alcoolismo, idade, o aparecimento de eventos adversos e a falta de cobertura do seguro médico tem influências significantes (LOBUE et al, 2003; KWARA et al, 2008; MINDACHEW et al, 2011).

E ainda, há aqueles que não encontraram correlação entre os fatores estudados e a não adesão à terapia com INH (NGAMVITHAYAPONG et al, 1997; MEISSNER et al, 2002; EIDLITS-MARKUS, 2003; HOVELL et al, 2003). Na verdade, a adesão à terapia na ausência de sintomas tem sido um grande obstáculo a ser enfrentado (HIRANSUTHIKUL et al, 2005; ROWE et al, 2005; SZAKACS et al, 2006).

A infecção pelo HIV é o maior fator de risco para adoecer por TB em indivíduos previamente infectados pelo bacilo (DE COCK et al, 1995; PADMAPRIYADARSINI et al, 2005; WHO, 2010). A alta proporção de reativação de TBLi e a rápida progressão de uma infecção primária ou re-infecção em pacientes infectados pelo HIV aumentou a necessidade do tratamento da TBLi, que passou a ser considerada uma medida de impacto para a saúde pública (KRITSKI, 2000).

Embora, existam diversos estudos apontando a importância da terapia da TBLi, faz-se necessário, em nível local, a realização de pesquisas que identifiquem a prevalência de prescrição ao tratamento da TBLi quando indicado, os fatores associados ao não início desse tratamento, bem como sua efetividade em PVHA. Além disso, é importante avaliar a adesão ao tratamento, comparar técnicas para mensurá-la e identificar a que melhor se adéqua à realidade dos serviços de saúde.

Sendo assim, o presente estudo pretende contribuir para a elaboração de estratégias na rotina dos serviços de saúde, que visem sensibilizar os profissionais de saúde, especialmente, os médicos assistentes a aderirem às recomendações preconizadas e orientarem seus pacientes nos Serviços de Atendimento Especializado para HIV/Aids (SAEs) da importância do tratamento da TBLi, considerando-se que a população de PVHA tem um risco aumentado de desenvolver a doença.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE

A TB é uma doença infecto contagiosa crônica, transmissível, causada por uma bactéria, o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) (bacilo de Koch) e tem como fatores determinantes e condicionantes as precárias condições de renda, habitação, educação e de saúde (BRASIL, 2002).

Embora, potencialmente curável, a TB continua sendo um grande problema de saúde global. É causa de adoecimento entre milhões de pessoas a cada ano e classificada como a segunda principal causa de morte por doenças infecciosas em todo o mundo, após o HIV. De acordo com a OMS um terço da população mundial está infectado pelo MTB e as últimas estimativas são de que ocorreram 8,6 milhões de novos casos em 2012, sendo 1,1 milhão em pessoas HIV positivas, e 1,3 milhão de mortes por TB (980.000 entre pessoas HIV negativas e 320.000 mortes por TB associadas ao HIV) (WHO, 2009; 2013).

O Brasil está situado mundialmente como o 17º país em número de casos entre os 22 países que concentram 82,0% dos casos de tuberculose no mundo. No ano de 2012, foram notificados, 70 mil casos novos, com uma taxa de incidência de 36,1 casos para cada grupo de 100 mil habitantes. No mesmo ano, entre as cinco macrorregiões do Brasil, o Nordeste apresentou-se em 3º lugar na incidência da doença, com 35 casos por 100 mil habitantes (PERNAMBUCO, 2013).

Pernambuco apresenta incidência de TB de 49,8 por 100 mil habitantes, o que representa a 3ª maior taxa no país e a 1ª na Região Nordeste (PERNAMBUCO, 2013). De acordo com a Secretaria de Vigilância em Saúde, no ano de 2010, Pernambuco ocupava o segundo lugar em mortalidade por TB, com uma taxa de 4,0 para cada 100 mil habitantes (BRASIL, 2011).

A pandemia do HIV apresenta um grande desafio para o controle da TB. A sinergia negativa entre TB e HIV é forte. Em uma população com alta prevalência do HIV, a TB é a principal causa de morbidade e mortalidade, e o HIV impulsiona a epidemia de TB em muitos países, especialmente aqueles da África subsaariana. A TB é frequentemente a primeira indicação clínica de que uma pessoa tem uma infecção subjacente por HIV e, como resultado, os serviços de saúde da TB podem ser um ponto de entrada crítico para o diagnóstico, cuidado e tratamento do HIV (SILESHI et al, 2013).

Além disso, a interação entre as epidemias de HIV e TB tem sérias consequências em todo o mundo, e afeta desproporcionalmente as pessoas na África. Em pacientes com Aids e TB ativa, a terapia antirretroviral (TARV) pode ser administrada concomitantemente com o tratamento da TB para evitar infecções oportunistas que podem sobrepor o HIV e aceleram a progressão da doença. A OMS atualmente recomenda que a TARV deve ser iniciada para todos os pacientes coinfectados TB/HIV, independentemente de suas contagens de CD4 (SILESHI et al, 2013).

O risco de desenvolver TB é 20 a 37 vezes maior em PVHA do que naquelas sem a infecção pelo HIV (WHO, 2011). O mecanismo de desenvolvimento de TB nos pacientes com infecção pelo HIV inclui a reativação da tuberculose latente (TBLi) e a rápida progressão de uma infecção primária ou re-infecção. Logo, aumentou a necessidade do tratamento da TBLi, devido a alta frequência da infecção nessa população (KRITSKI, 2000).

2.2 EFETIVIDADE DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE

A terapia preventiva da TB para as pessoas portadoras do HIV vem sendo recomendada pela OMS desde 1998 (WHO, 1998). A eficácia da monoterapia com INH na prevenção da TB ativa foi relatada pela primeira vez em 1957 por Ferebee et al. Diferentes estudos têm demonstrado que a INH continua sendo efetiva na prevenção da TB, tanto nas pessoas com infecção como nas sem infecção pelo HIV (HIRANSUTHIKUL et al, 2005; ROWE et al, 2005; SZAKACS et al, 2006), porém a não adesão ao tratamento é comum.

Em um estudo realizado na cidade do Rio de Janeiro com 138 pacientes, 87,7% foram aderentes ao tratamento da TBLi, e apenas um paciente apresentou TB após o término do tratamento (SOUZA et al, 2009). Outro estudo também realizado no Brasil, conduzido na cidade de Salvador, Bahia, mostra a dificuldade da adesão ao tratamento. Dos 101 pacientes que iniciaram o tratamento da TBLi, apenas 53,5% completaram o regime de seis meses com INH (MACHADO JR. et al, 2009).

Uma revisão sistemática realizada em 2010 com 12 estudos tipo ensaios clínicos randomizados mostrou uma redução na mortalidade e na incidência de TB ativa associada à terapia preventiva com o uso de INH entre indivíduos infectados pelo HIV com um teste tuberculínico (TST) positivo (AKOLO et al, 2010). A terapia com INH por seis a 12 meses reduz significativamente a incidência de TB ativa e a mortalidade. Porém, uma das

complicações mais graves da terapia com INH é a hepatotoxicidade (LANDRY; MENZIES, 2008), embora seja rara (CAILLEAUX-CEZAR, 2012).

A OMS recomenda que adultos e adolescentes vivendo com HIV com TST positivo ou desconhecido e que são susceptíveis de ter TB ativa, devem receber pelo menos seis meses de tratamento da TBLi com INH, como parte de uma ação abrangente de cuidado do HIV. O tratamento da TBLi deve ser dado a tais indivíduos, independentemente do grau de imunossupressão, e também aos que estiverem em uso de TARV, aqueles que tenham sido anteriormente tratados para a TB e as mulheres grávidas. Para tanto, deve-se considerar o contexto local, como a epidemiologia da TB e do HIV e as maiores taxas de prevalência e transmissão da TB em pessoas que vivem com o HIV (WHO, 2011).

De acordo com o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) o tratamento da TBLi deve ser dirigido aos grupos de alto risco de desenvolver TB doença, entre estes, especialmente, os co-infectados pelo HIV e pelo MTB (BRASIL, 2005, 2011). No Brasil, a INH é a droga de escolha para o tratamento da TBLi na dose de 5-10mg/kg (até a dose máxima de 300mg/dia), diariamente, durante seis meses (SBPT, 2009; BRASIL, 2011).

Todavia, existem dificuldades operacionais para a implementação da terapia preventiva para TB nesse grupo de pacientes, tornando-a um problema complexo. Um dos primeiros entraves é a identificação dos candidatos ao tratamento da TBLi, pois em muitos países em desenvolvimento há limitações para o uso rotineiro do TST (WHO, 2009). Em Pernambuco, um estudo incluindo 2.290 indivíduos infectados pelo HIV mostrou que, desse total, apenas, 1.087 (47,5%) realizaram o TST. Nesses pacientes, a prevalência do TST ≥ 5 milímetros foi de 21,6% entre os pacientes com CD4 ≥ 200 e 9,5% entre aqueles com CD4 < 200 ($p = 0,002$) (MOURA et al, 2011).

Além da limitação para a realização do TST e a dificuldade de leitura, devido ao não retorno dos pacientes, inclui-se a falta de recursos para detectar TB ativa entre aqueles que apresentam o TST positivo, ou seja, a baciloscopia e a cultura (HIRANSUTHIKUL et al, 2005). Em seguida, vem a dificuldade em excluir a TB doença entre indivíduos com infecção pelo HIV, especialmente aqueles com imunodeficiência avançada, não reatores ao TST, uma vez que o resultado negativo, não exclui a infecção podendo ocorrer devido à imunodeficiência. Somam-se ainda a dificuldade da distribuição e administração segura da medicação e a falta de adesão de alguns pacientes (AISU, 1995; NGANVITHAYAPONG, 1997; EIDLITZ-MARKUS et al, 2003; HIRANSUTHIKUL et al, 2005; HANIFA et al, 2007).

Segundo a OMS, mesmo quando o TST não for possível de ser realizado, a INH é ainda recomendada em regiões com alta prevalência de TB (WHO, 2009). Contudo, a maior limitação do tratamento com INH por períodos mais prolongados, de nove a 12 meses, é que a taxa de conclusão do tratamento é baixa, cerca de 50 a 60%, reduzindo, substancialmente, a efetividade do tratamento. Por esta razão, regimes mais curtos, como o de seis meses, são recomendados como alternativas (LANDRY; MENZIES, 2008).

INH por seis meses proporciona uma redução de 69% no risco de progressão de TBLi para TB ativa se tomada regularmente. Essa redução é significativamente menor que aquela alcançada com o regime de nove meses, que se aproxima dos 80%, porém, pode ser considerado aceitável se a conclusão do tratamento é maior (HIRANSUTHIKUL et al, 2005; ROWE et al, 2005; LANDRY; MENZIES, 2008). Pois, há que se considerar que se o paciente abandona o tratamento, retorna o risco da progressão de TBLi para TB ativa, resultando no aumento da morbidade e mortalidade e na potencial transmissão de TB dentro da comunidade. Por outro lado, a interrupção da terapia preventiva ou o uso intermitente pode resultar em TB resistente à INH, a qual é mais difícil de tratar e tem um custo maior para o sistema de saúde (MUNSERI et al, 2008).

Além disso, o grupo responsável por elaborar as diretrizes da OMS considerou a evidência existente sobre a duração ideal do tratamento da TBLi, incluindo os regimes de seis, nove, 12 e 36 meses. A evidência focou, primeiramente, na comparação de um período de seis e 12 meses, e não foram encontradas diferenças significativas na efetividade. Apesar do regime de nove meses de tratamento ser apoiado por evidências e recomendado em algumas diretrizes, não há estudos comparando diretamente o tratamento da TBLi para seis e nove meses. Isso levou o grupo de diretrizes a recomendar fortemente a duração de seis meses (WHO, 2011).

Um estudo conduzido no Brasil forneceu evidências sobre a efetividade e segurança de um regime curto de seis meses e auto-administrado de INH, e por esta razão, os pesquisadores recomendam a implementação desta rotina por profissionais de serviços de saúde. As limitações do tratamento da TBLi são a baixa taxa de conclusão para a terapia auto-administrada; as restrições de custo para observar diretamente a terapia em países com baixa renda *per capita*, sem evidências de efetividade superior em relação ao tratamento auto-administrado; e o incentivo de estudos sobre o custo-benefício do regime INH de seis meses em condições locais (SOUZA et al, 2009).

Há ainda que se considerar a baixa adesão dos médicos em prescrever o tratamento para a TBLi. Um estudo realizado na cidade do Rio de Janeiro mostrou que a adesão às diretrizes do HIV é bastante alta para a profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis carinii* e moderada a baixa, com monitorização de rotina de marcadores clínicos de HIV padrão. No entanto, a adesão é muito pobre para a detecção e tratamento da TBLi em pacientes infectados pelo HIV (SARACENI et al, 2011).

2.3 ADESÃO AO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE

A adesão a qualquer medicamento pode ser aferida por meio de métodos diretos e indiretos. Os métodos indiretos mais utilizados são baseados em questionários ou auto-relatos, contagem manual de medicamentos e registro diário do uso da medicação (HAUBRICH, 1999; WHITFIELD; COPE, 2004; HIRANSUTHIKUL et al, 2005; HANIFA et al, 2007). Os métodos diretos são baseados em dosagens no sangue, na urina ou outros fluidos corpóreos de metabólitos das drogas utilizadas (EIDLITZ-MARKUS et al, 2003; WHITFIELD; COPE, 2004; BRITO et al, 2006).

O método do auto-relato consiste em o paciente responder a um questionário sobre a utilização do medicamento e o teste de pesquisa de metabólitos na urina consiste em coletar a urina do paciente e realizar um teste químico colorimétrico que vai identificar através da mudança de cor das fita de papel se o paciente está tomando o medicamento ou não.

A literatura médica aponta que a não adesão a cuidados de saúde, em algum grau, é universal, ocorrendo tanto em países ricos como em países pobres, mesmo para doenças que envolvem potenciais riscos de vida (BRITO, 2006).

Enquanto o alto consumo de medicamentos é demonstrado e discutido por diversos estudos e desperta a preocupação em profissionais e autoridades de saúde, a questão da não adesão ao tratamento medicamentoso prescrito também tem tomado importância nas últimas décadas e está sendo incluída na lista de preocupações dos profissionais de saúde, juntamente com outros fatores que influenciam o uso racional de recursos terapêuticos (LEITE; VASCONCELOS, 2003).

A adesão ao tratamento influencia resultados de saúde individuais e o custo total de cuidados de saúde e, no caso de infecções transmissíveis como a TB e a infecção pelo HIV, pode influenciar o surgimento e disseminação de novas cepas dos agentes. No caso da TB, os esforços para melhorar a adesão se concentraram principalmente no tratamento da doença.

Vários fatores contribuem para a priorização de saúde pública de adesão ao tratamento da TB: 1) A tuberculose é contagiosa, com um alto risco de transmissão; 2) a não-adesão prolonga a fase infecciosa, 3) não adesão aumenta o desenvolvimento e disseminação de microorganismos resistentes a drogas; e 4) os custos humanos e fiscais de tratamento da TB resistente a medicamentos são substanciais. Esses fatores têm solicitado intervenções de adesão abrangentes para a doença TB (HIRSCH-MOVERMAN et al, 2008).

Diversos fatores têm sido associados a não adesão ao tratamento da TBLi, porém, os resultados não demonstram consistência entre os fatores preditivos encontrados nos estudos (AILINGER et al, 2007; HIRSCH-MOVERMAN, 2008; MUNSERI et al, 2008). Alguns mostram que a falta de moradia, o alcoolismo, idade, o aparecimento de eventos adversos e a falta de cobertura do seguro médico tem influências significantes (LOBUE et al, 2003; KWARA et al, 2008; MINDACHEW et al, 2011).

E ainda, há aqueles que não encontraram correlação entre os fatores estudados e a não adesão à terapia com INH (NGAMVITHAYAPONG et al, 1997; MEISSNER et al, 2002; EIDLITS-MARKUS, 2003; HOVELL et al, 2003). Além disso, a adesão à terapia na ausência de sintomas tem sido um grande obstáculo a ser enfrentado (HIRANSUTHIKUL et al, 2005; ROWE et al, 2005; SZAKACS et al, 2006).

Estudos brasileiros indicam que o baixo nível educacional e socioeconômico, além de hábitos de vida prejudiciais à saúde, são os fatores que aumentam a vulnerabilidade e podem estar relacionados à não adesão e ao abandono do tratamento da TB (GONÇALVES et al, 1999; MENDES; FENSTERSEIFER, 2004).

Alguns autores consideram que a aferição do grau de adesão através de questionários ou auto-relatos tendem a superestimar a medida de adesão porque parte dos pacientes não fornece informações corretas sobre as drogas tomadas (HAUBRICH et al, 1999). Contudo, Hecht (1998) identificou o auto-relato como mais confiável do que a avaliação médica e considerou que os procedimentos de contagem do número de comprimidos usados não garantem a fidedignidade, uma vez que os comprimidos podem ser descartados e pode até mesmo haver manipulação dos dispositivos eletrônicos para alterar o número de comprimidos usados. Em um estudo realizado na Etiópia, os autores justificaram o uso do auto-relato pela praticidade, baixo custo, a disponibilidade para obter a informação desejada, e para identificar pacientes em risco para não adesão (MINDACHEW et al, 2011).

Em relação à INH foram desenvolvidos testes para pesquisar metabólitos desta droga na urina (WHITFIELD; COPE, 2002; 2004; EIDLITS-MARKUS, 2003). O método Arkansas

foi um dos primeiros a ser utilizado, e originalmente, apresentou como limitações para o seu uso o custo elevado, o longo tempo para sua realização e a necessidade e manuseio de soluções e reagentes potencialmente tóxicos (SCHRAUFNAGEL, 1990).

Um outro teste para detecção de INH na urina foi desenvolvido mais recentemente. Trata-se de um teste colorimétrico, relatado como de uso simples e rápido, o *Point-of-care test*, denominado IsoScreen. A mudança de cor é o indicador tomado para aferir a presença de metabólito de INH na urina. Desta forma, são consideradas reagentes aquelas amostras que, no período de até cinco minutos, mudarem de cor da urina para azul escuro, indicando adesão ao tratamento (WHITFIELD; COPE, 2004). Porém, os estudos que utilizam a detecção de metabólitos na urina não fazem referência a este teste, nem tampouco, são encontrados relatos sobre a sua validação.

Entretanto, fitas de papel utilizando a mesma reação química foram produzidas e tem sido utilizadas, embora também tenham custo elevado e produzam resultados dentro de 15 a 30 minutos (KILBURN et al, 1972; HANIFA et al, 2007). Há disponível no mercado o teste *BBL[®] Taxo INH Test Strips* (Becton & Dickinson Diagnostic Systems), no qual fitas de papel com reagentes detectam a presença de ácido isonicotínico e seus metabólitos na urina de pacientes. Detecta a presença de INH ingerida até 48h antes do teste (EIDLITS-MARKUS, 2003), sendo a sensibilidade e especificidade altas em até 24h após a ingestão de INH, variando de 96 a 99% e mais de 98%, respectivamente (EIDLITS-MARKUS, 2003; HANIFA et al, 2007).

Apesar das evidências da efetividade da INH na prevenção da TB, torna-se necessária a realização de estudos na rotina dos serviços de saúde, em diversos locais, que avaliem a adesão dos médicos assistentes ao tratamento da TBLi, isso é, à sua prescrição quando indicado, e efetividade do tratamento da TBLi em PVHA, pelo fato de possuírem um alto risco de desenvolver TB. Além disso, é importante avaliar técnicas para mensurar a adesão ao tratamento e identificar a que melhor se adéqua à realidade dos serviços de saúde.

Dessa forma, os resultados poderão levar a uma maior compreensão das dificuldades a serem vencidas no manejo medicamentoso dessas duas infecções que têm uma interação bastante negativa, tanto para a saúde do indivíduo, quanto para o controle das doenças na população. Além disso, pode-se contribuir para a implementação de condutas e protocolos de acompanhamento diferenciados para subgrupos em maior risco de não adesão ao tratamento da TBLi.

3 MODELO TEÓRICO

O tratamento da coinfeção HIV/TB tem sido um grande desafio para os serviços de saúde, especialmente para os países em desenvolvimento. A TB se revela como a principal causa de óbito entre os PVHA. Desde a década de 90, a OMS preconiza o tratamento preventivo para TB e vários estudos demonstram a efetividade da INH no tratamento da TBLi. Porém, algumas dificuldades vêm sendo identificadas para a realização desse tratamento.

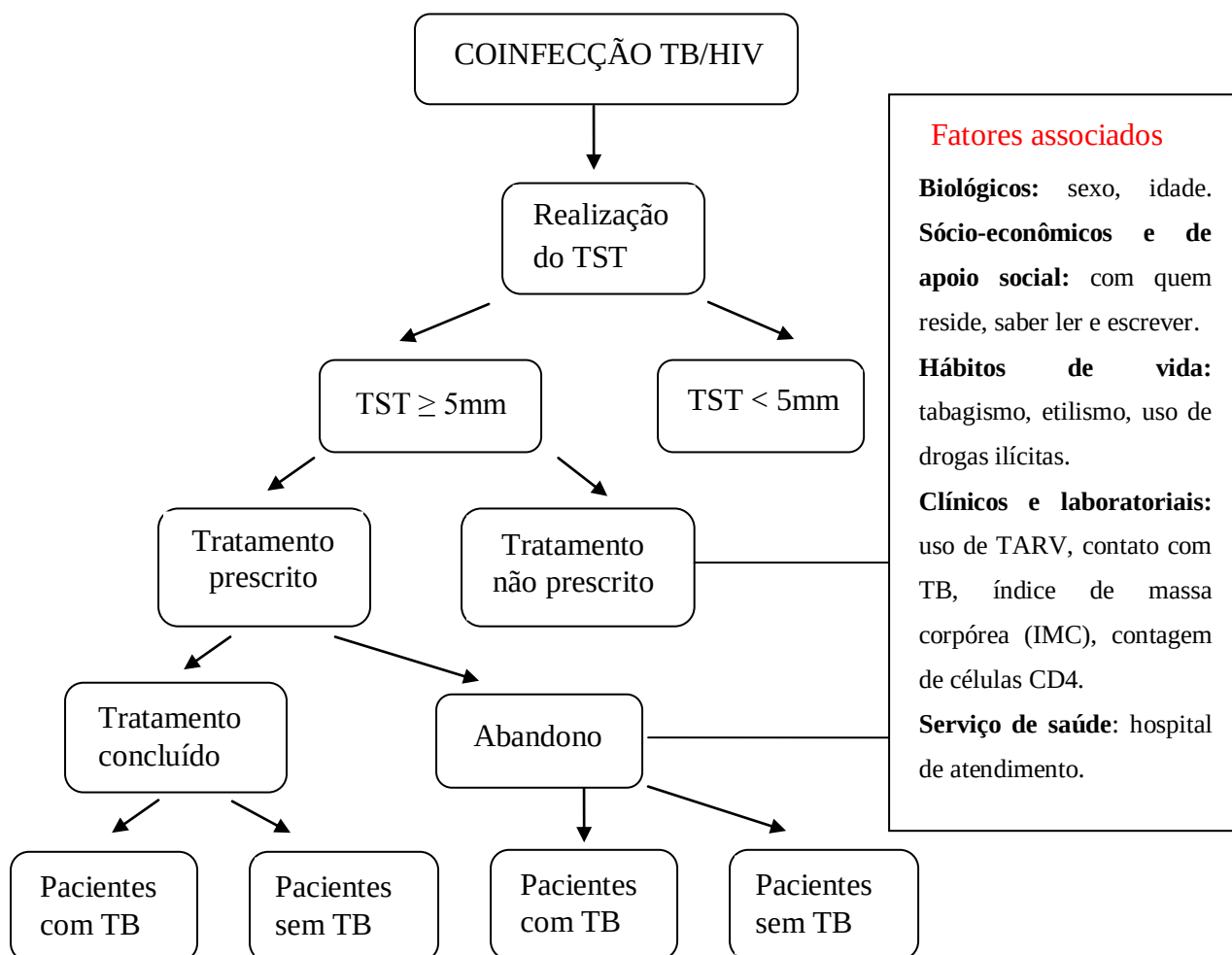
Primeiramente, existe a dificuldade em se realizar o TST, uma vez realizado, há dificuldade em se proceder à leitura pelo não retorno dos pacientes ao serviço.

Todavia, uma vez realizado o TST e a leitura apresentando um resultado positivo, ainda pode haver resistência dos médicos assistentes em prescrever o tratamento para a TBLi aos seus pacientes. E quando o fazem, muitas vezes, os pacientes não aderem ao tratamento. O que leva os médicos a não prescreverem o tratamento, e uma vez prescrito, porque os pacientes não aderem ao tratamento da TBLi?

Também, faz-se necessário verificar o quanto o tratamento preventivo com INH é capaz de evitar o aparecimento da TB doença.

Dessa forma, este estudo teve como objetivo verificar a adesão ao tratamento tanto por parte dos médicos quanto pelos pacientes e identificar os fatores que podem influenciar a adesão ao tratamento da TBLi e interferir na efetividade da INH em nível local conforme mostra a figura 1.

Figura 1- Modelo teórico.



Fonte: a autora

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVOS GERAIS

Estimar a frequência de prescrição médica ao tratamento da TBLi com INH 300mg/dia, fatores associados ao não início do tratamento e a efetividade do tratamento em PVHA numa coorte de pacientes atendidos em dois hospitais de referência na cidade do Recife no período de 2007 a 2012.

Em uma subamostra de pacientes atendidos em um hospital de referência, descrever a frequência de adesão ao tratamento da TBLi e verificar a concordância de sua mensuração por método indireto (auto-relato) e direto (pesquisa de metabólitos na urina), na cidade do Recife no período de 2009 a 2012.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a frequência da prescrição médica para o tratamento da TBLi com INH 300mg/dia , em seis meses de observação a partir da indicação;
- Analisar a associação entre os fatores biológicos; condições socioeconômicas; hábitos e estilo de vida; os fatores clínicos, laboratoriais e referentes ao serviço de saúde e o início do tratamento da TBLi prescrito pelo médico assistente;
- Comparar as taxas de incidência de TB doença segundo a condição de prescrição do tratamento para TBLi;
- Descrever a frequência de adesão ao tratamento de TBLi em uma subamostra da coorte de pacientes;
- Avaliar a concordância da mensuração de adesão ao tratamento da TBLi por método indireto (auto-relato) e método direto (detecção de metabólitos de INH na urina).

SEÇÃO II

5 METODOLOGIA

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Para o artigo 1 foi conduzido um estudo de coorte prospectivo de pacientes infectados pelo HIV e pelo *M. tuberculosis* que tiveram indicação de iniciar o tratamento para TBLi.

Para o artigo 2 foi conduzido um estudo de coorte prospectivo de pacientes infectados pelo HIV e pelo *M. tuberculosis* que tiveram indicação e iniciaram o tratamento para TBLi.

5.2 OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA

5.2.1 População do estudo

A população do estudo foi constituída por pacientes infectados pelo HIV e pelo *M. tuberculosis*, maiores de 18 anos, que tiveram indicação para iniciar o tratamento para TBLi, segundo as recomendações do Ministério da Saúde (MS) (BRASIL, 2005), no período de novembro de 2007 a maio de 2012 acompanhados em dois Serviços de Atendimento Especializado para HIV/Aids (SAEs) no Estado de Pernambuco, o Hospital Correia Picano e o Hospital Universitário Oswaldo Cruz, responsáveis por cerca de 70% do atendimento a pacientes HIV positivos no Estado.

5.2.2 Critérios de inclusão e exclusão

No artigo 1 foram incluídos os pacientes que tiveram indicação para iniciar o tratamento para TBLi seguindo os critérios da orientação do MS (PPD $\geq$ 5mm; história de contato domiciliar ou institucional com pacientes com TB ativa e cicatriz na radiografia de tórax). Foram excluídos do estudo pacientes com TB ativa – diagnosticada pelo médico assistente.

No artigo 2 foram incluídos no estudo pacientes que tiveram indicação e iniciaram o tratamento para TBLi por decisão do médico assistente, seguindo os critérios da orientação do MS (PPD $\geq$ 5mm; história de contato domiciliar ou institucional com pacientes com TB ativa e cicatriz na radiografia de tórax). Foram excluídos do estudo pacientes com TB ativa – diagnosticada pelo médico assistente.

5.2.3 Local do estudo

O Hospital Correia Picano é o principal serviço de referência para indivíduos infectados pelo HIV em Pernambuco, sendo responsável por mais de 50% do atendimento a esses pacientes no Estado. Atualmente, o serviço tem em registro ativo cerca de 5.500 pacientes dos quais, aproximadamente, 85% utilizam terapia antirretroviral. Cerca de 700 pacientes são matriculados anualmente, na proporção de dois homens para cada mulher. O serviço realiza atendimentos em caráter ambulatorial com equipe multiprofissional, em regime de hospital dia e de internamento.

O Hospital Universitário Oswaldo Cruz pertence à Universidade de Pernambuco (UPE) e está integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS) como unidade de assistência terciária com serviços de alta complexidade. Cerca de 2.000 pacientes estão cadastrados para uso de terapia antirretroviral, o que representa 85% dos pacientes acompanhados no Serviço.

5.2.4 Período do estudo

O estudo do artigo 1 teve início em novembro de 2007, os pacientes foram recrutados até maio de 2012 e o término do estudo ocorreu em dezembro de 2012.

O estudo do artigo 2 teve início em setembro de 2009, os pacientes foram recrutados até maio de 2012 e o término ocorreu em novembro de 2012.

5.2.5 Amostra do estudo

Para o estudo 1 foram selecionados todos os indivíduos coinfetados pelo HIV e pelo *M. tuberculosis* que tiveram indicação para iniciar o tratamento para TBLi no período de novembro de 2007 a maio de 2012, totalizando 232 pacientes.

Para o estudo 2 foram selecionados para o estudo todos os indivíduos coinfetados pelo HIV e pelo *M. tuberculosis* que tiveram indicação e iniciaram o tratamento para TBLI no período de setembro de 2009 a maio de 2012, totalizando 54 pacientes.

5.2.6 Variáveis do estudo

5.2.6.1 Variáveis dependentes do estudo 1

Para a análise dos fatores associados ao não início do tratamento da TBLi, considerou-se como variável dependente o início do tratamento da TBLi (Sim/Não).

Para a análise de efetividade do tratamento de TBLi a variável dependente, ou desfecho, foi definida como o tempo até a ocorrência da TB ativa (falha), ou até o óbito ou término do estudo (censura).

5.2.6.2 Variáveis independentes do estudo 1

- Características biológicas, sociais, hábitos de vida, características clínicas, laboratoriais e do serviço de saúde.

Variável independente	Definição	Categorização
Sexo		Masculino Feminino
Idade	Idade do paciente no início do tratamento	< 40 anos ≥ 40 anos
Sabe ler e escrever		Sim Não
Com quem reside	Apoio social	Mora sozinho Mora acompanhado
Uso de drogas	Uso atual ou anterior de drogas ilícitas (maconha, cocaína, crack e cola).	Sim Não
Uso de álcool	Uso rotineiro de álcool.	Bebe Não bebe
Tabagismo	Fuma cigarros	Fumante Ex-fumante Nunca fumou
Uso de TARV	Uso atual de terapia antirretroviral	Sim Não
CD4	Contagem de células CD4 até seis meses antes ou depois do início do tratamento da tuberculose latente	< 200 ≥ 200
IMC	Valor do índice de massa corpórea do paciente	< 18,5 Desnutrido ≥ 18,5 Nutrido
Contato TB	Relacionamento com alguém que tem tuberculose ativa	Sim Não

Serviço	Hospital em que o paciente é acompanhado	HCP HUOC
TB	Paciente com indicação ao tratamento da TBLi que desenvolveu TB	Sim Não

5.2.6.3 Variáveis dependentes do estudo 2

Variável Dependente	Definição	Categorização
Adesão ao tratamento da TBLi pelo método indireto	A tomada de pelo menos 80% das doses prescritas relatada pelo paciente, ou seja, pacientes que retornaram ao longo dos seis meses de tratamento e relataram a tomada de INH em pelo menos 5 meses.	Sim Não
Adesão ao tratamento da TBLi pelo método direto	A tomada de pelo menos 80% das doses prescritas confirmadas através do teste de urina, ou seja, pacientes que ao longo dos seis meses tiveram de 5 a 6 medidas positivas aferidas pelo teste de detecção de metabólitos de INH na urina.	Sim Não

5.2.6.4 Variáveis independentes do estudo 2

- Características biológicas, sociais, hábitos de vida, características clínicas, laboratoriais e do serviço de saúde.

Variável independente	Definição	Categorização
Sexo		Masculino Feminino
Idade	Idade do paciente no início do tratamento	< 40 anos ≥ 40 anos
Sabe ler e escrever		Sim Não
Com quem reside	Apoio social	Mora sozinho Mora acompanhado
Uso de drogas	Uso atual ou anterior de drogas ilícitas	Sim

	(maconha, cocaína, crack e cola).	Não
Uso de álcool	Uso rotineiro de álcool.	Bebe Não bebe
Tabagismo	Fuma cigarros	Fumante Ex-fumante Nunca fumou
Uso de TARV	Uso atual de terapia antirretroviral	Sim Não
CD4	Contagem de células CD4 até seis meses antes ou depois do início do tratamento da tuberculose latente	< 200 ≥ 200
IMC	Valor do índice de massa corpórea do paciente	< 18,5 Desnutrido ≥ 18,5 Nutrido
Contato TB	Relacionamento com alguém que tem tuberculose ativa	Sim Não

5.2.7 Coleta de dados

O resultado TST é o principal indicador para realização do tratamento da TBLi. Então, inicialmente foi realizado o TST, mediante a técnica de Mantoux com aplicação de 0,1 ml do PPD (*purified protein derivative*) RT 23 por via intradérmica, no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, por técnicos treinados, e definido como reator pela presença da endureção $\geq 5\text{mm}$ 72 horas após aplicação.

As informações foram coletadas através de entrevistas e preenchimento de questionários elaborados especificamente para a pesquisa (Apêndice A e Apêndice B). Além do questionário utilizou-se uma ficha de monitoramento sobre a realização do tratamento preventivo para TB com INH, aparecimento de reações adversas, sintomas de TB, infecções oportunistas e uso de outras medicações, que foi preenchido pela pesquisadora principal (Apêndice C). Esses instrumentos foram padronizados com perguntas objetivas e respostas codificadas, pré-testadas em estudo piloto, para minimizar vieses de informação. Com o mesmo objetivo os entrevistadores foram submetidos a um treinamento para aplicação do questionário e padronização das entrevistas.

Durante o período de acompanhamento da coorte os exames de hemograma, bioquímica e radiografia de tórax foram realizados nas Unidades de Referências, o CD4 foi coletado nas Unidades de Referência e encaminhado ao Laboratório Central (LACEN), onde foi realizado.

5.2.8 Período de seguimento

Para o estudo 1, considerou-se como tempo de seguimento o período de tempo desde a indicação do tratamento para a TBLi até o diagnóstico de TB (falha) ou até o óbito ou término do estudo (censura). Os pacientes que foram a óbito tiveram a data e causa de sua morte verificada no SIM. Os pacientes que não evoluíram a óbito ou TB foram censurados na data final de acompanhamento (31 de dezembro de 2012). Durante os seis meses da tomada de INH os pacientes foram avaliados mensalmente, na data apazada para o recebimento da medicação, por meio de uma entrevista realizada por um profissional de saúde treinado especificamente para este fim.

Quando os pacientes não compareciam na data apazada era feito um contato por telefone. No caso dos pacientes que abandonaram o tratamento e que não retornaram aos serviços de saúde até o final do período do estudo, realizou-se uma busca no Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) para verificar a ocorrência da TB e no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) para verificar se houve óbito até a data final do estudo, utilizando-se o programa Reclink, que permite associar arquivos com base no relacionamento probabilístico dos registros (CAMARGO JR; COELI, 2000).

Para o estudo 2, a data inicial do seguimento foi definida como a data em que o paciente iniciou o tratamento de TBLi. Os pacientes responderam mensalmente a um questionário sobre adesão ao medicamento (método indireto) e coletaram a urina para ser submetida ao teste colorimétrico da fita reativa *BBL[®] Taxo INH Test Strips* (método direto) que detecta metabólitos da INH na urina.

Os indivíduos foram acompanhados por um período de seis meses, totalizando 324 momentos, em potencial, para comparação dos métodos. Ambos os métodos foram realizados, respectivamente, por um pesquisador e um técnico do serviço. O resultado de cada procedimento (entrevista e pesquisa de metabólicos de INH na urina) foi mascarado em relação ao resultado do outro método.

5.2.9 Descrição da técnica utilizada

No estudo 2, a padronização da técnica de análise das amostras de urina foi assegurada pelo fato de ser feita pela pesquisadora e um técnico treinado pela pesquisadora para garantir a padronização.

BBL[®] Taxo INH Test Strips são fitas de papel impregnadas com cloramina T, tiocianato de potássio, ácido cítrico e ácido barbitúrico. Para realizar a análise da urina, insere-se uma fita no tubo que contém a amostra da urina e aguarda-se até que a urina seja absorvida em toda a extensão da fita. Deixa-se à temperatura ambiente de 15 a 30 minutos, observa-se e anota-se o resultado (BD, 2005).

5.2.10 Análise e processamento dos dados

No estudo 1, para cada uma das análises descreveu-se a distribuição de frequência de todas as variáveis. Realizou-se o teste do Qui-quadrado e calculou-se o valor de p para verificar a existência de diferenças entre os grupos, adotando-se uma significância de 5% de ($p < 0,05$). A população estudada foi descrita considerando-se os grupos “iniciou o tratamento para TBLi” (Sim/Não). Realizou-se análise de regressão logística univariada e multivariada para identificar os fatores associados ao início do tratamento da TBLi.

Para a análise da efetividade do tratamento da TBLi calculou-se a taxa de incidência de TB (densidade de incidência pessoa/ano) na coorte e estratificada por grupos segundo a condição de início do tratamento com INH. Foram apresentadas as curvas de sobrevida livre de TB segundo a condição de tratamento para TBLi pelo método de Kaplan Méier em um referido período de tempo. Não foi possível realizar a análise de regressão proporcional de Cox, devido ao pequeno número de eventos ocorridos.

Todos os modelos estatísticos foram executados através do programa estatístico STATA versão 12.0.

No estudo 2, para cada indivíduo estudado foi construído um indicador binário, tanto para o auto- relato de tomada de medicamento, como para o resultado do teste da urina. Para ambos os métodos, considerou-se o valor zero (0) - correspondendo ao resultado negativo, que era a não adesão e o valor um (1) - correspondendo ao resultado positivo, que era a adesão à medicação (adaptado de BRITO, 2006).

Ao final dos seis meses, obteve-se para cada indivíduo, a soma dos valores do indicador binário, um índice que varia de 0 a 6 para cada método. Para efeito de cálculo deste índice, só foram considerados os casos que compareceram regularmente ao serviço e realizaram a entrevista e o teste da urina, tendo sido estabelecido, para isso, um prazo de mais 7 e menos 7 dias a partir da data de cada entrevista e do teste da urina. O não comparecimento

ao serviço de saúde em até 7 dias após a data marcada, era considerado como falta e aquele momento não foi computado no acompanhamento.

Para fins analíticos e de decisão, foram gerados dois grupos: não adesão (índice<5) e adesão (índice≥5) para cada método. Descreveu-se a distribuição de variáveis segundo os grupos, para cada método. Realizou-se o teste do Qui-quadrado e calculou-se o valor de p para verificar a existência de diferenças entre os grupos, considerando-se como estatisticamente significativa o nível de $p<0,05$.

Calculou-se coeficiente de *Kappa* e os métodos foram comparados segundo sua classificação ($> 0,80$ = excelente; $0,60$ a $0,80$ = bom; $0,40$ a $0,60$ = regular e $< 0,40$ = ruim). Essa análise foi realizada utilizando-se o programa EPI INFO versão 6.

5.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto de pesquisa faz parte de um projeto interinstitucional, cujo título é “Estudo Clínico-Epidemiológico da Co-infecção HIV/tuberculose em Recife”, submetido e aprovado pelo CEP/CCS/UFPE sob protocolo n. 254/05 (Anexo A) e aprovado pelo Ministério da Saúde no processo licitatório n. 322/2005, convocatória n.1/2005. Também recebeu autorização da direção do Hospital Correia Picanço e da direção do Hospital Universitário Osvaldo Cruz para o desenvolvimento em seus ambulatórios. Para a realização dos estudos, os pacientes foram informados sobre os objetivos da pesquisa e, após a sua concordância em participar da mesma, foram convidados a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice D).

SEÇÃO III

6 RESULTADOS

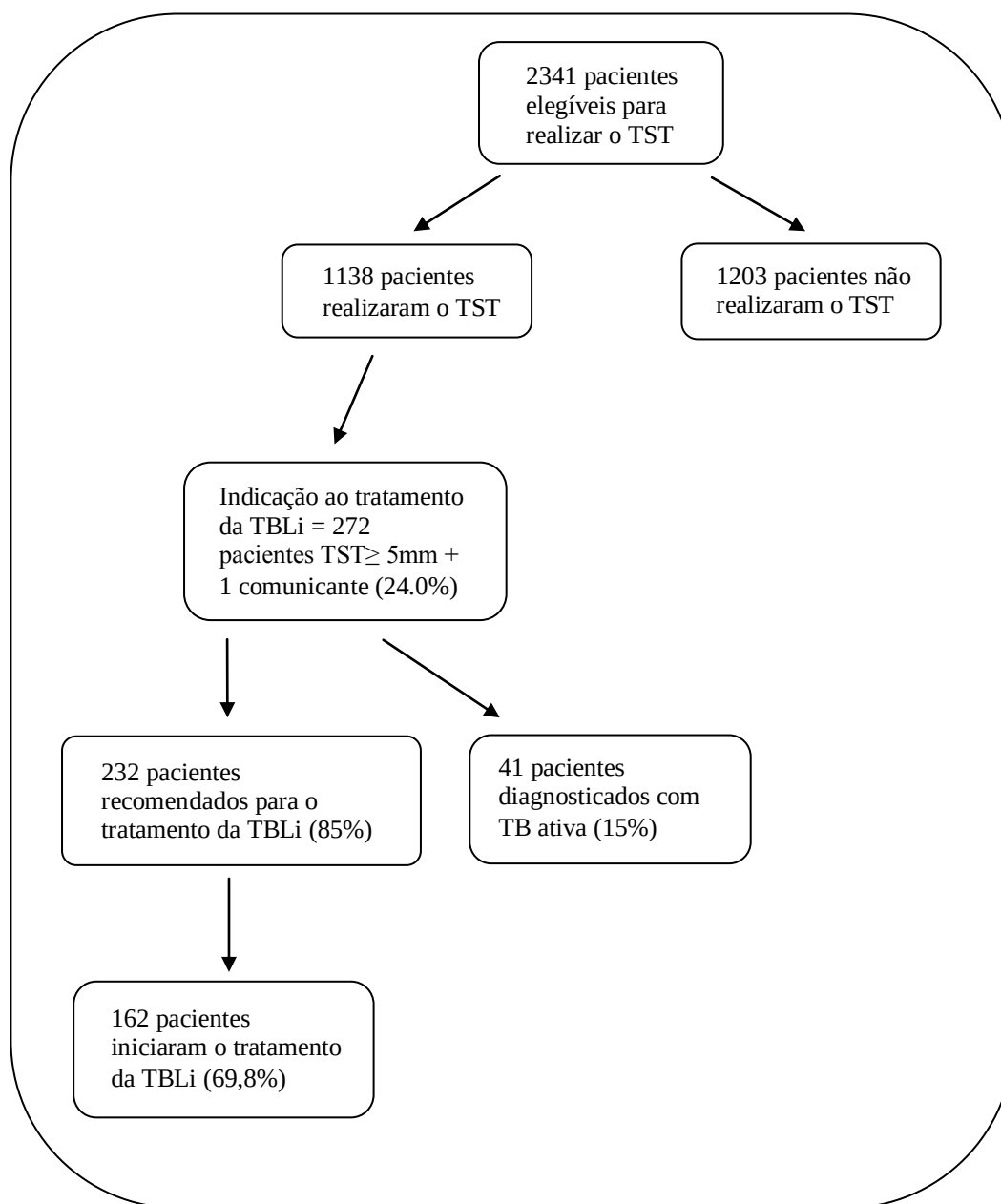
Essa tese teve como resultados dois artigos. O primeiro artigo foi intitulado “Fatores associados à terapia com isoniazida e impacto na prevenção da tuberculose em pessoas vivendo com HIV/Aids” (Apêndice E). O segundo artigo foi intitulado “Adesão ao tratamento da tuberculose latente em pacientes com coinfeção HIV/tuberculose” (Apêndice F). Os resultados de ambos são apresentados a seguir.

No artigo 1, entre os 2.341 pacientes acompanhados na coorte, 1.138 pacientes realizaram o TST, desse total 272 tiveram resultado do TST ≥ 5 mm e um paciente era comunicante de TB, mas só 232 foram elegíveis para o tratamento da TBLi, porque 41 pacientes foram diagnosticados com TB (figura 1).

A maioria dos pacientes incluídos no estudo eram do sexo masculino (57,3%), com idade maior ou igual a 40 anos (52,6%), residindo com alguém (81,2%) e 91,8% sabiam ler e escrever. Em relação ao hábitos de vida os não fumantes e ex-fumantes representaram 68,5% dos pacientes, 56,9% não bebiam e 71,5% não faziam uso de drogas ilícitas.

A TARV era utilizada por 80,6% dos pacientes e 65,8% não teve contato com TB. 94,7% dos pacientes apresentaram a contagem de células CD4 ≥ 200 células / mm³ e 95,7% apresentaram IMC $\geq 18,5$ kg/m².

Figura 1 - Fluxograma da população de estudo.



Fonte: a autora

Dos 232 pacientes com indicação para realizar o tratamento para TBLi, 162 (69,8%) iniciaram o tratamento para TBLi até maio de 2012 e a maioria era assistida no serviço 1 (69,4%). As proporções das demais características se assemelham às características da coorte, atentando-se para “saber ler e escrever”, $p=0,005$; “uso de drogas ilícitas”, $p=0,02$ e o serviço de atendimento, $p=0,000$, onde as diferenças foram estatisticamente significantes. Ou seja, o início do tratamento foi mais de duas vezes maior no grupo de pessoas que sabiam ler e escrever (68,1%) do que naquele que não sabiam ler nem escrever (31,9%). A condição de ser usuário de drogas esteve associada ao não início do tratamento. Em relação ao serviço de

atendimento, o serviço 1 teve uma incidência mais de quatro vezes maior de início do tratamento (82%) do que no serviço 2 (18%). As tabelas 1 e 2 apresentam as características biológicas, sociais, hábitos de vida, características clínicas, laboratoriais e referentes ao serviço de saúde em PVHA considerando o início do tratamento da TBLi.

Tabela 1 - Características biológicas, sociais e hábitos de vida das PVHA que tiveram indicação ao tratamento da TBLi, segundo o início da terapia, em Recife, entre 2007 e 2012.

	Tratamento da TBLi		<i>P</i>
	Sim (n = 162)	Não (n =70)	
Sexo			0.7444
Feminino	68 (68.7%)	31 (31.3%)	
Masculino	94 (70.7%)	39 (29.3%)	
Idade (em anos)			0.531
≥ 40	83 (68.0%)	39 (32.0%)	
< 40	79 (71.8%)	31 (28.2%)	
Com quem reside			0.360
Mora acompanhado	135 (71.4%)	54 (28.6%)	
Mora sozinho	27 (64.3%)	15 (35.7%)	
Sabe ler e escrever			0.052
Sim	145 (68.1%)	68 (31.9%)	
Não	17 (89.5%)	2 (10.5%)	
Tabagismo			0.764
Nunca fumou e ex-fumante	112 (70.4%)	47 (29.6%)	
Fumante	50 (68.5%)	23 (31.5%)	
Etilismo			0.092
Não bebe	98 (74.2%)	34 (25.8%)	
Bebe	64 (64.0%)	36 (36.0%)	
Uso de drogas ilícitas			0.025
Não	123 (74.1%)	43 (25.9%)	
Sim	39 (59.1%)	27 (40.9%)	

Tabela 2 - Características clínicas, laboratoriais e referentes ao serviço de saúde das PVHA que tiveram indicação ao tratamento da TBLi, segundo o início da terapia, em Recife, entre 2007 e 2012.

	Tratamento da TBLi		P
	Sim (n = 162)	Não (n = 70)	
Uso de TARV			0.834
Sim	130 (69.5%)	57 (30.5%)	
Não	32 (71.1%)	13 (28.9%)	
Contato com tuberculose			0.749
Não	107 (70.4%)	45 (29.6%)	
Sim	54 (68.4%)	25 (31.6%)	
Contagem de células CD4 (cel/mm³)			0.719
≥ 200	153 (71.5%)	61 (28.5%)	
< 200	8 (66.7%)	4 (33.3%)	
IMC (kg/m²)			0.990
≥ 18,5	155 (69.8%)	67 (30.2%)	
< 18,5	7 (70.0%)	3 (30.0%)	
Serviço de atendimento			0.000
Serviço 1	132 (82.0%)	29 (18.0%)	
Serviço 2	30 (42.3%)	41 (57.7%)	
Tuberculose ativa			0.284
Não	159 (70.4%)	67 (29.6%)	
Sim	3 (50.0%)	3 (50.0%)	

As variáveis elegíveis para o modelo de análise multivariada foram aquelas com nível de $p < 0,20$ na análise univariada, sendo então: saber ler e escrever, etilismo, uso de drogas ilícitas e serviço de atendimento. No modelo multivariado final apenas as variáveis uso de drogas ilícitas ($p=0,077$) e serviço de atendimento ($p=0,000$) estavam associadas ao não início do tratamento preventivo para TB (tabela 3).

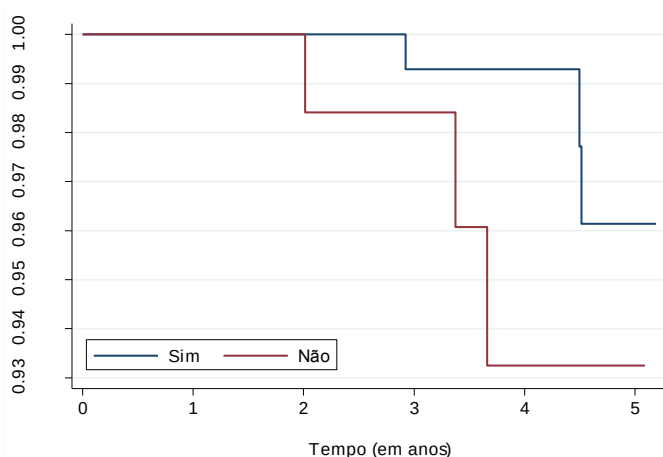
Tabela 3 - Modelo multivariado final para o não início do tratamento da TBLi, em Recife, entre 2007 e 2012.

Variáveis	Tratamento da TBLi	
	OR (IC 95%)	P
Uso de drogas ilícitas		
Não	1	
Sim	1.80 (0.93-3.48)	0.077
Serviço de atendimento		
Serviço 1	1	
Serviço 2	6.04 (3.23-11.27)	0.000

Seis pacientes desenvolveram TB até 31 de dezembro de 2012, porém, três pacientes nunca iniciaram o tratamento da TBLi, um o médico assistente iniciou a terapia duas vezes, mas nunca tomou a medicação e dois tomaram a medicação até o quarto mês.

A taxa de incidência de TB na coorte de indicação para o tratamento da TBLi foi de 0,6/100 pessoa-ano. Para os pacientes que iniciaram o tratamento da TBLi a taxa de incidência de TB foi de 0,4/100 pessoa-ano e para os que não iniciaram o tratamento, a taxa foi de 1,2/100 pessoa-ano. Como houve apenas seis casos de TB não foi possível realizar a análise de regressão de Cox. A figura 2 mostra a curva de Kaplan-Meier da sobrevida livre de TB segundo o tratamento da TBLi. Apesar das diferenças observadas no gráfico, não houve diferenças estatisticamente significantes entre as curvas, com um valor de $p=0,132$, devido à ocorrência de apenas seis casos de TB.

Figura 2 - Kaplan-Meier da sobrevida livre de TB segundo o tratamento da TBLi.



Fonte: a autora

A probabilidade de sobreviver livre de TB entre os pacientes com indicação para o tratamento da TBLi foi de 94% ao final do estudo. Para os pacientes que não iniciaram o tratamento da TBLi a probabilidade de sobreviver livre de TB foi de 93%, e entre aqueles que iniciaram foi de 96%.

No artigo 2, a maioria dos 54 pacientes incluídos no estudo eram do sexo masculino (55,6%) com idade maior ou igual a 40 anos (51,8%), moravam com alguém (81,5%) e sabiam ler e escrever (92,6%). Os fumantes totalizavam 37% dos participantes, 33,3% bebiam e 24,1% usavam drogas ilícitas na época da entrevista ou já haviam usado em algum momento da vida. Cerca de 80% dos pacientes estavam em uso de TARV e 38,9% relataram ter tido

contato com TB. Mais de 94% dos casos apresentava contagem de linfócitos T CD⁴ $\geq$ 200 cél/mm³ e o IMC $\geq$ 18,5 kg/m² (tabela 1).

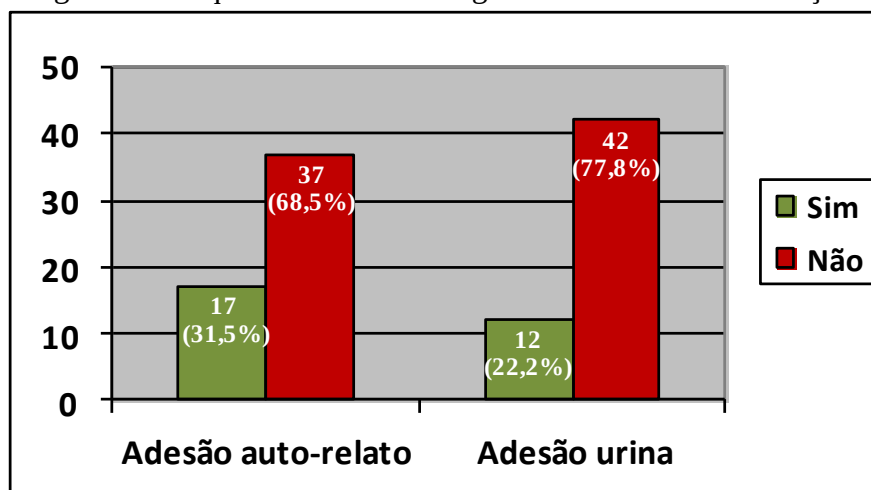
Tabela 1 - Características dos participantes do estudo.

Variável	N	%
Sexo		
Feminino	24	44,4
Masculino	30	55,6
Idade (em anos)		
$\geq$ 40	28	51,8
< 40	26	48,2
Com quem reside		
Mora acompanhado	44	81,5
Mora sozinho	10	18,5
Sabe ler e escrever		
Sim	50	92,6
Não	4	7,4
Tabagismo		
Nunca fumou e ex-fumante	34	63
Fumante	20	37
Etilismo		
Não bebe	36	66,7
Bebe	18	33,3
Uso de drogas ilícitas		
Não	41	75,9
Sim	13	24,1
Uso de TARV		
Sim	42	77,8
Não	12	22,2
Contato com tuberculose		
Não	33	61,1
Sim	21	38,9
Contagem de linfócitos T CD4 (cel/mm³)		
$\geq$ 200	49	94,2
< 200	3	5,8
IMC (kg/m²)		
$\geq$ 18,5	52	96,3
< 18,5	2	3,7

A frequência da adesão ao tratamento da TBLi pelo auto-relato foi de 31,5%, e em relação à pesquisa de metabólitos de INH na urina, de 22,2% (figura 1). Apenas cinco pacientes (9%) relataram estar tomando INH e o teste da urina apresentou resultado negativo.

Quatro pacientes (7%) descontinuaram o tratamento devido ao aparecimento de reações adversas, um deles apresentou hepatite medicamentosa.

Figura 1 - Frequência da adesão segundo os métodos de aferição.



Fonte: a autora

As características biológicas, sociais, hábitos de vida, características clínicas e laboratoriais das PVHA, segundo a adesão pelos métodos indireto e direto, estão apresentadas nas tabelas 2 e 3. No método de adesão pelo auto-relato, o tabagismo apresentou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, $p= 0,009$, sendo o fumo um fator associado para a não adesão ao tratamento. Em nenhuma das outras características foram encontradas diferenças estatisticamente significantes.

Tabela 2 - Características biológicas, sociais e hábitos de vida das PVHA segundo a adesão pelo auto-relato e pelo teste de urina ao tratamento da TBLi, em Recife, entre 2009 e 2012.

	Adesão auto-relato		P	Adesão urina		P
	Sim (n = 17)	Não (n=37)		Sim (n=12)	Não (n = 44)	
Sexo			0.743			0.380
Feminino	7 (29.2%)	17 (70.8%)		4 (16.7%)	20 (83.3%)	
Masculino	10 (33.3%)	20 (66.7%)		8 (26.7%)	22 (73.3%)	
Idade (em anos)			0.287			0.423
≥ 40	7 (25.0%)	21 (75.0%)		5 (17.9%)	23 (82.1%)	
< 40	10 (38.5%)	16 (61.5%)		7 (26.9%)	19 (73.2%)	
Com quem reside			0.521			0.512
Mora acompanhado	13 (29.5%)	31 (70.5%)		9 (71.4%)	35 (28.6%)	
Mora sozinho	4 (40.0%)	6 (60.0%)		3 (64.3%)	7 (35.7%)	
Sabe ler e escrever			0.159			0.267
Sim	17 (34.0%)	33 (66.0%)		12 (24.0%)	38 (76.0%)	
Não	0 (0.0%)	4 (100.0%)		0 (0.0%)	4 (100.0%)	
Tabagismo			0.009			0.098
Nunca fumou e ex-fumante	15 (44.1%)	19 (55.9%)		10 (29.4%)	24 (70.6%)	
Fumante	2 (10.0%)	18 (90.0%)		2 (10.0%)	18 (90.0%)	
Etilismo			0.679			1.000
Não bebe	12 (33.3%)	24 (66.7%)		8 (22.2%)	28 (77.8%)	
Bebe	5 (27.8%)	13 (72.2%)		4 (22.2%)	14 (77.8%)	
Uso de drogas ilícitas			0.949			0.395
Não	13 (31.7%)	28 (68.3%)		8 (19.5%)	33 (80.5%)	
Sim	4 (30.8%)	9 (69.2%)		4 (30.8%)	9 (69.2%)	

Tabela 3 - Características clínicas, laboratoriais das PVHA segundo a adesão pelo auto-relato e pelo teste de urina ao tratamento da TBLi, em Recife, entre 2009 e 2012.

	Adesão auto-relato		P	Adesão urina		P
	Sim (n=17)	Não (n=37)		Sim (n=12)	Não (n=44)	
Uso de TARV			0.876			0.294
Sim	13 (31.0%)	29 (69.0%)		8 (19.0%)	34 (81.0%)	
Não	4 (33.3%)	8 (66.7%)		4 (33.3%)	8 (66.7%)	
Contato com tuberculose			0.333			0.823
Não	12 (36.4%)	21 (61.6%)		7 (21.2%)	26 (78.8%)	
Sim	5 (23.8%)	16 (76.2%)		5 (23.8%)	16 (76.2%)	
Contagem de células CD4 (cel/mm³)			0.234			0.355
≥ 200	16 (71.5%)	33 (28.5%)		11 (22.5%)	38 (77.5%)	
< 200	0 (66.7%)	3 (33.3%)		0 (66.7%)	3 (100.0%)	
IMC (kg/m²)			0.566			0.441
≥ 18,5	16 (30.8%)	36 (69.2%)		12 (23.1%)	40 (76.9%)	
< 18,5	1 (50.0%)	1 (50.0%)		0 (0.0%)	2 (100.0%)	

Do total de 324 consultas programadas a ausência dos pacientes foi registrada em 147 (45,4%). Foram analisados 177 (54,6%) momentos em que os pacientes retornaram ao serviço para realização do monitoramento do tratamento da TBLi. Após a comparação dos métodos, verificou-se que o auto-relato e o teste da urina apresentaram concordância em 142 momentos (80%). Quando controlado o efeito do acaso, o coeficiente *Kappa* foi igual a 0,38.

Em 127 (72%) momentos os pacientes afirmaram estar tomando a medicação e o teste de urina confirmou; em 15 (8%) afirmaram não estar tomando e o teste de urina apresentou resultado negativo. Em 35 momentos (20%), apesar dos pacientes afirmarem estar tomando a medicação, o teste apresentou resultado negativo, e não houve momentos em que os pacientes afirmaram não estar tomando a medicação e o resultado do teste de urina ter sido positivo.

7 DISCUSSÃO

O estudo 1 demonstrou que a adesão ao início do tratamento da TBLi nos serviços de saúde no Brasil é ainda baixa. Entre os pacientes que receberam indicação para o tratamento da TBLi, 69,8% iniciaram o tratamento. Um estudo realizado na cidade de Salvador, mesma região do País onde o presente estudo foi conduzido, apresentou um resultado de 69,7% de início do tratamento para aqueles que tiveram indicação (MACHADO et al, 2009). Na cidade do Rio de Janeiro, a adesão ao início do tratamento da TBLi foi mais alta, 85,2%, entre aqueles que receberam indicação (SOUZA et al, 2009) e a população desse estudo se assemelhou à presente coorte apenas em relação à contagem de células $CD4 \geq 200$ cel/mm (PERNAMBUCO, 2013).

Apesar do tratamento preventivo para a TB ser preconizado pela OMS (WHO, 2011) e pelo Ministério da Saúde Brasileiro (BRASIL, 2011) e a distribuição da INH ser feita de forma gratuita no país, a decisão para tratamento da TBLi deve ser tomada pelo médico assistente. Em Pernambuco, um estudo incluindo 2.290 PVHA mostrou que, deste total, apenas 1.087 (47,5%) realizaram o TST (MOURA et al, 2011). Considerando-se que o principal indicador para o tratamento da TBLi no Brasil é o resultado positivo do TST, a cobertura do tratamento preventivo para TB é limitado por dificuldades para a realização do teste, entre elas a não disponibilidade do teste nos serviços e o não retorno dos pacientes para realização da leitura.

No presente estudo, 80,6% dos pacientes faziam uso de TARV, tratamento também disponível de forma gratuita nos serviços de saúde do país. Este fato confirma o que já foi observado por Saraceni et al (2011), há um envolvimento dos profissionais nos serviços de saúde com o tratamento da infecção pelo HIV, mas pouca atenção tem sido dada à detecção e tratamento da TBLi em PVHA.

A taxa de incidência da TB na coorte situou-se entre as taxas apresentadas em outros estudos realizados no Brasil, 0,3/100 pessoa-ano e 2,3/100 pessoa-ano e Espanha, 3,5/100 pessoa-ano (GOLUB et al, 2007; RIVERO et al, 2007; SOUZA et al, 2009).

E verificou-se que a taxa de incidência para aqueles que não iniciaram o tratamento para a TBLi foi três vezes maior do que para aqueles que iniciaram, evidenciando-se assim, a importância do início e realização completa do tratamento. Não ocorreram casos de TB no presente estudo entre aqueles pacientes que iniciaram e usaram por pelo menos cinco meses consecutivos a INH. Pode-se notar que dos três pacientes que iniciaram o tratamento da TBLi

e desenvolveram TB ativa, realizaram o tratamento de forma irregular. Um paciente nunca tomou a medicação e dois tomaram a medicação até o quarto mês.

É fundamental o envolvimento dos médicos assistentes na adesão às condutas preconizadas e já sabidamente reconhecidas por diminuir a incidência de TB, considerando-se também, que a população de PVHA tem um risco muito mais elevado de desenvolver TB do que aqueles que não são portadores do vírus HIV, devido a sua imunodeficiência.

De acordo com uma revisão sistemática apresentada em 2008 (HIRSCH-MOVERMAN et al, 2008), os estudos não têm demonstrado consistência entre os fatores associados ao não início do tratamento. Evidenciou-se, no presente estudo, uma importante diferença entre os serviços de atendimento, sugerindo, que apesar de serem instituições de referência e atenderem a maioria dos casos de HIV e TB do Estado de Pernambuco, as condutas adotadas nos serviços são distintas. O outro fator que esteve associado ao não início do tratamento foi o uso de drogas ilícitas, considerando a condição do paciente ser adicto, e portanto, de manejo medicamentoso mais difícil, talvez o médico resolva não iniciar o tratamento para não correr o risco do paciente abandoná-lo ou fazê-lo de forma irregular e aumentar o risco de progressão para a TB doença.

Uma limitação do presente estudo foi o tamanho reduzido da amostra, o que impossibilitou realizar análises, como a regressão proporcional de Cox, apontando a necessidade de estudos mais longos com amostras maiores. Estudos são necessários para elucidar as dificuldades existentes nos serviços em adotar as condutas recomendadas no manejo dos casos de coinfeção HIV/TB.

No estudo 2, as características da população estudada se assemelham a de outros estudos, que avaliaram a adesão ao tratamento da TBLi (GOLUB et al, 2007; MACHADO et al, 2009; SOUZA et al, 2009; MINDACHEW et al, 2011), apenas em alguns aspectos. Nesses, a maioria da população era de mulheres (SZAKACS et al, 2006; KWARA et al, 2008; MINDACHEW et al, 2011), diferentemente do que foi encontrado neste estudo, no qual 55,6% da população era masculina. Em relação ao uso de TARV, no entanto, a frequência de 77,8% é semelhante a de outros dois estudos realizados no Brasil (GOLUB et al, 2007; SOUZA et al, 2009).

A frequência da adesão encontrada no presente estudo, conforme o método de aferição foi muito baixa e fica bem abaixo dos resultados encontrados em outros estudos que avaliaram a adesão ao tratamento da TBLi com INH, onde as frequências foram de 61,7% a 87,7% (HIRANSUTHIKUL et al, 2005; SZAKACS et al, 2006; GOLUB et al, 2007;

KWARA et al, 2008; SOUZA et al, 2009). Porém, em dois estudos realizados nos Estados Unidos, a adesão apresentou-se com resultados próximos aos aqui apresentados (SHIEH et al, 2006; BIEBERLY; ALI, 2008).

No estudo realizado em New Orleans a adesão foi de 19% e os fatores associados a não-adesão foram a falta de cobertura do seguro médico e a ocorrência de efeitos adversos (BIEBERLY; ALI, 2008). Os efeitos adversos, no presente estudo, foram a causa de descontinuação do tratamento de quatro pacientes.

Em outro realizado em Boston, a adesão foi de 19,4% para o regime de nove meses e 29% para o regime de seis meses e os preditores para a não-adesão foram a percepção de baixo risco de desenvolver TB, principalmente, entre aqueles vacinados, por achar que a vacina Bacilo Calmette-Guérin (BCG) protegia, e por isso, viam pouco benefício no tratamento da TBLi (SHIEH et al, 2006).

A baixa adesão obtida nesta pesquisa é preocupante, uma vez que o estudo foi conduzido em uma área de alta incidência de TB. E se o tratamento preventivo para TB está disponível no serviço público de saúde e é preconizado pelo Ministério da Saúde, é imprescindível identificar quais são os fatores responsáveis pela não adesão. No caso dos pacientes em tratamento para a TBLi, ainda deve-se considerar, que a ausência de sintomas, parece tornar mais difícil a adesão à terapia.

A não adesão ao tratamento da TBLi tem preocupado autoridades sanitárias em todo o mundo, principalmente, considerando a elevada incidência da infecção pelo HIV, que aumenta bastante a possibilidade de progressão da TBLi para a TB ativa.

Os métodos para aferição da adesão ao tratamento medicamentoso mais utilizados têm sido o auto-relato, contagem de comprimidos, detecção de metabólitos na urina dos pacientes, cada um apresentando vantagens e desvantagens. No presente estudo, a detecção de metabólitos de INH na urina, que utiliza o método Arkansas, foi utilizado como referência para considerar se o paciente estava tomando a medicação ou não.

Apesar disso, há que se considerar a fragilidade do método, pois se o paciente ignorar todas as doses e tomar nas últimas 24 ou 48 horas, ainda assim, terá resultado positivo, indicando o cumprimento da terapia, o que pode levar à subestimação da não adesão, conforme estudo realizado em Israel (EIDLITS-MARKUS et al, 2003). Além disso, para realização do teste é necessário dispor de local adequado para análise da urina, demanda de 15 a 30 minutos e as fitas de papel tem um custo elevado, muito superior à metodologia tradicional do método Arkansas, o que inviabiliza a sua utilização na rotina dos serviços.

Um estudo realizado com homens negros africanos, apoia a superioridade do método de detecção de INH na urina para monitorizar a adesão e demonstrou ser útil para monitorizar a adesão naquela população de estudo até 12 horas pós dose de INH. No entanto, eles ressaltam que um resultado negativo não indica necessariamente a não adesão. Em alguns pacientes, verificou-se que os resultados dos testes foram biologicamente incompatíveis (por exemplo, sendo negativo em 6 horas após a dose, mas positivo em 12 horas após a dose), o que poderia refletir a variabilidade das quantidades de metabólitos de INH na urina ou imprecisões inerentes ao ensaio (HANIFA et al, 2007).

Alguns fatores podem ter um impacto sobre o uso do teste de urina. A taxa de metabolismo de INH é afetada pelo estado de acetilação do fígado, com alguns pacientes que exibem o metabolismo rápido da droga. Além disso, há relatos conflitantes sobre a absorção de INH prejudicada pela coinfeção HIV e *M. tuberculosis* (SAHAI et al, 1997; GURUMURTHY et al, 2004).

Também se realizou a aferição através do auto-relato e constatou-se a concordância com o teste de detecção de metabólitos de INH em 80% das aferições, porém, ao se excluir o efeito do acaso, o valor do coeficiente *Kappa* foi igual a 0,38, sendo um nível de concordância ruim. Há que se considerar nesse resultado também a influencia do tamanho reduzido da amostra e a ausência dos pacientes em quase metade dos momentos para a realização do monitoramento. Em relação às ausências, podemos sugerir como alguns fatores responsáveis, a dificuldade de deslocamento de alguns pacientes por falta de recursos, impossibilidade de faltar ao trabalho para comparecer ao serviço de saúde, ou mesmo por não perceber os benefícios do tratamento.

Os resultados apresentados levantam questões sobre a credibilidade do auto-relato, sendo a adesão por este método, superestimada. Mas considerando-se que este método é rápido, de fácil execução e de baixo custo, e o alto custo do exame de urina que impede a sua utilização em cuidados de saúde de rotina, o auto-relato para avaliar a adesão à INH ainda é um método viável para ser executado na rotina dos serviços de saúde. Nós pensamos que o que deve mudar é a qualidade da assistência ao paciente, o tempo dedicado a explicar as razões para o tratamento preventivo da TB, mesmo na ausência de sintomas.

A falta de comunicação por parte dos profissionais de saúde com seus pacientes, o atendimento clínico irregular e o medo de efeitos colaterais da medicação foram identificados como os melhores preditores de não adesão em estudo realizado na Etiópia (MINDACHEW et al, 2011).

O tabagismo pelo método do auto-relato no presente estudo esteve associado a não adesão ao tratamento da TBLi. Este resultado é semelhante ao de outro estudo realizado no Canadá em que a condição de ser não fumante esteve associada à adesão ao tratamento da TBLi (LAVIGNE et al, 2006). Não houve diferenças estatisticamente significantes nas demais características entre os indivíduos que aderiram à terapia da TBLi com INH e os que não aderiram, tanto pelo auto-relato, quanto pela pesquisa de metabólitos na urina. Também não foi possível identificar, no presente estudo, os fatores associados a não adesão devido ao tamanho reduzido da amostra, uma das limitações do estudo. Mas, verifica-se entre os diversos estudos que não há uma consistência entre os fatores preditivos da não adesão (SZACAKZ et al, 2006; HIRSCH-MOVERMAN et al, 2008).

Dessa forma, vários métodos vêm sendo utilizados para monitorar a adesão dos pacientes ao tratamento medicamentoso para a prevenção da TB. Alguns mais simples, rápidos e custo reduzido para serem aplicados na rotina dos serviços, como o auto-relato e a contagem de comprimidos, outros com metodologia mais complexa, como a detecção de metabólitos em fluidos corpóreos ou a utilização de dispositivos eletrônicos, que demandam mais tempo ou com custo bem elevado, o que dificulta a sua aplicação nos serviços de saúde, mas que talvez possam produzir resultados mais confiáveis. A escolha do método vai depender da sua adequação à necessidade, bem como, da disponibilidade de tempo, de recursos humanos, materiais e financeiros.

Independente do método a ser utilizado, espera-se maior envolvimento dos profissionais em iniciar o tratamento para os seus pacientes e incentivá-los a segui-lo corretamente até o final, mesmo na ausência de sintomas e que os pacientes também se responsabilizem pela sua saúde e cumprimento da terapia. Somente com maior comprometimento de ambos, profissionais de saúde e pacientes, haverá redução no número de óbitos por TB, especialmente, entre as PVHA.

SEÇÃO IV

8 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

- A frequência de início do tratamento da TBLi foi de 69,8%, demonstrando que nem todos os pacientes que tinham indicação para realizar o tratamento preventivo, tiveram seus tratamentos prescritos pelos médicos assistentes.
- Dois fatores estiveram associados ao não início do tratamento da TBLi: uso de drogas ilícitas e serviço de atendimento.
- O risco de desenvolver TB ativa foi três vezes maior para os pacientes que não iniciaram o tratamento para a TBLi quando comparados àqueles que iniciaram, evidenciando a efetividade da INH na prevenção da TB.
- Dentre uma subamostra de indivíduos que iniciaram o tratamento para TBLi e para os quais foram aplicados dois métodos de aferição da adesão ao tratamento, verificou-se que prevalência de adesão ao tratamento auto-relato foi 31,5%, e pelo método do teste de urina foi 22,2%, o que demonstra a baixa adesão ao tratamento e superestimação da adesão pelo método do auto-relato.
- A comparação entre os métodos de aferição, teste de urina e auto-relato, mostrou uma concordância em 80% dos momentos analisados, mas, há que se considerar as concordâncias devido ao acaso. Ao se calcular o coeficiente de *Kappa*, e portanto, excluir o efeito do acaso, obteve-se um valor = 0,38, considerado ruim.
- É necessário identificar o que leva os médicos assistentes a não prescrever o tratamento para a TBLi para seus pacientes, apesar das evidências.
- A equipe multiprofissional de saúde tem papel essencial em incentivar os pacientes a iniciar e concluir o tratamento preventivo para TB, mesmo na ausência de sintomas.
- Evidenciou-se a efetividade da INH na prevenção da TB, sendo, portanto, recomendada aos PVHA por seu risco aumentado de ter TB, principalmente, numa região como a nossa em que há uma alta incidência de TB.

- O método do auto-relato mostrou-se adequado para ser utilizado na rotina dos serviços de saúde, por ser rápido, fácil de ser aplicado e de baixo custo, mesmo em condições de limitações de recursos humanos e financeiros dos serviços de saúde.

REFERÊNCIAS

AKOLO, C. et al. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected persons. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 1, p. CD000171, 2010.

AISU, T. et al. Preventive chemotherapy for HIV-associated tuberculosis in Uganda: an operational assessment at a voluntary counselling and testing centre. **AIDS**, v. 9, p. 267-273, 1995.

ALLINGER, R. L. et al. Predictors of Adherence to Latent Tuberculosis Infection Therapy in Latino Immigrants. **J Community Health Nurs**, v. 24, n. 3, p. 191-198, 2007.

BD. BECTON, DICKINSON AND COMPANY. BD BBL™ Taxo™ INH Test Strips and Control. Maryland, USA: **BD**, 2005.

BIEBERLY, J.; ALI, J. Treatment adherence of the latently infected tuberculosis population (post-Katrina) at Wetmore TB Clinic, New Orleans, USA. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 12 n.10, p. 1134–1138, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Controle da Tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço**. 5ª ed. Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT, 2002.

_____. _____. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde**. 6ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

_____. _____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRITO, A. M. ; CASTILHO, E. A.; SZWARCOWALD, C. L. Fatores associados à interrupção de tratamento anti-retroviral em adultos com AIDS. Rio Grande do Norte, Brasil, 1999-2002. **Rev Assoc Med Bras**, v. 52, n. 2, p. 86-92, 2006.

CAILLEAUX-CEZAR M. Diagnóstico e Tratamento da Tuberculose Latente. **Pulmão RJ**, v. 21, n. 1, p. 41-45, 2012.

CAMARGO JR, K. R.; COELI, C. M. Reclink: aplicativo para o relacionamento de bases de dados, implementando o método probabilistic record linkage. **Cad Saúde Públ**, v. 16, n. 2, p. 439-447, 2000.

DE COCK, K. M. ; GRANT, A.; PORTER, J. D. Preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected persons: international recommendations, research, and practice. **Lancet**, v. 345, p. 833-836, 1995.

EIDLITS-MARKUS, T. et al. Use of urine color test to monitor compliance with isoniazid treatment of latent tuberculosis infection. **Chest**, v. 123, p. 736-739, 2003.

FEREBEE S. H.; MOUNT F. W.; ANASTASIADIS, A. A. Prophylactic effects of isoniazid on primary tuberculosis in children; a preliminary report. **Am Rev Tuberc**, v. 76, p. 942-963, 1957.

GOLUB, J. E. et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. **AIDS**, v. 21 n.11, p. 441-448, 2007.

GONÇALVES, H. et al. Adesão à terapêutica da tuberculose em Pelotas, RGS, na perspectiva do paciente. **Cad Saúde Públ**, v. 4, n. 15, p. 777-787, 1999.

GURUMURTHY, P. et al. Malabsorption of rifampin and isoniazid in HIV-infected patients with and without tuberculosis. **Clin Infect Dis**, v. 38, n. 2, p. 280-283.

HANIFA, Y. et al. Evaluation of the Arkansas method of urine testing for isoniazid in South Africa. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 11, n. 11, p. 1232-1236, 2007.

HAUBRICH, R. H. et al. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. California Collaborative Treatment Group. **AIDS**, v. 13, n. 9, p. 1099-1107, 1999.

HECHT, F. M. Measuring HIV treatment adherence in clinical practice. **AIDS Clin Care**, v. 10, n. 8, p. 57-59, 1998.

HIRANSUTHIKUL, N. et al. INH preventive therapy among adult HIV-infected patients in Thailand. **Int J Tuberc Lung Dis**, v.9, n. 3, p. 270-275, 2005.

HIRSCH-MOVERMAN, Y. et al. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 12, n. 11, p. 1235–1254, 2008.

HOVELL, M et al. Predictors of adherence to treatment for latent tuberculosis infection in high-risk Latino adolescents: a behavioral epidemiological analysis. **Soc Sci Med**, n. 53, p. 1789-1796, 2003.

KWARA, A. et al. Factors associated with failure to complete isoniazid treatment for latent tuberculosis infection in Rhode Island. **Chest**, v. 11, p. 862-868, 2008.

KILBURN, J. O. et al. Reagent-impregnated paper strip for detection of metabolic products of isoniazid in urine. **Am Rev Respir Dis**, v. 106, p. 923–924, 1972.

KRITSKI, A. L. Preventive therapy for tuberculosis in HIV infected individuals in less developed countries. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 4, Supl 2, p. S76-S81, 2000.

LANDRY, J.; MENZIE, S. D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 12, n. 12, p. 1352-1364, 2008.

LEITE, S. N.; VASCONCELOS, M. P. C. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Cienc Saude Colet**, v. 8, n. 3, p. 775-782, 2003.

LOBUE, P. A.; MOSER, K. S. Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 168, p. 443-447, 2003.

MACHADO JR, A. et al. Risk factors for failure to complete a course of latent tuberculosis infection treatment in Salvador, Brazil. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 13, n. 6, p. 719–725, 2009.

MEISSNER, P. E. et al. The value of urine testing for verifying adherence to anti-tuberculosis chemotherapy in children and adults in Uganda. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 6, n. 70, p. 903-908, 2002.

MENDES, A. M.; FENSTERSEIFER, L. M. Tuberculose: porque os pacientes abandonam o tratamento? **Boletim Pneumologia Sanitária**, v. 1, n. 12, p. 27-38, 2004.

MINDACHEW, M. et al. Predictors of adherence to isoniazid preventive therapy among HIV positive adults in Addis Ababa, Ethiopia. **BMC Public Health**, v. 11, p. 916, 2011.

MOURA, L. C. R. V. et al. An evaluation of factors associated with taking and responding positive to the tuberculin skin test in individuals with HIV/AIDS. **BMC Public Health**, v. 11, p. 687, 2011.

MUNSERI, P. J. et al. Completion of isoniazid preventive therapy among HIV-infected patients in Tanzania. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 12, n. 9, p. 1037-1041, 2008.

NGAMVITHAYAPONG, J. et al. Adherence to tuberculosis preventive therapy among HIV-infected persons in Chiang Rai, Thailand. **AIDS**, v. 11, p. 107-112, 1997.

PADMAPRIYADARSINI, C.; SWAMINATHAN, S. Preventive therapy for tuberculosis in HIV infected individuals. **Indian J Med Res**, v. 121, p. 415-423, 2005.

PERNAMBUCO. Secretaria de Saúde do Estado. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Vigilância em Saúde. **Boletim Tuberculose**, ano 2, nº 3, 2º semestre – Julho, 2013.

RIVERO, A. et al. Ensayo clínico aleatorizado para evaluar tres pautas cortas de tratamiento de la infección latente tuberculosa en pacientes infectados por el VIH. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, v. 25, n.5, p. 305-310, 2007.

ROWE, K. A. et al. Adherence to TB preventive therapy for HIV-positive patients in rural South Africa: implications for antiretroviral delivery in resource-poor settings? **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 9, n. 3, p. 263-269, 2005.

SAHAI, J. et al. Reduced plasma concentration of antituberculosis drugs in patients with HIV infection. **Ann Intern Med**, v. 127, p. 289-293, 1997.

SARACENI, V. et al. Physician adherence to guidelines for tuberculosis and HIV care in Rio de Janeiro, Brazil. **Braz J Infect Dis**, v. 1, n. 3, p. 249-252, 2011.

SBPT. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **J Bras Pneumol**, v. 35, n. 10, p. 1018-048, 2009.

SCHMITZ, K. E. et al. The Reliability and Practicality of the Arkansas Method Assay of INH Adherence. **Clin Nurs Res**, v. 19, n. 2, p. 131-143, 2010.

SCHRAUFNAGEL, D. E. et al. Testing for isoniazid. An evaluation of the Arkansas method. **Chest**, n. 98, p. 314-316, 1990.

SHIEH, F. K. et al. Predicting Non-Completion of Treatment for Latent Tuberculous Infection. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 174, p. 717-721, 2006.

SILESHI, B. et al. Predictors of mortality among TB-HIV Co-infected patients being treated for tuberculosis in Northwest Ethiopia: a retrospective cohort study. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, p. 297, 2013.

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

SZAKACS, T. A. et al. Adherence with isoniazid for prevention of tuberculosis among HIV-infected adults in South Africa. **BMC Infectious Diseases**, v. 6, p. 97, 2006.

WHITFIELD, R.; COPE, G. F. An audit of adherence to anti-tuberculous drugs using a new, rapid, point of care test for isoniazid metabolites. **Eur Respir J**, v. 20, n. 38, p. 566s, 2002.

_____; _____. Point-of-care test to monitor adherence to anti-tuberculous treatment. **Ann Clin Biochem**, v. 41, p. 411-413, 2004.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis programme and UNAIDS. Policy statement on preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. Report of a meeting held in Geneva 18-20 February 1998. Geneva: **WHO**, 1998.

_____. _____. Tuberculosis and HIV. **WHO**, 2009. Disponível em <<http://www.who.int/hiv/topics/tb/en/>>. Acesso em 01 Mai 2009.

_____. _____. Global tuberculosis control: a short update to the 2010 Report. December 2009. Geneva, Switzerland, **WHO**, 2010.

_____. _____. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Dept of HIV/AIDS. Stop TB Dept. World Health Organization, Geneva, Switzerland, **WHO**, 2011.

_____. _____. Global Tuberculosis Report 2013. **WHO**, 2013. Disponível em <http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/> Acesso em 06 Mar 2014.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Questionário Padronizado

ACOMPANHAMENTO DE COORTE DE PACIENTES COM HIV / AIDS EM TRÊS SERVIÇOS DE SAÚDE DO RECIFE																																							
INFORMAÇÕES INICIAIS																																							
Nome do Hospital				Nome do entrevistador						Horário de início e fim da entrevista																													
										Início: Fim:																													
I – IDENTIFICAÇÃO																																							
1 - Número do prontuário				2 – Nome						3 - Data da Entrevista				4 - Sexo																									
<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>																		/ /				<table border="1"><tr><td></td></tr></table>																	
5 - Número de identificação na pesquisa				6 - Data de Nascimento				7 - Idade		8 - Nr. do Same																													
<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>												/ /				<table border="1"><tr><td></td><td></td></tr></table>				<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>																			
9 - Nome da Mãe																																							
10 - Raça (cor da pele auto referida)				11 - Estado Civil				12 - Com quem você reside				13 - Você tem companheiro (a) fixo(a) ?																											
1 Branca				1 Solteiro (a)				1 Sozinho				1 – Sim																											
2 Preta				2 Casado (a)				2 Com família				2 - Não																											
3 Amarela				3 Separado (a)				3 Com companheiro (a)																															
4 Parda				4 Viúvo (a)				4 Em abrigo (casa de apoio)																															
5 Indígena				5 Divorciado				5 Na rua																															
II – PROCEDÊNCIA																																							
14 - Qual a cidade que você mora				15 - Endereço: Rua																																			
16 - Nr.				17 – Apto				18 – Bl																															
<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>								<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>								<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>								<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>															
19 – Bairro				20 – Estado				21 – Cep																															
								<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>																															
22 - Tel:				23 - Cel:				24 - Tel. Vizinho / Orelhão																															
<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>												<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>												<table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>															
25 - Dê um ponto de referência para chegar na sua casa:																																							
III CONDIÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA DO CHEFE DA FAMÍLIA																																							
26 - Você é o chefe/responsável pela família				27 - O chefe da família sabe ler e escrever				28 - Qual foi a última série que o chefe da família passou de ano?																															
1 – Sim (vai para questão 34)				1 – Sim				1. 1 a 9 Série																															
2 - Não				2 – Não				2. 10 a 12 Série																															
				8 – Não sabe informar				3. 13 a 19 Série																															
29 - Na semana passada, o chefe da família trabalhou em alguma atividade em que recebeu dinheiro ?																																							
1 – Sim								R\$																															
2 – Não																																							
8 – Não sabe informar																																							

30 - Qual a ocupação do chefe da família ? 	31 - O Chefe da família possui outro tipo de rendimento ? 1 – Sim 2 – Não (se sim vá para questão 33)... 8 – Não sabe informar	32 - O chefe da família recebeu no mês passado algum desses rendimentos abaixo 1 – Auxílio doença 2 – Aposentadoria por invalidez 3 – Aposentadoria por tempo de serviço 4 – Loas 5 – Aluguel 6 – Outros 7 – Não 8 – Não sabe informar
--	--	---

33 - Quanto de dinheiro o chefe da família recebeu no mês passado ?

 R\$. , **IV CONDIÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA INDIVÍDUO**

34 - Você sabe ler e escrever 1 – Sim 2 - Não	35 - Qual foi a última série que você estudou e passou de ano ? 1. 1 a 9 Série 2. 10 a 12 Série 3. 13 a 19 Série	36 - Na semana passada, você trabalhou em alguma atividade em que recebeu dinheiro ? 1 – Sim 2 - Não
37 - Qual é a sua ocupação ? 	38 - Você possui outro tipo de rendimento ? 1 – Sim 2 – Não (se sim vá para questão 40) 8 – Não sabe informar	39 – Você recebeu no mês passado algum desses rendimentos abaixo ? 1 – Auxílio doença 2 – Aposentadoria por invalidez 3 – Aposentadoria por tempo de serviço 4 – Loas 5 – Aluguel 6 – Outros 7 – Não

40 - Quanto de dinheiro o você recebeu no mês passado ?

 R\$. , **V HÁBITOS DE VIDA**

(hábitos / dieta)

Você se alimenta com algum dos alimentos abaixo todos os dias?

41 – Leite 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 43)	42 - Quantos copos de leite o você toma por dia? (01 copo de 250ml = 300mg de cálcio) 1 – Um copo 2 – Dois copos 3 – Três copos	43 – Iogurte 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 44)
43.1 - Quantas porções de iogurte o você toma por dia? (200 ml que equivale a 300mg de cálcio) 1 – Uma porção 2 – Duas porções 3 – Três ou mais porções	44 - Coalhada 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 45)	44.1 - Quantas porções de coalhada o você toma por dia? (200 ml que equivale a 300mg de cálcio) 1 – Uma porção 2 – Duas porções 3 – Três ou mais porções
45 – Queijo 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 46)	45.1 - Quantas porções de queijo o você come por dia? (01 porção de queijo = 30g (fatia grossa) equivalente a 300mg de cálcio) 1 – Uma porção 2 – Duas porções	46 - Verduras 1 – Sim 2 – Não
47 - Frutas 1 – Sim 2 – Não		

(hábitos / atividade física)

Pense em todas as atividades físicas vigorosas (pessada) que você realizou nos últimos 7 dias. Atividades físicas vigorosas são atividades que fazem você respirar muito mais intensamente que o normal. Pense apenas naquelas atividades que você realizou por pelo menos 10 minutos de cada vez.

48 - Durante os últimos 7 dias, em quantos dias você realizou atividades físicas vigorosas tais como levantar objetos pesados, cavar, fazer ginástica ou andar de bicicleta em velocidade ? dias por semana

 nenhuma atividade física vigorosa (vá para a questão 50)

49 - Quanto tempo você passava fazendo atividades físicas vigorosas num desses dias ? horas por dia

 minutos por dia

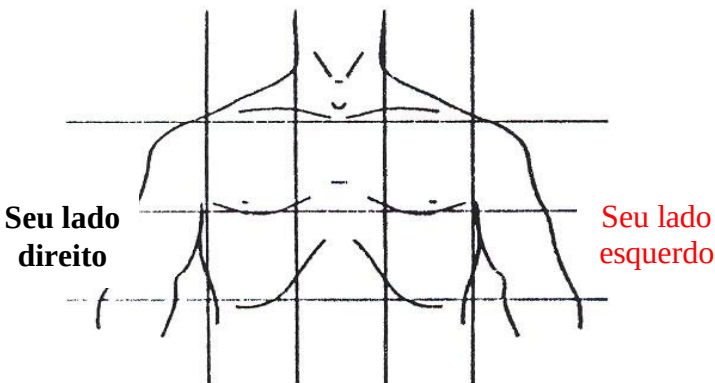
 não sei/não tenho certeza

Pense em todas as atividades físicas moderadas que você realizou nos últimos 7 dias. Atividades físicas moderadas são atividades que fazem você respirar um pouco mais intensamente que o normal. Pense apenas naquelas atividades que você realizou por pelo menos 10 minutos de cada vez.

50 - Durante os últimos 7 dias, em quantos dias você realizou atividades físicas moderadas tais como andar de bicicleta em velocidade normal, carregar pesos leves, jogar tênis em dupla? Não inclua caminhada. dias por semana não realizei nenhuma atividade física moderada (vá para a questão 52)		51 - Quanto tempo você costumava passar fazendo atividades físicas moderadas num desses dias ? <table border="1"> <tr> <td> </td> <td> </td> <td>horas por dia</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td>minutos por dia</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td>não sei/ não tenho certeza</td> </tr> </table>				horas por dia			minutos por dia			não sei/ não tenho certeza
		horas por dia										
		minutos por dia										
		não sei/ não tenho certeza										
Pense no tempo que você passou caminhando nos últimos 7 dias. Isto inclui no trabalho e em casa, caminhando para se deslocar de um lugar para outro, qualquer outra caminhada que pudesse ter feito somente por brincadeira, esporte, exercício ou lazer.												
52 - Durante os últimos 7 dias, em quantos dias você caminhou durante pelo menos 10 minutos de uma vez ? dias por semana não caminhei (vá para a questão 54)		53 - Quanto tempo você costumava passar caminhando num desses dias ? <table border="1"> <tr> <td> </td> <td> </td> <td>horas por dia</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td>minutos por dia</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td>Não sei/não tenho certeza</td> </tr> </table>				horas por dia			minutos por dia			Não sei/não tenho certeza
		horas por dia										
		minutos por dia										
		Não sei/não tenho certeza										
A última pergunta é sobre o tempo que você passou sentado em dias de semana nos últimos 7 dias. Inclua tempo passado no trabalho, em casa, em um curso, em tarefas relacionadas a um curso e durante o tempo de lazer. Isso pode incluir o tempo passado sentado a uma escrivaninha, visitando amigos, sentado ou deitado vendo televisão.												
54 - Durante os últimos 7 dias, quanto tempo você passou sentado num dia de semana ? horas por dia minutos por dia Não sei/não tenho certeza												
(hábitos / ingestão de bebida alcoólica)												
55 - Na sua vida inteira, você já tomou pelo menos 8 drinks (Por drink, eu quero dizer meia cerveja, um copo de vinho ou uma dose de destilado (pinga, whisky, etc.) de qualquer tipo de bebida alcoólica)? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 62)		56 - Já houve algum período na sua vida em que em um ano você tomou pelo menos 8 drinks contendo álcool ? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 62)										
58 - Durante os últimos 3 meses, com que frequência você geralmente tomou cerveja, vinho, pinga ou qualquer outro tipo de bebida alcoólica? 1 - Todos os dias 5 - 2 a 3 dias por mês 2 - Quase todos os dias 6 - Uma vez por mês 3 - 3 a 4 dias por semana 7 - Menos de uma vez por mês 4 - 1 a 2 dias por semana		59 - Nos dias em que você bebeu nos últimos 3 meses quantos dias você geralmente tomou num único dia? Por drink, eu quero dizer um copo de vinho ou uma dose de destilado (pinga, whisky, etc.). 9 – Não se aplica										
60 - Você está atualmente em tratamento para um problema com o álcool ? 1 – Sim 2 – Não		61 - A classificação quanto ao uso de bebida alcoólica (preenchido pelos respondentes) 1 - Abstinência 2 - Bebedor leve (para homens, o produto da questão 58 pela 59 menor que 21 e para mulheres menor de 14) 3 - Bebedor pesado (para homens, o produto da questão 58 pela 59, maior ou igual a 21 e para mulheres maior ou igual a 14) 4 - Dependente do álcool (Caso tenha respondido sim, na questão 60.										
(hábitos / tabagismo)												
62 - Você fuma cigarros atualmente ? 1 – Sim 2 – Nunca fumei (vai para questão 67) 3 – Fumou mas parou (vai para questão 64) 4 – Não informado		63 - Quantos cigarros você fuma ? 1 - 1 a 10 cigarros (até meio maço) por dia 2 - 11 a 20 cigarros (meio a um maço) por dia 3 – mais de 20 cigarros (mais de um maço) 4 – de um a dez cigarros por semana 5 - não sei										
		64 - Com que idade começou a fumar ? anos não sei										

65 - Há quanto tempo parou de fumar ? 1. Meses 2. Anos 3. Nunca parou 8. Não sabe informar 9. Não se aplica	66 - Até agora, quantos cigarros você acha que fumou durante a sua vida inteira? 1- entre 1 e 100 cigarros (até 5 maços) 2 - mais de 100 cigarros (mais de 5 maços) 3 - não sei	67 - Você usa outros derivados do tabaco ? 1 – Sim 2 – Não (pula a questão 69) 3 - Usou mas parou	68 - Qual dos abaixo listados? 1 – cachimbo 2 – charuto 3 - fumo de rolo mascado 4 - cigarro de palha 5 – cigarilha 6 – rapé
(hábitos uso de drogas ilícitas)			
69 - Você já experimentou?			
69.1 – MACONHA 1 - Nunca usei 2 - Fumei alguma vez na vida 3 - Não fumei no último ano 4 - Fumei no último ano	69.2 – COCAÍNA 1 - Nunca usei 2 - Usei alguma vez na vida 3 - Não usei no último ano 4 - Usei no último ano	69.3 – CRACK 1 - Nunca usei (pipei) 2 - Usei alguma vez na vida 3 - Não usei no último ano 4 - Usei no último ano	69.4 - COLA 1 - Nunca usei 2 - Usei alguma vez na vida 3 - Não usei no último ano 4 - Usei no último ano
VI – INFECÇÃO PELO HIV/AIDS			
70 - Há quanto tempo o você ficou sabendo que está com HIV/aids ? 1. Dias 2. Meses 3. Anos	71 – Você está apresentando algum destes problemas ?		
1. Dias 2. Meses 3. Anos	71.1 - Diarréia por 30 dias ou mais? 1 – Sim 2 – Não	71.2 - Caspa na face e couro cabeludo e/ou problemas de pele ? 1 – Sim 2 – Não	71.3 - Sapinho na boca ou cândida ? 1 – Sim 2 – Não
	71.4 - Gânglios (lândrias) em pelo menos dois locais do corpo há mais de um mês o 1 – Sim 2 – Não		
72 - Você toma algum remédio (coquetel) para tratar o HIV/aids? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 105) 8 – Não sabe informar (vai para questão 105)	73 - Esse é o primeiro esquema do coquetel que você usa? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	74 - De duas semanas para cá você deixou de tomar algum dos comprimidos (remédios) do coquetel? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	75 - Se sim, quantos comprimidos você deixou de tomar?
76 - Você já parou o tratamento por sua conta alguma vez? 1 – Sim 2 – Não	77 - Você percebeu alguma mudança na aparência do seu corpo após o início do tratamento para o HIV? 1 – Sim (próximas) 2 – Não (vai para questão 105) 8 – Não sabe informar (vai para questão 105)	78 - Você acha que os seu braços estão afinando? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 81)	79 - Há quanto tempo? 1 – Dias 2 – Meses 3 - Anos
80 - O quanto esta mudança é percebida? 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança		81 - Você acha que as suas pernas estão afinando? 1- Sim 2 – Não (vai para questão 84)	82 - Há quanto tempo? 1 – Dias 2 – Meses 3 - Anos
83 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança		84 - Você acha que as veias dos seu braços estão mais salientes? 1- Sim 2 – Não (vai para questão 87)	85 - Há quanto tempo? 1 – Dias 2 – Meses 3 - Anos
86 - O quanto esta mudança é percebida		87 - Você acha que as veias das suas pernas estão mais salientes?	88 - Há quanto tempo?

1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	☐	1- Sim 2 - Não (vai para questão 90) 8 - Não sabe informar (vai para questão 90)	☐	1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos	☐
89 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	☐	90 - Você acha que o seu rosto ficou mais magro 1- Sim 2 - Não (vai para questão 93)	☐	91 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos	☐
92 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	☐	93 - Você acha que suas nádegas estão diminuindo? 1- Sim 2 - Não (vai para questão 96)	☐	94 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos	☐
95 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	☐	96 - Você acha o tamanho da sua barriga (cintura) aumentou 1- Sim 2 - Não (vai para questão 99) 8 - Não sabe informar (vai para questão 99)	☐	97 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos	☐
98 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	☐	99 - Você acha que seu pescoço está mais grosso 1- Sim 2 - Não (vai para questão 102)	☐	100 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos	☐
101 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança	☐	102 - Você acha que suas mamas aumentaram de tamanho 1- Sim 2 - Não (vai para questão 105)	☐	103 - Há quanto tempo? 1 - Dias 2 - Meses 3 - Anos	☐
104 - O quanto esta mudança é percebida 1- Apenas eu percebo, quando me olho atentamente 2 - Eu percebo a mudança e meu médico durante o exame também percebeu 3 - Eu percebo a mudança e meu marido(esposa), filho(a), mãe também perceberam 4 - Eu percebo a mudança e todos que me conhecem percebem esta mudança					
VII - SINTOMAS / TUBERCULOSE					
105 - Você está tendo tosse?	106 - Há quanto tempo você está tossindo?	107 - Sua tosse tem catarro?	108 - Seu catarro tem sangue?		
1 - Sim 2 - Não (vai para questão 109) 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	☐	1- Dias 2 - Semanas 3 - Meses 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	☐ 	1 - Sim 2 - Não 8 - Não sabe informar 9 - Não se aplica	☐

109 - Você está tendo febre? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 111) 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	110 - Há quanto tempo Você está tendo febre? 1- Dias 2 – Semanas 3 – Meses 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	111 - Você sua enquanto está dormindo a ponto de molhar suas roupas? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	112 - Você está perdendo peso? 1 – Sim 2 – Não (v/para questão 115) 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica
113 - Há quanto tempo Você está perdendo peso? 1- Dias 2 – Semanas 3 – Meses 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	114 - Quantos quilos Você perdeu? , Kg 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	115 - Você está sentindo falta de ar? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 117) 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	
116 - Há quanto tempo Você está sentindo falta de ar? 1- Dias 2 – Semanas 3 – Meses 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	117 - Você está sentindo fraqueza? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 119) 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	118 - Há quanto tempo Você está sentindo fraqueza? 1- Dias 2 – Semanas 3 – Meses 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	
VIII - SINTOMAS / DOR TORÁCICA			
119 - Você algumas vezes sente dor ou desconforto no peito ? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 121)	120 - Onde você sente esta dor ou desconforto ? Por favor marque um X nos lugares apropriados Aponte os locais apropriados 		
121 - Quando você caminha em velocidade normal em um lugar plano, isto provoca dor ? 1- Sim 2 – Não 3 – Incapaz			
122 - Quando você caminha numa subida ou quando anda com pressa, isso provoca a dor? 1- Sim 2 – Não 3 – Incapaz			
123 - Quando você sente alguma dor ou desconforto no peito ao caminhar o que você faz ? 1 – Páro 2 – Diminuo o ritmo 3 – Continuo no mesmo ritmo 9 - Não se aplica	124 - A dor ou desconforto no peito desaparece se você ficar parado ? 1 – Sim 2 – Não 9 - Não se aplica	125 - Quanto tempo leva para sumir ou desaparecer a dor ? 1 – 10 minutos ou menos 2 – Mais de 10 minutos 9 - Não se aplica	

126 - Você tem dor ou desconforto na(s) perna(s) quando anda ? 1 – Sim ☐ 2 – Não (vai para questão 132) 3 – Eu sou incapaz de andar	127 – Essa dor alguma vez começa quando você está em pé parado ou sentado ? 1 – Sim ☐ 2 – Não	131 – Onde você sente essa dor ou desconforto ? Marque com um “X” o(s) lugar(es) no diagrama abaixo.
128 – Você tem essa dor ao subir uma ladeira ou quando anda rápido ? 1 – Sim ☐ 2 – Não	129 – Você tem essa dor quando anda no seu ritmo normal, no plano ? 1 – Sim ☐ 2 – Não	Frete  Costas 
130 – O que acontece com a dor quando você para? 1 – Geralmente continua por mais que 10 minutos ☐ 2 – Geralmente desaparecem em 10 minutos ou menos		
IX - ANTECEDENTES PESSOAIS		
132 - Você conhece alguém com tuberculose ? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 135) 8 – Não sabe informar ☐	133 - Quando esta pessoa esteve doente ? 1. Dias ☐ 2. Meses 3. Anos 8. Não sabe informar ☐ ☐ 9. Não se aplica	134 - Você e a pessoa com tuberculose dormiam na mesma casa ? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica ☐
135 - Você já realizou teste para tuberculose no braço (teste de Mantoux) ? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 137) 8 – Não sabe informar ☐	136 - Se sim, você sabe informar o resultado ? 1- Positivo 2 – Negativo 8 – Não sabe informar ☐	137 - O seu médico alguma vez passou remédio para PREVENIR a tuberculose ? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 139) 8 – Não sabe informar (vai para questão 139) ☐
138 - Você tomou o remédio durante todo o tempo que o médico disse para tomar ? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica ☐	139 - Você já se TRATOU para tuberculose alguma vez na sua vida ? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 142) 8 – Não sabe informar (vai para questão 142) ☐	140 - Há quanto tempo você teve a doença ? 1. Dias ☐ 2. Meses 3. Anos 8. Não sabe informar ☐ ☐ 9. Não se aplica
141 - Você tomou os remédios para tratar a tuberculose durante o período que o médico disse para o sr (a) tomar ? 1 – Sim ☐ 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	142 - Você foi informado por profissional de saúde que tem diabetes mellitus (açúcar no sangue) ? 1 – Sim ☐ 2 – Não (vai para questão 147) 8 – Não sabe informar (vai para questão 147)	143 - Há quanto tempo você soube que tem diabetes mellitus ? 1. Dias ☐ 2. Meses 3. Anos 8. Não sabe informar ☐ ☐ 9. Não se aplica
144 - Você soube que tem diabetes antes de saber que estava com HIV/aids ? 1 – Sim (vai para questão 87) 2 – Não ☐	145 - Você soube que tem diabetes após o tratamento para HIV/aids? 1 – Sim 2 – Não 3 – Não se trata para HIV/aids ☐	146 - Você faz uso de alguma medicação para diabetes? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar ☐
147 - Você está tomando alguns destes remédios?		
147.1 – Insulina 1 – Sim ☐ 2 – Não 8 – Não sabe informar	147.2 - Metformina 1 – Sim ☐ 2 – Não 8 – Não sabe informar	147.3 – Atenolol 1 – Sim ☐ 2 – Não 8 – Não sabe informar

147.4 - Propranolol 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	147.5 - Hidroclorotiazida 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	147.6 - Estatina (Pravastatina; atorvastatina; sinvastatina) 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	147.7 – Ainticonvulsivante nos últimos 30 dias (Fenobarbital / Hidantal / Carbanazepina / Ácido Valproico) 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar
148 - Você faz uso de comprimido ou xarope de polivitamínicos diariamente? 1 – Sim 2 – Não	149 - Você faz reposição de Cálcio (carbonato de cálcio) diariamente? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar		
150 - Você tomou algumas dessas medicações nos últimos 6 meses?			
150.1 – Hormônio feminino ou anticoncepcional (pílula ou injetável) ou reposição hormonal ? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	150.2 - Anabolizante – testosterona (Decadurabolin®) ou oxandrolona 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar		150.3 - Corticóide – também conhecido como: prednisona, dexametasona, cortisol, Diprosam®, Meticorten® por mais de 90 dias contínuos nos últimos seis meses? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar
151 - No último ano você tomou alguma medicação para osteoporose por mais de 15 dias? (Alendronato, risedronato, ibandronato?) 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	152 - Nos últimos seis meses o você sofreu alguma fratura (quebrou algum osso do corpo)? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 154) 8 – Não sabe informar (vai para questão 154)		153 - Como aconteceu essa fratura? 1 - queda da própria altura; 2 - trauma (acidente de carro, moto, bicicleta, atropelamento, queda de altura); 3 - nenhum trauma ou pancada
154 - Você soube por algum profissional de saúde que tem alguma dessas doenças?			
154.1 - Câncer ou linfoma 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	154.2 - Doença crônica do fígado ou cirrose 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar		154.3 - Síndrome de Cushing 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar
154.4 - Lipodistrofia familiar ou hereditária 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar		154.5 - Você tem insuficiência renal crônica 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	
155 - Você foi informado por algum profissional de saúde que tem pressão alta? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 159) 8 – Não sabe informar (vai para questão 159)	156 - Você soube que tinha pressão alta antes de saber que estava com HIV/aids? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica		157 - Você soube que tem pressão alta depois do tratamento para o HIV/aids? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica
158 - Você faz uso de alguma medicação para pressão alta? 1 – Sim 2 – Não 3 – Já fez mas parou	159 - Você foi informado por profissional de saúde que tem gordura (colesterol ou triglicerídeos) aumentada no sangue? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 165) 8 – Não sabe informar (vai para questão 165)		160 - Qual o tipo de gordura você foi informado(a) que está aumentada? 1 – Colesterol 2 – Triglicerídeos 3 – Colesterol e Triglicerídeos 8 – Não sabe informar
161 - Você soube que tem gordura aumentada no sangue antes do diagnóstico do HIV/aids? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	162 - Você soube que tem gordura aumentada no sangue após o tratamento para HIV/aids? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar		163 - Você faz uso de alguma medicação para baixar o colesterol no sangue? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar

164 - Você faz uso de alguma medicação para baixar o triglicerídeo no sangue? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	165 - Você já teve infarto do coração ? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 169) 8 – Não sabe informar (vai para questão 169)	166 - Se sim, há quanto tempo você teve infarto do coração ? 1 – Dias 2 – Meses 3 – Anos 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica
167 - Você teve infarto do coração antes de saber que estava com HIV/aids? 1 – Sim (vai para a questão 103) 2 – Não 8 – Não sabe informar	168 - O senhor(a) teve infarto do miocárdio após o tratamento para HIV/aids? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	169 - Você já teve angina do peito? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 171) 8 – Não sabe informar (vai para questão 171)
170 - Se sim, há quanto tempo você teve angina do peito? 1 – Dias 2 – Meses 3 – Anos 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	171 - Você já fez alguma cirurgia no coração (ponte de safena, colocação de stent)? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 175) 8 – Não sabe informar (vai para questão 175)	172 - Você fez cirurgia no coração (ponte de safena, colocação de stent) antes do diagnóstico do HIV? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar
173 - Você fez cirurgia no coração (ponte de safena, colocação de stent após o tratamento de HIV/aids)? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	174 - Quanto tempo antes de saber que estava com HIV/aids você fez a cirurgia de ponte de safena /angioplastia? 1 – Dias 2 – Meses 3 – Anos 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	
175 - Você já teve derrame cerebral? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 179) 8 – Não sabe (vai para questão 179)	176 - Se sim, há quanto tempo o senhor teve derrame cerebral ? 1 – Dias 2 – Meses 3 – Anos 8 – Não sabe informar 9 – Não se aplica	177 - Você teve o derrame cerebral antes de saber que estava com HIV/aids? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar
178 - Você teve o derrame cerebral após o tratamento para HIV/aids? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	179 – Você esteve internado nos últimos 90 dias? 1 – Sim 2 – Não	180 - Na sua vida adulta qual foi o menor peso que o senhor teve? , K g 8 – Não sabe informar
X - ANTECEDENTES FAMILIARES		
185 - Seu pai ou mãe ou irmãos de sangue tiveram ou têm?		
185.1 - Pressão alta? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	185.2 - Diabetes mellitus (açúcar no sangue)? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar	185.3 - Ataque cardíaco (infarto/ princípio de infarto / angina)? 1 – Sim 2 – Não (vai para questão 187) 8 – Não sabe informar
186 - Quem teve o ataque cardíaco?		
186.1 - Mãe e tinha menos de 60 anos: 1 – Sim 2 – Não	186.2 - Irmã e tinha menos de 60 anos: 1 – Sim 2 – Não	186.3 - Pai e tinha menos de 60 anos: 1 – Sim 2 – Não
		186.4 - Irmão e tinha menos de 60 anos: 1 – Sim 2 – Não
187 - Seus pais ou irmãos de sangue morreram de repente com doença do coração? (em menos de 01 horas) 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar		188 - Seus pais ou irmãos de sangue tiveram ou têm osteoporose? 1 – Sim 2 – Não 8 – Não sabe informar

APÊNDICE B – Ficha de coleta de dados

ACOMPANHAMENTO DE COORTE DE PACIENTES COM HIV / AIDS EM TRÊS SERVIÇOS DE SAÚDE DO RECIFE – FICHA DE COLETA DE DADOS			
INFORMAÇÕES INICIAIS			
Nome do Hospital		Nome do Coletador	
I – IDENTIFICAÇÃO			
1 - Número do prontuário 		2 - Nome	
3 - Número de identificação na pesquisa 		4 - Data de Nascimento / /	5 - Idade
7 - Data da Entrevista / /		8 - Sexo	
9 - Nome da Mãe			
II – DADOS DA INFECÇÃO PELO HIV / AIDS			
10 - Existe registro de doença (s) oportunista (s)? 1. Sim 2. Não (Siga para a questão 13)		11 - Se sim, a doença oportunista ocorreu nos últimos três meses que antecederam a entrevista? 1. Sim 2. Não	
Os pacientes que tiverem o registro de doença oportunista nos 3 meses que antecederam a entrevista estarão temporariamente excluídos das coortes de doença cardiovascular e todos os estudos de doença metabólica. Estes pacientes poderão ingressar nessas coortes 3 meses após a alta da doença oportunista.		8. Sem registro 9. Não se aplica	
12 - Qual ou quais das doenças oportunistas listadas abaixo, estão registradas no prontuário?			
12.1 Critério CDC adaptado Para cada alternativa assinalar: 1. Sim 2. Não 8. Sem Registro 9. Não se aplica			
Câncer cervical invasivo		Histoplasmose disseminada	Pneumonia por Pneumocystis jiroveci
Candidose (esôfago, traquéia, brônquio, pulmão)		Isosporíase intestinal crônica > 1 mês	Reativação de doença da Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite)
Citomegalovirose (exceto fígado, baço ou linfonodos)		Leucoencefalopatia multifocal progressiva	Salmonelose recorrente não-tifóide
Criptococose extra-pulmonar		Linfoma não Hodgkin e outros linfomas	Toxoplasmose cerebral
Criptosporidiose intestinal crônica > 1 mês		Linfoma primário de cérebro	
Herpes simples mucocutâneo > 1 mês		Micobacteriose disseminada exceto tuberculose	
12.2 – Critério Caracas Para cada alternativa assinalar: 1. Sim 2. Não 8. Sem Registro 9. Não se aplica			
Sarcoma de Kaposi (10)	Difusão do sistema nervoso central (5)	Dermatite persistente (2)	
Tuberculose disseminada / extra-pulmonar / não cavitária (10)	Diarréia igual ou maior a 1 mês (2)	Anemia e/ou lifopenia e/ou trombocitopenia (2)	
Candidose oral ou leucoplasia piloso (5)	Febre maior ou igual a 38°C por tempo maior ou igual a 1 mês (2)	Tosse persistente ou qualquer pneumonia (exceto tuberculose) (2)	
Tuberculose pulmonar cavitária ou não especificada (5)	Caquexia ou perda de peso maior que 10% (2)	Linfadenopatia maior ou igual a 1 cm, maior ou igual a 2 sítios extra-inguinais e por tempo maior ou igual a 1 mês (2)	
13 – O paciente tem Aids? 1. Sim 2. Não 8. Sem registro		14 – Qual o Critério de definição de caso aids? 1. Clínico CDC 2. CD4 de 201 a 350 cel/mm 3. CD4 < 200 cel/mm 4. Clínico Caracas 5. Clínico CDC + Caracas ³ 8. Sem registro 9. Não se aplica	
15 - Qual a data do diagnóstico de aids? 1. / / 8. Sem registro 9. Não se aplica		16 – Qual a data em que o paciente apresentou CD4 abaixo de 350 pela primeira vez? 1. / / 8. Sem registro 9. Não se aplica	

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

III – DADOS DO TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL
--

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

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

21. - Histórico de anti-retrovirais:

21.a - Histórico de drogas anti-retrovirais:

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

21.b - Histórico de esquema anti-retrovirais:

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

Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeos (ITRN) 1. Abacavir - ABC - Ziagen 2. Didanosina - ddI - Videx 3. Estavudina -D4T - Zerit 4. Emtricitabine - FTC - Emtriva 5. Lamivudina - 3TC - Epivir 6. Tenofovir - TDF - Viread 7. Zalcitabina - DDC - Hivid 8. Zidovudina+Lamivudina AZT+3TC - Biovir 9. Zidovudina AZT - Retrovir	Inibidor da Transcriptase Reversa NãoAnálogo de Nucleosídeos (ITRNN) 10. Efavirenz - EFZ - Stocrin 11. Nevirapina - NVP - Viramune Inibidor da Protease (IP) 12. Amprenavir/Ritonavir - APV/r - Agenerase 13. Atazanavir - ATV - Reyataz 14. Atazanavir /Ritonavir - ATV/r 15. Darunavir - DRV - Prezista 16. Indinavir - IDV - Crixivan 17. Indinavir/Ritonavir - IDV/r 18. Lopinavir/Ritonavir - LPV/r - Kaletra 19. Nelfinavir - NFV - Viracept	20. Ritonavir - RTV - Norvir 21. Saquinavir - SQV - Invirase 22. Saquinavir/Ritonavir - SQV/r 23. Tipranavir - TPV - Aptivus Inibidor de Integrase 24. Raltegravir - RAL - Isentress Inibidor de Fusão 25. Enfuvirtida - ENF ou T-20 - Fuzeon Inibidor de CCR5 26. Maraviroc - MVC - Celsentri
--	---	--

IV – HISTÓRICO DE CD4 E CARGA VIRAL

22. Histórico da contagem de linfócitos CD4 e Carga viral

[illegible][illegible]

1. CD4: cel/mm³ data: / /

8. Sem registro

--	--	--	--

--	--

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

1. CD4: _____ cel/mm³ data: ____/____/____

8. Sem registro

istro						

--	--

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

1. _____ cópias/ml data: ____ / ____ / ____

8. Sem registro

istro						
-------	--	--	--	--	--	--

--	--

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

1. _____ cópias/ml data: ____ / ____ / ____

8. Sem registro

V – RESULTADOS DE EXAMES LABORATÓRIAS

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

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

VI – RESULTADOS DE RX

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

VII – RESULTADOS DE PPD

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

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

SM	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
ETH	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /

Codificação causa de interrupção/substituição do tratamento para tuberculose:

1. Abandono 2. Falência 3. Óbito 4. Reação adversa 5. Síndrome de Resposta Inflamatória (reação paradoxal)
6. Mudança de diagnóstico 7. Transferência 8. Outro _____

39. Caso o tratamento tenha sido interrompido por reação adversa, identifique qual ou quais as reações: Para cada resposta registre 1. Sim 2. Não 9. Não se aplica 1. Hepatotoxicidade 2. Intolerância gástrica 3. Neuropatia periférica 4. Exantema 5. Artralgia 6. Distúrbios hematológicos 7. Outros	40. Há registro de utilização de uma das drogas abaixo, por ocasião do tratamento da tuberculose? Para cada resposta registre 1. Sim 2. Não 9. Não se aplica 1. Sufadiazina 2. Sulfametoxazol/Trimetoprim 3. Fluconazol 4. Azitromicina 5. Anfotericina B 6. Ganciclovir
--	--

41. Qual a localização da tuberculose? 1. Pulmonar 2. Extrapulmonar 3. Pulmonar e extrapulmonar 4. Disseminada	42. Qual o regime de acompanhamento do paciente por ocasião do início do tratamento para tuberculose? 1. Regime ambulatorial 2. Regime de internamento	43. O paciente fez uso de antibióticos para tratar sintomas respiratórios nos últimos 15 dias que antecederam o tratamento para tuberculose? 1. Sim 2. Não
---	---	---

44. Se sim, o paciente melhorou com este tratamento (baseado no registro de melhora pelo médico assistente)? 1. Sim 2. Não 9. Não se aplica	45. O paciente fez uso de drogas anti-retrovirais antes ou durante o tratamento para tuberculose? 1. Sim 2. Não (Siga para a questão 48)	46. Se sim, em que momento do tratamento para tuberculose foi iniciada TARV? 1. Antes do início do tratamento para tuberculose; 2. Nos primeiros 2 meses do tratamento para tuberculose; 3. Nos últimos 4 meses do tratamento para tuberculose;
---	---	---

47. Quais os resultados do teste da isoniazida na urina? Para cada uma das alternativas registre 1. positiva 2. negativa 3. não realizada 1. Primeiro mês 2. Segundo mês 3. Terceiro mês 4. Quarto mês 5. Quinto mês 6. Sexto mês	48. O paciente concluiu o tratamento para tuberculose? 1. Sim 2. Não
--	---

49. Se sim, qual a data de conclusão do tratamento para tuberculose? / /	50. O paciente apresentou melhora clínica com o tratamento da tuberculose (baseado no registro de melhora pelo médico assistente)? 1. Sim 2. Não
--	---

51. Desfecho final do tratamento para tuberculose?		52. Foi iniciada quimioprofilaxia para tuberculose?	
Desfecho	Data	Data: ____ / ____ / ____ 1. Sim 2. Não (Siga para a questão 57) 9. Não se aplica	
Cura com confirmação laboratorial	/ /		
Cura sem confirmação laboratorial	/ /		
Abandono	/ /		
Óbito	/ /		
Falência	/ /		
53. Mapa de quimioprofilaxia			
Droga	Início	Interrupção	Substituição
INH	/ /	/ /	/ /
Codificação para interrupção da quimioprofilaxia para tuberculose: 1. Abandono 2. Óbito 3. Reação adversa 4. Mudança para a coorte de tratamento 5. Transferência 6. Outro			
53.1. Codificação para reação adversa para cada resposta registre 1. Sim 2. Não 9. Não se aplica 1. Hepatotoxicidade 2. Intolerância gástrica 3. Neuropatia periférica 4. Exantema 5. Artralgia 6. Distúrbios hematológicos 7. Outros _____			
54. O paciente fez uso de drogas anti-retrovirais antes ou durante a quimioprofilaxia para tuberculose? 1. Sim 2. Não (Siga para questão 56)		55. Se sim, em que momento da quimioprofilaxia para tuberculose foram iniciados os anti-retrovirais? 1. Antes do início da quimioprofilaxia para tuberculose; 2. Durante a quimioprofilaxia para tuberculose;	
		56. Quais os resultados do teste da isoniazida na urina? Para cada uma das alternativas registre 1. positiva 2. negativa 3. não realizada 1. Primeiro mês 2. Segundo mês 3. Terceiro mês 4. Quarto mês 5. Quinto mês 6. Sexto mês	

VIII – COORTE DISTÚRBIOS METABÓLICOS

Considera-se diagnóstico de síndrome metabólica quando estiverem presentes três ou mais dos cinco fatores a seguir:			
* Circunferência da cintura (≥102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres) * Hipertrigliceridemia (≥150 mg/dl) * Nível de colesterol HDL baixo (< 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres) * Hipertensão arterial (pressão sistólica ≥ 130 e/ou pressão diastólica ≥ 85 mmHg e/ou em tratamento farmacológico) * Glicemia de jejum (≥ 100mg/dl)			
Modelo objetivo clínico laboratorial de definição de lipodistrofia no HIV.			
Idade (anos)		Tempo de diagnóstico de HIV	
1. ≤ 40	0	≤ 4 anos	0
2. > 40	1,139	> 4 anos	1,139
HDL (mmol/L)	x -1,593	Anion gap	x 0,0701
Modelo objetivo de definição de lipodistrofia no HIV.			
LDL (mmol/L)		Estágio da doença (CDC)	
≤ 3	0	A	0
> 3	0,625	B	0,181
Sexo		C	0,731
Masculino	0	Triglicerídeos	x 0,204
Feminino	1,297	RCQ	x 2,114
Lactato(mmol/L)	x 0, 291	Constante	-5,104
HDL : High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein; RCQ: Relação cintura-quadril; x: sinal matemático de multiplicação; CDC Center of Disease Control.			
Execução e Interpretação: Após a soma das pontuações de cada uma das variáveis e subtração do valor constante, obtém-se uma pontuação final. Se esta for maior ou igual a zero, é considerado diagnóstico de lipodistrofia. Valores menores que zero são considerados ausência de lipodistrofia			

Modelo objetivo clínico de definição de lipodistrofia no HIV.						
Idade (anos)			Tempo de diagnóstico de HIV			
		0			≤ 4 anos	0
		1,11			> 4 anos	1,22
Mudança do CD4 desde o nadir		0,0129	Estágio da doença (CDC)			
Cintura (cm)		0,0261			A	0
Constante		-4,25			B	0,12
Total			C	0,82		
57. QUADRO PARA NOTIFICAÇÃO DE FRATURAS						
VÉRTEBRA	GRAU I		GRAU II		GRAU III	
	VISITA 1	VISITA FINAL	VISITA 1	VISITA FINAL	VISITA 1	VISITA FINAL
T4						
T5						
T6						
T7						
T8						
T9						
T10						
T11						
T12						
L1						
L2						
L3						
L4						
L5						
58. Apresentou fratura em coluna na 1ª avaliação?			59. Qual o grau da fratura?			
1. Sim Data ____/____/____			1. Grau I			
2. Não			2. Grau II			
8. Sem informação			3. Grau III			
9. Não se aplica			8. Sem informação			
			9. Não se aplica			
60. Apresentou fratura em coluna na 2ª avaliação?			61. Qual o grau da fratura?			
1. Sim Data ____/____/____			1. Grau I			
2. Não			2. Grau II			
8. Sem informação			3. Grau III			
9. Não se aplica			8. Sem informação			
			9. Não se aplica			
62. Apresentou fratura em fêmur?			63. Apresentou fratura em outros locais			
1. Sim Data ____/____/____			1. Sim Data ____/____/____			
2. Não			2. Não			
9. Não se aplica			9. Não se aplica			

64. Resultado da densitometria óssea							
Data ____/____/____							
DMO	1 - Data	g/cm ²	Score T	2 - Data	g/cm ²	Escore T	PMO
Colo do fêmur	/ /			/ /			
Trocanter	/ /			/ /			
Fêmur total	/ /			/ /			
L1 a L4	/ /			/ /			
65. Apresentou osteopenia na 1ª avaliação?		66. Apresentou osteopenia na 2ª avaliação?		67. Apresentou osteoporose na 1ª avaliação?			
1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 9. Não se aplica			
68. Apresentou osteoporose na 2ª avaliação?		69. Apresentou perda de massa óssea na 1ª avaliação?		70. Apresentou perda de massa óssea na 2ª avaliação?			
1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 9. Não se aplica			
71. Apresentou dislipidemia na 1ª avaliação?		72. Apresentou dislipidemia na 2ª avaliação?		73. Apresentou dislipidemia na 3ª avaliação?			
1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 9. Não se aplica			
74. Apresentou síndrome metabólica na 1ª avaliação?		75. Apresentou síndrome metabólica na 2ª avaliação?		76. Apresentou síndrome metabólica na 3ª avaliação?			
1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ ☐ 2. Não 9. Não se aplica			
77. Onda de pulso na 1ª avaliação?		78. Teve alteração de onda de pulso na 2ª avaliação?		79. Desenvolveu Diabetes mellitus na 1ª avaliação?			
Data ____/____/____ ☐ Valor , 1. Normal 2. Alterada 2. Não 9. Não se aplica		Data ____/____/____ ☐ Resultado , 1. Normal 2. Alterada 2. Não 9. Não se aplica		Data ____/____/____ ☐ 1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica			
80. Desenvolveu Diabetes mellitus na 2ª avaliação?		81. Desenvolveu Diabetes mellitus na 3ª avaliação?		82. Desenvolveu lipodistrofia (LD) na 1ª avaliação?			
1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica			
83. (Se Sim) Qual a apresentação clínica da lipodistrofia?		83.1. Qual o grau de intensidade da lipodistrofia?		84. Desenvolveu lipodistrofia (LD) na 2ª avaliação?			
1. Lipoatrofia 2. Lipohipertrofia 3. Lipodistrofia Mista 8. Sem informação 9. Não se aplica		1. Leve 2. Moderado 3. Grave 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica			
85. (Se Sim) Qual a apresentação clínica da lipodistrofia?		85.1. Qual o grau de intensidade da lipodistrofia?		86. Desenvolveu lipodistrofia (LD) na 3ª avaliação?			
1. Lipoatrofia 2. Lipohipertrofia 3. Lipodistrofia Mista 8. Sem informação 9. Não se aplica		1. Leve 2. Moderado 3. Grave 9. Não se aplica		1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica			

87. (Se Sim) Qual a apresentação clínica da lipodistrofia? 1. Lipoatrofia 2. Lipohipertrofia 3. Lipodistrofia Mista 8. Sem informação 9. Não se aplica	87.1. Qual o grau de intensidade da lipodistrofia? 1. Leve 2. Moderado 3. Grave 9. Não se aplica	88. Apresentou alteração do C-telopeptídeo (CTX) na 1ª avaliação? 1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica
89. Apresentou alteração do C-telopeptídeo (CTX) na 2ª avaliação? 1. Sim Data ____/____/____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	90. Dosagem da vitamina D 1. Normal 2. Alterada 8. Sem informação 9. Não se aplica Valor _____	
IX – COORTE CARDIOVASCULAR		
91. ESCORE DE FRAMINGHAM (Risco Cardiovascular) na 1ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos _____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%) 88. Sem informação 99. Não se aplica	92. ESCORE DE FRAMINGHAM (Risco Cardiovascular) na 2ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos _____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%) 88. Sem informação 99. Não se aplica	93. ESCORE DE FRAMINGHAM (Risco Cardiovascular) na 3ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos _____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%) 88. Sem informação 99. Não se aplica
94. ESCORE PROCAM (Risco Cardiovascular) na 1ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos _____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)	95. ESCORE PROCAM (Risco Cardiovascular) na 2ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos _____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)	96. ESCORE PROCAM (Risco Cardiovascular) na 3ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos _____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)
97. ESCORE UKPDS (Risco Cardiovascular) na 1ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos _____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)	98. ESCORE UKPDS (Risco Cardiovascular) na 2ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos _____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)	99. ESCORE UKPDS (Risco Cardiovascular) na 3ª avaliação? Data ____/____/____ Pontos _____ Risco de doença arterial coronariana (DAC) em 10 anos(%)
100. Presença de dor isquêmica na 1ª avaliação? Data ____/____/____ 1. Angina definitiva 2. Angina possível 3. Sem angina	101. Presença de dor isquêmica na 2ª avaliação? Data ____/____/____ 1. Angina definitiva 2. Angina possível 3. Sem angina	102. Presença de dor isquêmica na 3ª avaliação? Data ____/____/____ 1. Angina definitiva 2. Angina possível 3. Sem angina
103. Qual a classificação quanto à pressão arterial na 1ª avaliação? Valor _____ Data ____/____/____ 1. Normotenso 2. Pré-hipertenso 3. Pressão elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica	104. Se pressão elevada, qual a classificação da hipertensão 1. Estágio I 2. Estágio II 8. Sem informação 9. Não se aplica	
105. Qual a classificação quanto à pressão arterial na 2ª avaliação? Valor _____ Data ____/____/____ 1. Normotenso 2. Pré-hipertenso 3. Pressão elevada	106. Se pressão elevada, qual a classificação da hipertensão 1. Estágio I 2. Estágio II 8. Sem informação 9. Não se aplica	

107. Qual a classificação quanto à pressão arterial na 3ª avaliação? Valor <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> x <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> Data ____/____/____ 1. Normotenso 2. Pré-hipertenso 3. Hipertensão (pressão elevada) 8. Sem informação 9. Não se aplica	108. Se pressão elevada, qual a classificação da hipertensão <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 1. Estágio I 2. Estágio II 8. Sem informação 9. Não se aplica
109. Qual a classificação quanto à pressão de pulso na 1ª avaliação? Valor <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> Data <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> ____/____/____ 1. Normal 2. Elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica	110a. Qual a classificação quanto à pressão de pulso na 2ª avaliação? Valor <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> Data <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> ____/____/____ 1. Normal 2. Elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica
110b. Qual a classificação quanto à pressão de pulso na 3ª avaliação? Valor <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> Data <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> ____/____/____ 1. Normal 2. Elevada 8. Sem informação 9. Não se aplica	110c. Situação do tratamento no momento do 1º exame? <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 1. Sem tratamento 2. Primeiro esquema ARV com IP 3. Primeiro esquema ARV sem IP 9. Não se aplica

X – RESULTADOS DO USG DE CARÓTIDAS

DOPPLER DE CARÓTIDAS 1º EXAME (Espessamento de carótida)			
111. Realizou USG de Carótida? 1. Sim <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Não DATA ____/____/____ Espessura carótida direita <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> , <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> mm Espessura carótida esquerda <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> , <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> mm Espessura total <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> , <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> mm	112. ESPESSURA AUMENTADA <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	113. PRESENÇA DE PLACA <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	114. Nr. De placas <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 8. Sem informação 9. Não se aplica

115. Local Placa <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">1. Parede anterior ACC direita</td> <td style="width: 33%;"><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> <td style="width: 33%;">8. Parede posterior bulbo carotídeo esquerdo</td> <td style="width: 33%;"><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>2. Parede anterior ACC esquerda</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> <td>9. Parede anterior ACInterna direita</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>3. Parede posterior ACC direita</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> <td>10. Parede anterior ACInterna esquerda</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>4. Parede posterior ACC esquerda</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> <td>11. Parede posterior ACInterna direita</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>5. Parede anterior bulbo carotídeo direito</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> <td>12. Parede posterior ACInterna esquerda</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>6. Parede anterior bulbo carotídeo esquerdo</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> <td>99. Não se aplica</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>7. Parede posterior bulbo carotídeo direito</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	1. Parede anterior ACC direita	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	8. Parede posterior bulbo carotídeo esquerdo	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	2. Parede anterior ACC esquerda	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	9. Parede anterior ACInterna direita	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	3. Parede posterior ACC direita	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	10. Parede anterior ACInterna esquerda	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	4. Parede posterior ACC esquerda	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	11. Parede posterior ACInterna direita	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	5. Parede anterior bulbo carotídeo direito	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	12. Parede posterior ACInterna esquerda	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	6. Parede anterior bulbo carotídeo esquerdo	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	99. Não se aplica	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	7. Parede posterior bulbo carotídeo direito	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>			116. Grau de estenose (%) (Na presença de placa) Carótida Direita <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> Esquerda <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 888. Sem informação 999. Não se aplica
1. Parede anterior ACC direita	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	8. Parede posterior bulbo carotídeo esquerdo	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>																										
2. Parede anterior ACC esquerda	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	9. Parede anterior ACInterna direita	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>																										
3. Parede posterior ACC direita	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	10. Parede anterior ACInterna esquerda	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>																										
4. Parede posterior ACC esquerda	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	11. Parede posterior ACInterna direita	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>																										
5. Parede anterior bulbo carotídeo direito	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	12. Parede posterior ACInterna esquerda	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>																										
6. Parede anterior bulbo carotídeo esquerdo	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	99. Não se aplica	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>																										
7. Parede posterior bulbo carotídeo direito	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>																												

117. Ambas as alterações (espessamento e placas) 1. Sim <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	118. Realizou todas as 12 medidas em carótidas direita e esquerda ? 1. Sim <table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table> 2. Não realizou as seguintes medidas Caso Não <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">2.1. Bulbo direito anterior</td> <td style="width: 33%;"><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> <td style="width: 33%;">2.5. ACI direita anterior</td> <td style="width: 33%;"><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>2.2. Bulbo direito posterior</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> <td>2.6. ACI direita posterior</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>2.3. Bulbo esquerdo anterior</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> <td>2.7. ACI esquerda anterior</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> </tr> <tr> <td>2.4. Bulbo esquerdo posterior</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> <td>2.8. ACI esquerda posterior</td> <td><table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table></td> </tr> </table>	2.1. Bulbo direito anterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	2.5. ACI direita anterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	2.2. Bulbo direito posterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	2.6. ACI direita posterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	2.3. Bulbo esquerdo anterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	2.7. ACI esquerda anterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	2.4. Bulbo esquerdo posterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	2.8. ACI esquerda posterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>
2.1. Bulbo direito anterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	2.5. ACI direita anterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>														
2.2. Bulbo direito posterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	2.6. ACI direita posterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>														
2.3. Bulbo esquerdo anterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	2.7. ACI esquerda anterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>														
2.4. Bulbo esquerdo posterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>	2.8. ACI esquerda posterior	<table style="display: inline-table; border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px;"></table>														

| **119. Conclusão do 1º Exame** 1. Normal 2. Espessura aumentada 3. Placa 4. Espessura aumentada + placa 9. Não se aplica |

120. USG Carótidas								
		Esquerda		Direita				
		Anterior	Posterior	Anterior	Posterior			
Diam. Luz ACC								
ACC1								
ACC2								
ACC3								
BULBO								
ACI1								
ACI2								
Média Espessura								
Média Máxima								
USG DE CARÓTIDAS 2º EXAME (Espessamento de carótida)								
121a . Situa;ao do tratamento no momento do 2º exame?			121b. Realizou USG de Carótida?					
1. Sem tratamento 2. Primeiro esquema ARV com IP 3. Primeiro esquema ARV sem IP 9. Não se aplica			1. Sim 2. Não DATA / / Espessura carótida direita , mm Espessura carótida esquerda , mm Espessura total , mm					
122. ESPESSURA AUMENTADA		123. PRESENÇA DE PLACA		124. Nr. De placas				
1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		8. Sem informação 9. Não se aplica				
125. Local Placa			126. Grau de estenose (%) (Na presença de placa)					
1. Parede anterior ACC direita 2. Parede anterior ACC esquerda 3. Parede posterior ACC direita 4. Parede posterior ACC esquerda 5. Parede anterior bulbo carotídeo direito 6. Parede anterior bulbo carotídeo esquerdo 7. Parede posterior bulbo carotídeo direito			8. Parede posterior bulbo carotídeo esquerdo 9. Parede anterior ACInterna direita 10. Parede anterior ACInterna esquerda 11. Parede posterior ACInterna direita 12. Parede posterior ACInterna esquerda 99. Não se aplica			Carótida Direita Esquerda 888. Sem informação 999. Não se aplica		
127. Ambas as alterações (espessamento e placas)		128. Realizou todas as 12 medidas em carótidas direita e esquerda ?						
1. Sim 2. Não		1. Sim 2. Não realizou as seguintes medidas						
129. Conclusão do 2º Exame								
1. Normal 2. Espessura aumentada 3. Placa 4. Espessura aumentada + placa 9. Não se aplica		Caso Não 2.1. Bulbo direito anterior 2.2. Bulbo direito posterior 2.3. Parede posterior bulbo carotídeo direito 2.4. Bulbo esquerdo posterior 2.5. ACI direita anterior 2.6. ACI direita posterior 2.7. Parede posterior ACInterna direita 2.8. ACI esquerda posterior						

130. USG Carótidas				
	Esquerda		Direita	
	Anterior	Posterior	Anterior	Posterior
ACC1				
ACC2				
ACC3				
BULBO				
ACI1				
ACI2				
Diam. Luz ACC				

131. Acompanhamento Ultra-Som de carótida		
131.1 – Situação no 1º Exame USG 1. Sem esquema ARV ☐ 2. Primeiro esquema ARV ☐ 9. Não se aplica	131.2 Situação no 2º Exame USG 1. Sem esquema ARV ☐ 2. Primeiro esquema ARV ☐ 3. Troca de primeiro esquema 8. Não realizou 9. Não se aplica	131.3 Situação ao final da coorte (1 ano) 1. Manteve-se sem tratamento ☐ 2. Manteve-se em primeiro esquema ☐ 3. Mudou de condição (sem esquema e iniciou tratamento) 4. Mudou de condição (estava em primeiro esquema e mudou de tratamento) 5. Não realizou 2º exame 9. Não se aplica
132. Em relação ao espessamento da camada média íntima da carótida nas duas avaliações: 1. Não ocorreu ☐ 2. Ocorreu no segundo exame 3. Aumentou (estava espessada e houve aumento) 4. Estabilização (estava espessada e não houve aumento) 5. Redução (estava espessada e houve redução)	133. Em relação às placas de ateroma na camada média íntima da carótida nas duas avaliações: 1. Não ocorreu ☐ 2. Surgiu no segundo exame 3. Aumentou (em número) 4. Estabilizou (presente nos dois exames) 5. Reduziu (em número)	134. Fez uso de droga hipolipemiante entre o 1º e 2º USG? 1. Sim ☐ 2. Não 8. Ignorado

XI – DESFECHO DO ERGOMÉTRICO

TESTE ERGOMÉTRICO 1º TESTE (Avaliação de isquemia por teste ergométrico) 135. Teste ergométrico (1º) realizado ☐												
1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não												
136. EM REPOUSO												
1. FC (frequência cardíaca) 2. PAS (pressão arterial sistólica): PAD (pressão arterial diastólica): 3. Segmento ST 3.1. Normal 3.2. Alterado	<table border="1"> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td></tr> </table>										bpm/min mmHg mmHg mm mm	4. ECG(eletrocardiograma): 4.1. Ritmo 4.2. Eixo 4.3. Arritmia 4.3.1. Sim 4.3.2. Não
Supradesnívelamento Infradesnívelamento	<table border="1"> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </table>					mm mm						

137. Durante esforço máximo				138. Pós esforço com 1 minuto			
1. FC (frequência cardíaca)		bpm/min		1. FC (frequência cardíaca)		bpm/min	
2.PAS (pressão arterial sistólica):		mmHg		2. PAS (pressão arterial sistólica):		mmHg	
PAD (pressão arterial diastólica):		mmHg		PAD (pressão arterial diastólica):		mmHg	
3. Segmento ST				3. Segmento ST			
3.1. Normal				3.1. Normal			
3.2. Alterado		Supradesnívelamento mm		3.2. Alterado		Supradesnívelamento mm	
		Infradesnívelamento mm				Infradesnívelamento mm	
4. Tempo de esfoço máximo		min					
5. Inclinação da esteira		%					
6. VO ₂		ML/kg min					
139. Pós esforço com 6 minutos				140. Sintomas			
1. FC (frequência cardíaca)		bpm/min		1. Sim			
2.PAS (pressão arterial sistólica):		mmHg		2. Não			
PAD (pressão arterial diastólica):		mmHg					
3. Segmento ST							
3.1. Normal							
3.2. Alterado		Supradesnívelamento mm					
		Infradesnívelamento mm					
141. Dor torácica típica		142. Limitante		143. Surgimento da dor		144 Dispnéia	
1. Sim		1. Sim		1. Durante esforço		1. Sim	
2. Não		2. Não		2. Pós esforço		2. Não	
8. Sem informação		8. Sem informação		8. Sem informação		8. Sem informação	
9. Não se aplica		9. Não se aplica		9. Não se aplica		9. Não se aplica	
145. Limitante		146. Surgimento da dispnéia		147. Claudicação		148. Limitante	
1. Sim		1. Durante esforço		1. Sim		1. Sim	
2. Não		2. Pós esforço		2. Não		2. Não	
8. Sem informação		8. Sem informação		8. Sem informação		8. Sem informação	
9. Não se aplica		9. Não se aplica		9. Não se aplica		9. Não se aplica	
149. Surgimento da claudicação		150. Exame físico: Roncos e sibilos		151. Exame físico: Crepitações		152. Exame físico: Crepitações	
1. Durante esforço		1. Sim		1. Sim		1. Durante esforço	
2. Pós-esforço		2. Não		2. Não		2. Pós-esforço	
8. Sem informação		8. Sem informação		8. Sem informação		8. Sem informação	
9. Não se aplica		9. Não se aplica		9. Não se aplica		9. Não se aplica	
153. Arritmias no Repouso		154. Arritmias no pré-esforço		155a. Arritmias no esforço		155b. Arritmias no pós-esforço	
1. Não		1. Não		1. Não		1. Não	
2. Sim		2. Sim		2. Sim		2. Sim	
2.1. Tipo		2.1. Tipo		2.1. Tipo		2.1. Tipo	
				2.2. Frequência		2.2. Evolução da arritmia	
				2.2.1. Pouco freqüente		2.2.1. Não apresentou arritmia	
				2.2.2. Freqüente		2.2.2. Arritmia semelhante	
				2.2.3. Raras		2.2.3. Arritmia mais freqüente	
				2.2.4. Ocasionais		2.2.4 Arritmia menos frequente	

1. ES supra-ventriculares 2. ES ventriculares 3. EV ventriculares e supra-ventriculares 4. Batimentos de fusão 5. Períodos de Taquicardia supra ventricular 6. Períodos de Taquicardia ventricular 7. Ritmo juncional 8. Fibrilação atrial 9. P-R curto 10. Síndrome de Wolf-Park.-White 11. BAV de 1° Grau	12. BAV de 2° Grau tipo I 13. BAV de 2° Grau tipo II 14. BAV Total 15. Bloqueio sino-atrial 16. Dissociação AV 17. Bloqueio de Ramo Direito 18. Bloqueio de Ramo Esquerdo 19. Bloqueio divisional antero-sup E 20. Bloqueio divisional post-inferior 21. Comando de MP 22. MP-inibido
156. Critério de interrupção 1. Cansaço físico/fadiga muscular 2. Dor nos membros inferiores 3. Dispneia 5. Dor torácica – progressiva ou intensa 6. Arritmias 7. Alterações do segmento ST 8. Alterações da frequência cardíaca 9. Sem informação 10. Não se aplica	157. Conclusão final teste ergométrico 1. Normal 2. Alterado 2.1. Sintoma 2.2. Exame físico 2.3. PA 2.4. Arritmia 2.5. ST
158. Escore de Duke	Risco de DAC 1. Baixo risco ≤ 5 2. Risco intermediário +4 a -10 3. Alto risco ≤ -11 9. Não se aplica
Formula: tempo (minutos) -5x (infradesnível de ST em mm) -4x (dor torácica: 0=sem dor, 1=dor não limitante, 2= dor limitante)	
TESTE ERGOMÉTRICO 2° TESTE (Avaliação de isquemia por teste ergométrico) 159. Teste ergométrico (1°) realizado 1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não	
160. EM REPOUSO	
1. FC (frequência cardíaca) 2. PAS (pressão arterial sistólica): PAD (pressão arterial diastólica): 3. Segmento ST 3.1. Normal 3.2. Alterado Supradesnívelamento Infradesnívelamento	bpm/min mmHg mmHg mm mm
4. ECG(eletrocardiograma): 4.1. Ritmo 4.2. Eixo 4.3. Arritmia 4.3.1. Sim 4.3.2. Não	

161. Durante esforço máximo				162. Pós esforço com 1 minuto			
1. FC (frequência cardíaca)		bpm/min		1. FC (frequência cardíaca)		bpm/min	
2.PAS (pressão arterial sistólica):		mmHg		2. PAS (pressão arterial sistólica):		mmHg	
PAD (pressão arterial diastólica):		mmHg		PAD (pressão arterial diastólica):		mmHg	
3. Segmento ST				3. Segmento ST			
3.1. Normal				3.1. Normal			
3.2. Alterado		Supradesnívelamento mm		3.2. Alterado		Supradesnívelamento mm	
		Infradesnívelamento mm				Infradesnívelamento mm	
4. Tempo de esfoço máximo		min					
5. Inclinação da esteira							
6. VO ₂							
163. Pós esforço com 6 minutos				164. Sintomas			
1. FC (frequência cardíaca)		bpm/min		1. Sim			
2.PAS (pressão arterial sistólica):		mmHg		2. Não			
PAD (pressão arterial diastólica):		mmHg					
3. Segmento ST							
3.1. Normal							
3.2. Alterado		Supradesnívelamento mm					
		Infradesnívelamento mm					
165. Dor torácia típica		166. Limitante		167. Surgimento da dor		168. Dispnéia	
1. Sim		1. Sim		1. Durante esforço		1. Sim	
2. Não		2. Não		2. Pós esforço		2. Não	
8. Sem informação		8. Sem informação		8. Sem informação		8. Sem informação	
9. Não se aplica		9. Não se aplica		9. Não se aplica		9. Não se aplica	
169. Limitante		170. Surgimento da dispnéia		171. Claudicação		172. Limitante	
1. Sim		1. Durante esforço		1. Sim		1. Sim	
2. Não		2. Pós esforço		2. Não		2. Não	
8. Sem informação		8. Sem informação		8. Sem informação		8. Sem informação	
9. Não se aplica		9. Não se aplica		9. Não se aplica		9. Não se aplica	
173. Surgimento da claudicação		174. Exame físico: Roncos e sibilos		175. Exame físico: Crepitações		176. Exame físico: Crepitações	
1. Durante esforço		1. Sim		1. Sim		1. Durante esforço	
2. Pós esforço		2. Não		2. Não		2. Pós esforço	
8. Sem informação		8. Sem informação		8. Sem informação		8. Sem informação	
9. Não se aplica		9. Não se aplica		9. Não se aplica		9. Não se aplica	
177. Arritmias no Repouso		178. Arritmias no pré-esforço		179a. Arritmias no esforço		179b. Arritmias no pós-esforço	
1. Não		1. Não		1. Não		1. Não	
2. Sim		2. Sim		2. Sim		2. Sim	
2.1. Tipo		2.1. Tipo		2.1. Tipo		2.1. Tipo	
				2.2. Frequência		2.2. Evolução da arritmia	
				2.2.1. Pouco freqüente		2.2.1. Não apresentou arritmia	
				2.2.2. Freqüente		2.2.2. Arritmia semelhante	
				2.2.3. Raras		2.2.3. Arritmia mais freqüente	
				2.2.4. Ocasionais		2.2.4 Arritmia menos frequente	

23. ES supra-ventriculares 24. ES ventriculares 25. EV ventriculares e supra-ventriculares 26. Batimentos de fusão 27. Períodos de Taquicardia supra ventricular 28. Períodos de Taquicardia ventricular 29. Ritmo juncional 30. Fibrilação atrial 31. P-R curto 32. Síndrome de Wolf-Park.-White 33. BAV de 1º Grau	34. BAV de 2º Grau tipo I 35. BAV de 2º Grau tipo II 36. BAV Total 37. Bloqueio sino-atrial 38. Dissociação AV 39. Bloqueio de Ramo Direito 40. Bloqueio de Ramo Esquerdo 41. Bloqueio divisional antero-sup E 42. Bloqueio divisional post-inferior 43. Comando de MP 44. MP-inibido
180. Critério de interrupção 1. Cansaço físico/fadiga muscular 2. Dor nos membros inferiores 3. Dispneia 5. Dor torácica – progressiva ou intensa 6. Arritmias 7. Alterações do segmento ST 8. Alterações da frequência cardíaca 9. Sem informação 10. Não se aplica	181. Conclusão final teste ergométrico 1. Normal 2. Alterado 2.1. Sintoma 2.2. Exame físico 2.3. PA 2.4. Arritmia 2.5. ST
182. Escore de DukeEs	

XII – OUTRAS AVALIAÇÕES DE ISQUEMIA

Outras avaliações de isquemia:			
183. CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA 1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		184. Resultado da Cintilografia Miocárdica 1. Normal 2. Hipoperfusão transitória 3. Hipoperfusão persistente	
185. Resultado da Cintilografia Miocárdica quanto à extensão da alteração 1. Pequena 2. Moderada 3. Extensa 9. Não se aplica		186. Resultado da Cintilografia Miocárdica quanto á intensidade da alteração 1. Discreta 2. Moderada 3. Acentuada 9. Não se aplica	
187. Fração de ejeção após o esforço	188. Escore de perfusão (QPS): SSS	189. Escore de perfusão (QPS): SRS	190. Escore de perfusão (QPS): SDS
99. Não se aplica	99. Não se aplica	99. Não se aplica	99. Não se aplica
191. Percentual da área do VE acometido:	192. Dilatação isquêmica transitória: (TID)	193. Número de segmentos acometidos:	194. Número de territórios vasculares acometidos:
99. Não se aplica	99. Não se aplica	99. Não se aplica	Vasos 99. Não se aplica
195. Conclusão da Cintilografia Miocárdica 1. Normal 2. Alterada discreta em área de pequena extensão 3. Alteração modera/importante em áreas de moderada/grande extensão 8. Sem informação 9. Não se aplica	196. Cateterismo Cardíaco 1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		197. Resultado do cateterismo cardíaco 1. Doença de 1 vaso 2. Doença de 2 vasos 3. Doença de 3 vasos 4. Sem lesões obstrutivas 8. Sem informação 9. Não se aplica
198. Doenças em pontes (safena ou mamárias) 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	199. Doença proximal da descendente anterior 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica		200. Fração de Ejeção:
			%

XIII – EVENTOS OU MORTE POR DOENÇA CARDIOVASCULAR	
Eventos ou Morte por Doença Cardiovascular	
201. Apresentou eventos cardíovascu- lares ? 1. Sim 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	202. Se sim qual (is)? 1. Isquemia silenciosa DATA ____ / ____ / ____ 2. Angina DATA ____ / ____ / ____ 2. Doença arterial coronariana DATA ____ / ____ / ____ 3. IAM DATA ____ / ____ / ____ 4. Morte súbita DATA ____ / ____ / ____ 8. Sem informação 9. Não se aplica
203. Apresentou acidente vascular cerebral (AVC) trombo-embólico ? 1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica	204. Evoluiu com óbito por doença arterial coronariana (DAC) ou AVC tromboembólico 1. Sim Data ____ / ____ / ____ 2. Não 8. Sem informação 9. Não se aplica
XIV – SAÍDA DA COORTE	
Saída da coorte	
205. DATA DE SAÍDA DA COORTE Data da saída da coorte ____ / ____ / ____	206. Motivo: 1. Óbito 2. Transferência de Serviço 2. Perda 8. Sem informação 9. Não se aplica

APÊNDICE C- Ficha de monitoramento TBLi

FICHA DE MONITORAMENTO – COORTE TUBERCULOSE - QUIMIOPROFILAXIA						
IDENTIFICAÇÃO						
1 - Número do prontuário 		2 - Nome 		3 - Data de nascimento / /		
4 - Nome da mãe 				5 - Número de identificação na pesquisa 		
		6. Data de início / /		7. Data de conclusão / /		
MONITORAMENTO DA COORTE –MÊS A MÊS						
COORTE QUIMIOPROFILAXIA						
8. Você sabe porque precisa tomar os comprimidos de <u>isoniazida</u> ? Sim ☐ Não ☐						
8.1 Porquê?						
9. O seu médico/enfermeira lhe explicou o motivo de você precisar tomar os comprimidos de <u>isoniazida</u> ? Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐						
10. Você está motivado/ animado a tomar esses comprimidos de <u>isoniazida</u> por seis meses? Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐						
11. Data de retorno						
11.1 Primeiro mês / /	11.2 Segundo mês / /	11.3 Terceiro mês / /	11.4 Quarto mês / /	11.5 Quinto mês / /	11.6 Sexto mês / /	
12. Data marcada para retornar						
12.1 Primeiro mês / /	12.2 Segundo mês / /	12.3 Terceiro mês / /	12.4 Quarto mês / /	12.5 Quinto mês / /	12.6 Sexto mês / /	
13. Quantos dias de interrupção						
13.1 Primeiro mês 	13.2 Segundo mês 	13.3 Terceiro mês 	13.4 Quarto mês 	13.5 Quinto mês 	13.6 Sexto mês 	
14. Fuga						
14.1 Primeiro mês 	14.2 Segundo mês 	14.3 Terceiro mês 	14.4 Quarto mês 	14.5 Quinto mês 	14.6 Sexto mês 	
15. Você tomou os comprimidos de <u>isoniazida</u> hoje pela manhã?						
15.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	15.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	15.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	15.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	15.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	15.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	
16. Você tomou o(s) remédio(s) para tratar/evitar a tuberculose ontem?						
16.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	16.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	16.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	16.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	16.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	16.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	

17. Quando foi a última vez que você tomou ou comprimido de <u>espasmo</u>?					
17.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	17.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	17.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	17.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	17.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	17.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐
COORTE SINTOMAS					
18. Você tem tido febre?					
18.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	18.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	18.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	18.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	18.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	18.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐
19. Você tem tido tosse?					
19.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	19.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	19.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	19.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	19.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	19.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐
20. Você tem tido perda de peso?					
20.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	20.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	20.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	20.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	20.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	20.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐
21. Você tem tido falta de ar?					
21.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	21.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	21.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	21.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	21.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	21.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐
22. Você tem tido dor <u>espasmo</u>?					
22.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	22.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	22.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	22.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	22.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	22.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐
23. Você tem tido náusea?					
23.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	23.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	23.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	23.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	23.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	23.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐
24. Você tem tido vômito?					
24.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	24.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	24.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	24.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	24.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	24.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐
25. Você tem tido coarctação paróide?					
25.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	25.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	25.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	25.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	25.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	25.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐

16. Você tem tido lesões/olhos e ou a pele amarelada?					
16.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	16.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	16.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	16.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	16.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	16.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐
17. Você tem tido manchas vermelhas na pele?					
17.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	17.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	17.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	17.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	17.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	17.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐
18. Você tem tido dor nas juntas (articulações)?					
18.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	18.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	18.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	18.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	18.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	18.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐
19. Você tem tido dor nos membros inferiores?					
19.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	19.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	19.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	19.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	19.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	19.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐
20. Você tem tido dormências nos membros inferiores?					
20.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	20.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	20.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	20.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	20.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	20.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐
21. Você tem tido gânglios ou <i>linfonos</i>?					
21.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	21.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	21.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	21.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	21.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	21.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐
22. Você tem tido outros sinais/sintomas?					
22.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	22.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	22.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	22.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	22.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	22.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐

COORTE ADESÃO					
33. Você está tomando outros medicamentos?					
33.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐ Se Sim, Qualis:	33.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐ Se Sim, Qualis:	33.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐ Se Sim, Qualis:	33.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐ Se Sim, Qualis:	33.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐ Se Sim, Qualis:	33.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐ Se Sim, Qualis:
34. Resultado do teste de <u>lipopexia</u> na urina					
34.1 Primeiro mês Mudança de cor ☐ Qual cor? _____ Sem mudança de cor ☐	34.2 Segundo mês Mudança de cor ☐ Qual cor? _____ Sem mudança de cor ☐	34.3 Terceiro mês Mudança de cor ☐ Qual cor? _____ Sem mudança de cor ☐	34.4 Quarto mês Mudança de cor ☐ Qual cor? _____ Sem mudança de cor ☐	34.5 Quinto mês Mudança de cor ☐ Qual cor? _____ Sem mudança de cor ☐	34.6 Sexto mês Mudança de cor ☐ Qual cor? _____ Sem mudança de cor ☐
35. O paciente apresentou infecção oportunista nos últimos 30 dias?					
35.1 Primeiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	35.2 Segundo mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	35.3 Terceiro mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	35.4 Quarto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	35.5 Quinto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐	35.6 Sexto mês Sim ☐ Não ☐ Não sabe informar ☐

APÊNDICE D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome da Pesquisa: Estudo clínico-epidemiológico da co-infecção HIV/Tuberculose em Recife.
Coordenadora Principal do Projeto: Profa. Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque
Endereço: Av. 17 de agosto, 1820 – apto. 301 – Casa Forte, Recife-PE. CEP: 52061-540.
Assistente de Coordenação do Projeto: Dra. Magda Maruza Melo de Barros Oliveira
Endereço: Estrada Real do Poço, nº 373, Poço da Panela. Recife/PE. CEP: 52.061.200

Prezado Sr (a).

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

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

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

Esse trabalho poderá ajudar muitas pessoas que estão com tuberculose e não sabem que estão com o vírus da aids. Se encontrarmos alguém que tem tuberculose e infecção pelo HIV, o tratamento será iniciado o mais rápido possível, para que a pessoa seja curada e não passe o germe para outras pessoas. Além disso, o Sr (a) pode saber o resultado de todos os seus exames no hospital ou posto de saúde onde está sendo acompanhado. Esses resultados só serão entregues para o Senhor(a) e as pessoas que estão lhe tratando. Além disso, a sua participação nesta pesquisa não causará nenhum problema, porque não será feito nenhum exame a mais dos que aqueles que deveriam ser realizados para esclarecer sua doença.

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

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

Eu. _____ RGnº _____

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

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

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

Recife, _____ de _____ de 20 ____

Assinatura do paciente ou do responsável: _____

1ª testemunha: _____

2ª testemunha: _____

Coordenador: _____

APÊNDICE E – Versão do artigo 1 em inglês

FACTORS ASSOCIATED WITH ISONIAZID THERAPY AND ITS IMPACT ON THE PREVENTION OF TUBERCULOSIS IN PEOPLE LIVING WITH HIV/AIDS.

Daniela Silva de Aquino¹, Líbia Cristina Rocha Vilela Moura¹, Magda Maruza², Adriana Paula da Silva², Ricardo Arraes de Alencar Ximenes^{1,3}, Heloísa Ramos Lacerda¹, Demócrito de Barros Miranda-Filho⁴, Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque⁵.

¹ Departamento de Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

² Hospital Correia Picanço, Recife, Pernambuco, Brasil.

³ Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

⁴ Departamento de Medicina Clínica, Universidade de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

⁵ Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, FIOCRUZ, Recife, Pernambuco, Brasil.

Abstract: The aim of this study was to analyze the effectiveness of isoniazid (INH) preventive therapy for tuberculosis (TB) in people living with HIV/AIDS (PLWHA) who were referred for this treatment, and to identify the factors associated with non-initiation of treatment within this population. A prospective cohort study was conducted with PLWHA aged ≥ 18 years monitored in two referral health services for HIV/AIDS. From 232 patients referred for latent TB (LTBI) treatment, 162 (69.8%) initiated treatment. Until the end of the study, six patients presented with TB, and the incidence rate for those who had not initiated LTBI treatment was three times higher than for those who had. In the final model of the multivariate analysis the use of illicit drugs and being treated at one of the referral health services were associated with the non-initiation of treatment for LTBI. There is still considerable resistance to initiating and carrying out preventive TB treatment, and it is necessary to train health professionals responsible for treating PLWHA to perform suitable preventive treatment for TB.

Key words: HIV, tuberculosis, prevention treatment, isoniazid.

INTRODUCTION

TB remains a major global health problem, although potentially curable. It is responsible for causing illness among millions of people each year and is ranked as the second leading cause of death from infectious diseases worldwide, after the onset of the pandemic of human immunodeficiency virus (HIV)¹.

According to the World Health Organization (WHO), one third of the world's population is infected with *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) and latest estimates are that 8.6 million new cases were reported in 2012, with 1.1 million cases in PLWHA and 1.3 million TB deaths (980,000 among HIV negative individuals and 320,000 deaths in PLWHA)^{1,2}.

From the 22 countries that account for 82% of the world's TB cases, Brazil stands in 17th place. In the year 2012, 70,000 new cases were reported, with an incidence rate of 36.1 cases per 100,000 inhabitants. In the same year, amongst the five geographical regions of Brazil, the Northeast appeared in 3rd place in the incidence of the disease, with 35 cases per 100 000 inhabitants³.

The risk of developing TB is 20-37 times higher in PLWHA than in those without HIV infection⁴. The mechanism for the development of TB in patients with HIV infection includes the reactivation of LTBI and the rapid progression of a primary infection or re-infection. Thus, the need for LTBI treatment has increased due to its high frequency in PLWHA⁵.

Different studies have shown that INH continues to be effective in preventing TB in people with both infections, as well as in those without HIV infection^{6,7,8}. A systematic review conducted in 2010 including 12 randomized clinical trials demonstrated a reduction in mortality and active TB incidence after preventive therapy with INH in PLWHA with a positive tuberculin skin test (TST)⁹.

However, there are operational difficulties in implementing TB preventive therapy for, thus making it a complex problem. One of the main constraints is in identifying candidates for LTBI treatment, since many developing countries experience limitations in the routine use of TST¹. Besides the limitation involved in applying the TST and obtaining results through patients not returning for a test reading, it is difficult to exclude active TB in PLWHA, especially those with advanced immunodeficiency, the non TST reactors, since the negative result does not exclude infection and may occur due to immunodeficiency. Problems are still

reported in relation to the safe administration of medication and patient non-adherence to therapy^{6,10,11,12,13}.

Even when the TST is not performed, INH is still recommended in regions with a high prevalence of TB¹. However, the major limitation of INH treatment for periods longer than nine to 12 months is that the completion rate of treatment is low, around 50 to 60%, therefore decreasing the effectiveness of the treatment. For this reason, shorter treatment plans, such as six months, are recommended as alternatives¹⁴. It is necessary to consider the poor adherence of physicians in prescribing treatment for LTBI¹⁵.

Although there are several studies indicating the importance of LTBI therapy, it is necessary to conduct research at a local level, to evaluate the effectiveness of treatment in routine health services and to identify factors associated with non-adherence to LTBI in PLWHA. Therefore, this study aims to contribute to the development of strategies to raise the awareness of health professionals, especially medical assistants, in adhering to WHO recommendations and providing guidance for their patients in the Specialized Treatment Services for HIV/AIDS (known in Brazil as SAEs) regarding the importance of LTBI treatment, especially considering that the PLWHA population is at greater risk of developing the disease.

The aim of this study was to identify factors associated with non-initiating preventive treatment for LTBI in PLWHA, and to analyze the effectiveness of INH treatment (300mg /day) in those referred for treatment at two SAEs for HIV/AIDS.

MATERIAL AND METHODS

We conducted a cohort study with PLWHA aged ≥ 18 years, treated at two specialized health care services for HIV/AIDS in Recife, who performed a ≥ 5 mm TST, thus meeting the criteria of the Brazilian Health Ministry for treating LTBI¹⁶. The study population was recruited from November 2007 to May 2012 and all subjects were monitored until December 2012. Cases of active TB diagnosed by the attending physician were excluded from the cohort.

The TST was performed by health professionals using the Mantoux technique with an application of 0.1 ml of PPD (purified protein derivative) RT 23 intradermally, in the middle third of the anterior face of the left forearm. TST reactor was defined by the presence of an induration ≥ 5 mm, 72 hours after application.

Information was collected through interviews and completion of a questionnaire specifically designed for the research. In addition to the questionnaire, we also used further tools to collect data from medical records on the preventive treatment for TB with INH, the appearance of adverse reactions, symptoms of TB, opportunistic infections and other medication. This was completed by the main investigator. These were standardized tools with objective questions and coded answers, pre-tested in a pilot study, in order to minimize information biases. With the same goal in mind, interviewers underwent training in order to standardize application of the questionnaires and interviews.

Follow-up time was considered as the period from the moment that LTBI treatment was recommended until diagnosis of TB (failure) or death or study completion (censorship), whichever occurred first. Any patient who did not attend an appointment on the scheduled date was contacted by telephone.

In the case of patients who dropped out and those who did not return to the health services until the end of the study period, we performed a search in the Notifiable Diseases Information System for TB (SINAN-TB) in order to verify the occurrence of TB treated at other health services. We also carried out a search across the Mortality Information System (SIM) until the closing date of the study (December 31, 2012) to check whether any of the patients who had dropped out were registered as having passed away, using the Reclink software based on probabilistic linkage of record¹⁷.

We analyzed the frequency distribution of all variables as well as the mean values and standard deviations for the continuous variables. We carried out the chi-squared test and calculated the value of p to verify differences between groups, considering a statistically significant level of $p \leq 0.05$. The studied population was described considering the groups “initiating treatment for LTBI (Yes/No)”. We performed the univariate and multivariate logistic regression analyses to identify factors associated with the non-initiation of LTBI treatment.

The predictive factors studied for non-initiating LTBI treatment included biological factors (sex, age), socioeconomic and social support (whether they live alone or not, literacy), lifestyle (smoking, alcohol and illicit drug use), clinical and laboratory (use of ART, contact with TB, body mass index (BMI), CD4 cell count 180 days before or after being referred for LTBI treatment), and health service (hospital care).

To analyze the effectiveness of LTBI treatment we carried out the probability of survival free of TB and survival analysis by the Kaplan Meier method. We also calculated the

density incidence of TB in general and stratified by undergoing treatment, or not. To identify factors associated with developing TB we conducted the Cox proportional regression analysis. We could not perform the Cox proportional regression analysis due to the small number of events (TB incident cases).

All statistical analyzes were run using STATA statistical software version 12.0.

Patients were initially informed regarding the study objectives and on agreeing to participate, they were invited to sign the terms of consent. This study was approved by the Research Ethics Committee at the Universidade Federal de Pernambuco (SISNEP FR-067 159 / CAAE 0004.1.172.106-05 / REGISTRATION CEP / CCS / UFPE 254/05).

RESULTS

From a total of 1,138 patients who underwent TST, 272 presented a result of $TST \geq 5$ mm and one patient was contact of TB, but only 232 were eligible for LTBI treatment because 41 patients were diagnosed with active TB (Figure 1). Most patients included in the study were male (57.3%), aged ≥ 40 years (52.6%), living with someone (81.2%) and 91.8% could read and write. In the category of life habits, nonsmokers and former smokers accounted for 68.5% of the patients, 56.9% were abstainers and 71.5% did not use illicit drugs.

At baseline level, ART was used by 80.6% of patients and 65.8% reported no contact with TB. The great majority (94.7%) of patients presented a CD4 cell count ≥ 200 cells/mm³ and 95.7% and a BMI ≥ 18.5 kg / m².

Of the 232 patients referred for LTBI treatment, 162 (69.8%) initiated treatment and most were monitored at SAE 1 (69.4%). When comparing subjects who underwent treatment for LTBI with those who did not, we verified statistically significant differences in the frequency distribution of the variables "read and write" ($p = 0.005$), "illicit drug use" ($p = 0.02$) and the SAE where the patient was monitored ($p = 0.000$). Tables 1 and 2 demonstrate the biological, social, lifestyle, clinical and laboratory variables, as well as those related to the health service, when considering initiation of treatment for LTBI.

For the study of factors associated with non-initiating LTBI treatment, the variables eligible for multivariate analysis were: literacy and alcohol use, illicit drug use, and health service. The variables that remained in the final multivariate logistic regression model associated with the non-initiation of treatment for LTBI were only illicit drug use ($p = 0.077$) and being monitored and treated at SAE 1 for HIV/AIDS ($p = 0.000$) (Table 3).

Of the 232 patients in the cohort, six went on to develop TB before the end of the study, three did not initiate treatment for LTBI and three patients did. Of those who initiated LTBI treatment, although the physician initiated therapy twice in one patient, this patient never took to the medication, and two patients took the medication for four months only.

The incidence rate of TB in the cohort of PLWHA referred for LTBI treatment was 0.6/100 person-years. For patients who initiated treatment for LTBI, the incidence rate of TB was 0.4/100 person-years and for those who did not initiate treatment, the rate was 1.2/100 person-years. Because there were only six incident TB cases it was impossible to carry out the Cox regression analysis. Figure 2 shows the Kaplan-Meier curve for the patients who developed TB.

The probability of surviving free of TB among patients referred for treatment of LTBI was 94% at the end of the study. For patients who have not started treatment of LTBI the probability of surviving free of TB was 93%, and among those who started was 96%.

DISCUSSION

This study has identified that adherence to the initiation of treatment for LTBI is still not satisfactory in health services in Brazil. Among patients who were referred for LTBI treatment, 69.8% initiated treatment. A study conducted in Salvador, a city located in the same region as this study, demonstrated that 69.7% of the patients referred for LTBI therapy, initiated treatment¹⁸. In the city of Rio de Janeiro, adherence to initiation of LTBI treatment was higher (85.2%) amongst those who were referred¹⁹. This study population resembled that of our cohort only in relation to the proportion of patients with CD4 $\geq$ count of 200 cells / mm³.

Although this preventive treatment for TB is recommended by WHO⁴ and the Brazilian Ministry of Health²⁰, and in Brazil INH is distributed free of charge, the decision to treat LTBI is taken by an attending physician. In Pernambuco, a study that included 2,290 PLWHA indicated that, of this total, only 1,087 (47.5%) underwent TST²¹. Considering that the main indicator for the treatment of LTBI in Brazil is a positive TST result, the coverage of preventive treatment for TB is limited by the difficulties in carrying out this test.

In the present study, 80.6% of patients were taking ART, also available for free from Brazilian health services. This fact is in concordance with the study of Saraceni and colleagues²², who observed the involvement of health care professionals in the treatment of

HIV infection, but little attention has thus far been paid to the detection and treatment of LTBI in PLWHA.

The incidence rate of TB in our cohort was similar to rates reported in other studies conducted in Brazil (0.3/100 person-years; 2.3/100 person-years) and Spain (3.5/ 100 person-year^{19,23,24}).

It was found that the TB incidence rate for those who did not initiate treatment for LTBI was three times higher than for those who did, thus illustrating the importance of initiating and completing treatment. No cases of TB were detected in this study among those patients who initiated and used INH for at least five consecutive months. It should be noted that the three patients who initiated treatment for LTBI and developed active TB underwent irregular forms of treatment. One patient did not take the medication and two took the medication for four months only.

The involvement of attending physicians is fundamental for patient adherence to treatments and for recognizing behavior known to be associated with non-adherence. PLWHA present a much higher risk of developing TB than the general population and deserve more attention when receiving treatment for LTBI.

According to a systematic review published in 2008²⁵, the literature proves inconsistent regarding factors associated with non-initiating treatment for LTBI. The present study identified a huge difference between the two health services, suggesting that although they were both specialized health centers for HIV/AIDS, they adopted very distinct routine procedures of care.

One limitation of this study would be related to the small sample size, which makes it impossible to conduct an analysis such as the Cox proportional regression analysis, thus suggesting the need for longer studies with larger samples. Studies are needed to clarify the difficulties encountered at SAEs when adopting the recommended procedures for the management of HIV/TB co-infection.

CONCLUSIONS

Although the effectiveness of INH has already been demonstrated throughout several studies, there are still barriers to the initiation and completion of treatment for LTBI. In the present study, the TB incidence rate for those who did not initiate treatment for LTBI, despite referral, was three times higher than for those who did it.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study received support from the Brazilian Ministry of Health/STD/AIDS/UNESCO Program (CSV 182/06 - Project “A Clinical and Epidemiological Study of HIV/Tuberculosis Co-infection in Recife”). The authors received partial support from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (scholarship 301779/2009-0 to M.F.P.M. and 300917/2006-6 to R.A.A.X.).

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

All authors participated in the planning and design of the research questions, the study design, data retrieval, analysis, and writing of the manuscript. All authors participated in interpreting the data and critically reviewing the manuscript. All authors read and approved the manuscript.

REFERENCES

1. WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tuberculosis and HIV. WHO, 2009. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/topics/tb/en/>.
2. _____. _____. Global Tuberculosis Report 2013. WHO, 2013. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
3. PERNAMBUCO. Secretaria de Saúde do Estado. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Vigilância em Saúde. Boletim Tuberculose ano 2 2013; 3:1-3.
4. WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Dept of HIV/AIDS. Stop TB Dept. World Health Organization, Geneva, Switzerland: WHO; 2011.

5. KRITSKI AL. Preventive therapy for tuberculosis in HIV infected individuals in less developed countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4 Suppl 2: S76-S81.

6. HIRANSUTHIKUL N, NELSON KE, HIRANSUTHIKUL P, VORAYINGYONG R, PAEWPLLOT R. INH preventive therapy among adult HIV-infected patients in Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9 (3): 270-5.

7. ROWE KA, MAKHUBELE B, HARGREAVES JR, PORTER JD, HAUSLER HP, PRONYK PM. Adherence to TB preventive therapy for HIV-positive patients in rural South Africa: implications for antiretroviral delivery in resource-poor settings? *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9 (3): 263-9.

8. SZAKACS TA, WILSON D, CAMERON DW, CLARK M, KOCHLEFF P, MULLER FJ et al. Adherence with isoniazid for prevention of tuberculosis among HIV-infected adults in South Africa. *BMC Infectious Diseases* 2006; 6:97.

9. AKOLO C, ADETIFA I, SHEPPERD S, VOLMINK J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD000171.

10. AISU T, RAVIGLIONE MC, van PRAAG E, ERIKI P, NARAIN JP, BARUGAHARE L et al. Preventive chemotherapy for HIV-associated tuberculosis in Uganda: an operational assessment at a voluntary counselling and testing centre. *AIDS* 1995; 9: 267-73.

11. NGAMVITHAYAPONG J, UTHAIVORARAVIT W, YANAI H, AKARASEWI P, SAWANPANYALERT P. Adherence to tuberculosis preventive therapy among HIV-infected persons in Chiang Rai, Thailand. *AIDS* 1997; 11: 107-12.

12. EIDLITS-MARKUS T, ZEHARIA A, BAUM G, MIMOUNI M, AMIR J. Use of urine color test to monitor compliance with isoniazid treatment of latent tuberculosis infection. *Chest* 2003; 123: 736-9.

13. HANIFA Y, MNGADI K, LEWIS J, FIELDING K, CHURCHYARD G, GRANT AD. Evaluation of the Arkansas method of urine testing for isoniazid in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11 (11): 1232-6.
14. LANDRY J, MENZIES D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12 (12): 1352-64.
15. SARACENI V, PACHECO AG, GOLUB JE, VELLOZO V, KING BS, CAVALCANTE SC et al. Physician adherence to guidelines for tuberculosis and HIV care in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis* 2011; 15(3): 249-52.
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 6ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
17. CAMARGO JR KR, COELI CM. Reclink: aplicativo para o relacionamento de bases de dados, implementando o método probabilistic record linkage. *Cad. Saúde Pública* 2000; 16(2): 439-47.
18. MACHADO JR A, B. FINKMOORE B, EMODI K, TAKENAMI I, BARBOSA T, TAVARES M et al. Risk factors for failure to complete a course of latent tuberculosis infection treatment in Salvador, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(6):719–25.
19. SOUZA CT, HÖKERBERG YH, PACHECO SJ, ROLLA VC, PASSOS SR. Effectiveness and safety of isoniazid chemoprophylaxis for HIV-1 infected patients from Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104 (3): 462-7.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.

21. MOURA LCRV, XIMENES RA, RAMOS HL, MIRANDA-FILHO DB, FREITAS CD, SILVA RM et al. An evaluation of factors associated with taking and responding positive to the tuberculin skin test in individuals with HIV/AIDS. *BMC Public Health* 2011; 11:687.
22. GOLUB JE, SARACENI V, CAVALCANTE SC, PACHECO AG, MOULTONA LH, KING BS et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS* 2007; 21 (11): 1441-8.
23. RIVERO A, LÓPEZ-CORTÉS L, CASTILLO R, VERDEJO J, GARCÍA MA, MARTÍNEZ-MARCOS FJ et al. Ensayo clínico aleatorizado para evaluar tres pautas cortas de tratamiento de la infección latente tuberculosa en pacientes infectados por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25(5):305-10.
24. HIRSCH-MOVERMAN Y, DAFTARY A, FRANKS J, COLSON PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12 (11): 1235–54.

Figure 1- Flowchart of the study population.

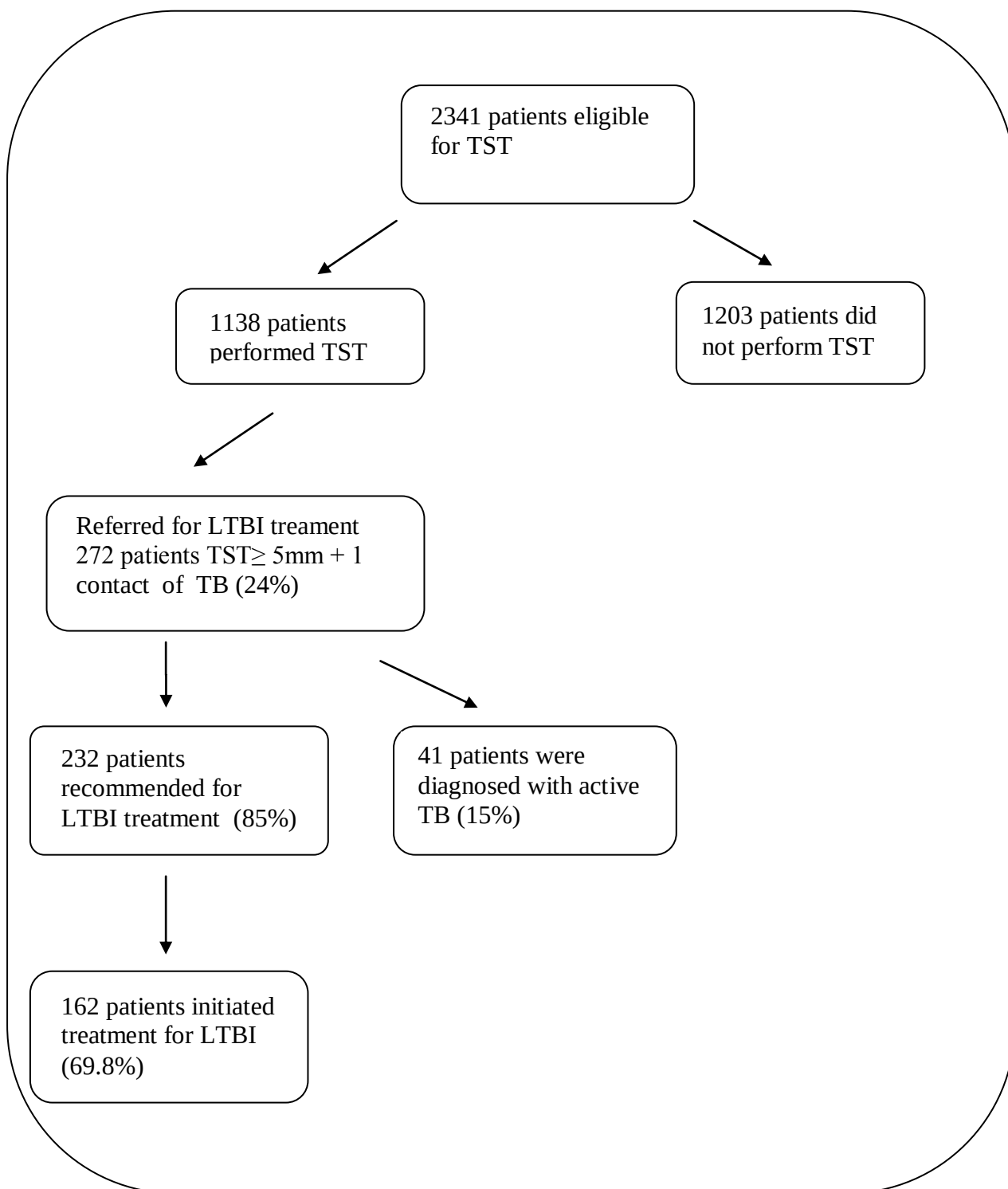


Figure 2 - Kaplan-Meier survival free from TB by LTBI treatment.

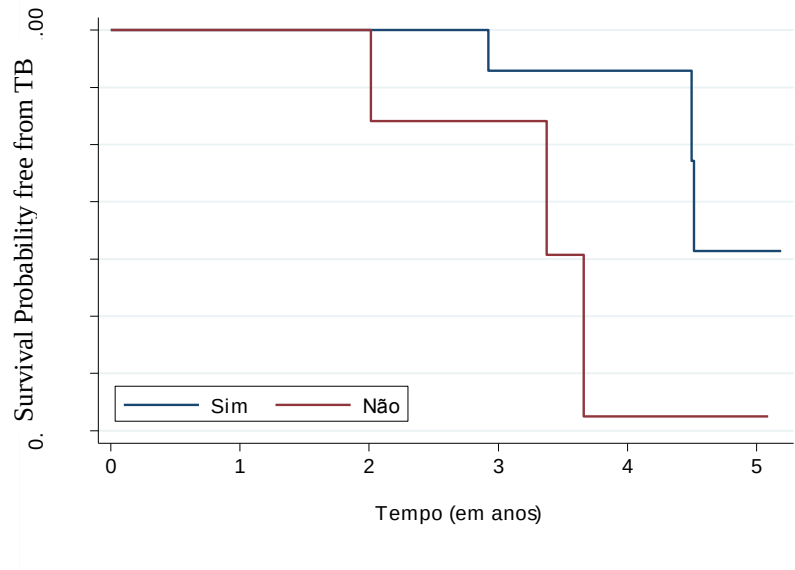


Table 1 – Biological, social and lifestyle characteristics of the PLWHA who were referred for treatment of LTBI, according to initiation of therapy, in Recife, between 2007 and 2012.

	LTBI Treatment		P
	Yes (n = 162)	No (n = 70)	
Sex			0.7444
Female	68 (68.7%)	31 (31.3%)	
Male	94 (70.7%)	39 (29.3%)	
Age (in years)			0.531
≥ 40	83 (68.0%)	39 (32.0%)	
< 40	79 (71.8%)	31 (28.2%)	
Live alone or not			0.360
Does not live alone	135 (71.4%)	54 (28.6%)	
Lives alone	27 (64.3%)	15 (35.7%)	
Knows how to read and write			0.052
Yes	145 (68.1%)	68 (31.9%)	
No	17 (89.5%)	2 (10.5%)	
Smoker			0.764
Never smoked & ex-smoker	112 (70.4%)	47 (29.6%)	
Smoker	50 (68.5%)	23 (31.5%)	
Alcohol use			0.092
Does not drink	98 (74.2%)	34 (25.8%)	
Drinks	64 (64.0%)	36 (36.0%)	
Use of illicit drugs			0.025
No	123 (74.1%)	43 (25.9%)	
Yes	39 (59.1%)	27 (40.9%)	

Table 2 – Clinical, laboratory and health service characteristics of the PLWHA who were referred for treatment of LTBI, according to the initiation of therapy, in Recife, between 2007 and 2012.

	LTBI Treatment		P
	Yes (n = 162)	No (n = 70)	
Use of ART			0.834
Yes	130 (69.5%)	57 (30.5%)	
No	32 (71.1%)	13 (28.9%)	
Contact with tuberculosis			0.749
No	107 (70.4%)	45 (29.6%)	
Yes	54 (68.4%)	25 (31.6%)	
CD4 Cell count (cel/mm³)			0.719
≥ 200	153 (71.5%)	61 (28.5%)	
< 200	8 (66.7%)	4 (33.3%)	
BMI (kg/m²)			0.990
≥ 18.5	155 (69.8%)	67 (30.2%)	
< 18.5	7 (70.0%)	3 (30.0%)	
Health Service			0.000
Service 1	132 (82.0%)	29 (18.0%)	
Service 2	30 (42.3%)	41 (57.7%)	
Active tuberculosis			0.284
No	159 (70.4%)	67 (29.6%)	
Yes	3 (50.0%)	3 (50.0%)	

Table 3 – Final multivariate model of the non- initiation of treatment for LTBI, in Recife, between 2007 and 2012.

Variables	Treatment of LTBI	
	OR (CI 95%)	P
Use of illicit drugs		
No	1	
Yes	1.80 (0.93-3.48)	0.077
Health service		
Service 1	1	
Service 2	6.04 (3.23-11.27)	0.000

APÊNDICE F – Versão do artigo 2 em inglês**ADHERENCE TO TREATMENT FOR LATENT TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH HIV/TUBERCULOSIS COINFECTION.**

Daniela Silva de Aquino¹, Líbia Cristina Rocha Vilela Moura¹, Ulisses Ramos Montarroyos², Ana Maria de Brito³, Ricardo Arraes de Alencar Ximenes^{1,4}, Heloísa Ramos Lacerda¹, Demócrito de Barros Miranda-Filho⁵, Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque³.

¹ Departamento de Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

² Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

³ Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, FIOCRUZ, Recife, Pernambuco, Brasil.

⁴ Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

⁵ Departamento de Medicina Clínica, Universidade de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

Abstract: The aim of this study was to verify adherence to treatment for latent tuberculosis (LTBI) and the concordance of two methods to evaluate adherence, self-reporting and detection of metabolites of isoniazid (INH) in the urine of patients. A prospective cohort study was conducted from September 2009 to May 2012, with 54 patients co-infected with human immunodeficiency virus (HIV) and *Mycobacterium tuberculosis*, who were undergoing treatment for LTBI at a specialized medical service for HIV/AIDS (SAE) in the State of Pernambuco. Every month, during six months of treatment, patients completed a questionnaire and collected urine for analysis. The frequency of adherence to LTBI treatment, measured by self-report was 31.5%, and 22.2% by the INH metabolite test in urine. From a

total of 324 scheduled appointments, it was recorded that patients failed to attend 147 (45.4%). Concordance between the two methods was analyzed 177 (54.6%) times, when patients returned to the clinic to monitor treatment for LTBI. It was verified that self-reporting and the urine test demonstrated low concordance (Kappa coefficient = 0.38). Regardless of the employed method, it will only be possible to reduce the number of deaths from TB, especially in people living with HIV/AIDS (PLWHA), with more commitment from both health professionals and patients.

Key words: latent tuberculosis, treatment, medication adherence, benchmarking.

INTRODUCTION

Adherence to medication may be verified by direct and indirect methods. Indirect methods are based on questionnaires and self-reports, in addition to the manual counting of medications and daily records of medication use (1-2).

Direct methods are based on measuring the metabolites of the used drugs in the blood, urine or other body fluids (3-4). INH is one of the drugs, which may be detected by its metabolites in the urine (1-4-5).

One of the tests available on the market, BBL® Taxo INH Test Strips (Becton & Dickinson Diagnostic Systems), uses the Arkansas colorimetric method, which utilizes paper strips impregnated with reagents that detect the presence of isonicotinic acid and its metabolites in the urine of patients (6). This test is able to detect the presence of INH ingested within 48 hours before the test (5), with high sensitivity (from 96% to 99%) and specificity greater than 98%, up to 24 hours after ingestion of INH (5-7).

The medical literature suggests that non-adherence to health care is to a certain degree, universal, occurring in both rich and poor countries, even for diseases that involve potential life risks (8). Although several factors have been associated with non-adherence to LTBI treatment, results do not demonstrate consistency between the studies (9). Studies have demonstrated that homelessness, alcoholism, being young, onset of adverse events during treatment and the lack of medical insurance coverage render significant influence over non-adherence (10-11-12).

Since 1998, the World Health Organization (WHO) has recommended preventive therapy for TB in PLWHA (13). The efficacy of INH monotherapy for the prevention of active TB was first reported in 1957 by Ferebee et al (14). Although different studies have shown that INH continues to be effective in preventing TB, both in PLWHA and those without HIV infection (2-15-16), non-adherence to treatment is common.

HIV infection is the greatest risk factor for developing active TB in individuals previously infected with *M. tuberculosis*. The risk of developing TB is between 20 and 37 times higher in PLWHA than in the general population (17-18-19). Therefore, WHO recommends that adults and adolescents infected with HIV with unknown or positive tuberculin skin test (TST), for whom active TB has been investigated and discarded, should receive at least six months of INH treatment for LTBI as part of a comprehensive action of HIV care. Treatment of LTBI should be given to such individuals, regardless of the degree of immunosuppression and antiretroviral therapy (ART), and also to those who have been previously treated for TB and to pregnant women (19).

Thus, the question of the choice of methods for evaluating adherence to the treatment for LTBI with INH for the prevention of TB, is of great importance to public health and needs to be better understood. The aim of this study was to verify the adherence to treatment of

LTBI and the concordance of self-reporting and detection of INH metabolites in urine in PLWHA.

MATERIAL AND METHODS

A prospective cohort study was conducted from September 2009 to May 2012, including 54 patients coinfecting with HIV and *M. tuberculosis*, who started treatment with INH for LTBI (300mg/day), and monitored at a specialized health care service for HIV/AIDS (SAE) in the State of Pernambuco. Each month these patients completed a questionnaire regarding medication adherence (indirect method) and provided urine samples for colorimetric testing with reactive *BBL[®] Taxo INH Test Strips* (direct method) that detects INH metabolites in the urine.

All patients were monitored for a period of six months, with a potential total of 324 appointments to compare methods, all of which were conducted by health professionals. The results of each procedure (interview and INH metabolite survey of urine) were blinded to those of the other. "Adherence to LTBI treatment" was considered as individuals who had taken at least 80% of the prescribed drugs, through self-reporting (indirect method) and confirmed by urine test (direct method). This represents taking the drug for at least five of the six-month follow-up period. Non-attendance at the health service within 7 days after the appointed date was considered failure to attend and this moment was not computed in monitoring.

The study population was described according to the variables: biological (sex, age), social [literacy and social support (with whom individuals reside)], lifestyle (smoking, alcohol use, illicit drug use); and clinical [use of ART, contact with TB, body mass index (BMI; kg/m²), laboratory [CD4 lymphocytes count (cells/mm³)].

For each individual studied a binary indicator was constructed, both for the self-report of drug-taking as well as for the urine test result. For both methods we considered the value zero (0): corresponding to the negative results, i.e., non-adherence, and the value one (1): corresponding to positive results; adherence to medication.

At the end of six months, for each individual we obtained the sum of the values of the binary indicator, an index ranging from 0 to 6 for each method. For purposes of calculating this index, the only cases considered were those that regularly attended appointments and underwent the interview and the urine test, during an established period of 7 days after the date of each interview and urine test. For each method and for analytical purposes, two groups were created: non-adherent (index <5) and adherent (index ≥ 5).

The distribution of variables according to the groups, “adherent” and “non-adherent” for each method was described. The chi-square test and the value of p were calculated to check for differences between groups, considering a statistically significant level of $p \leq 0.05$. The Kappa coefficient was calculated to analyze the concordance between the methods that were classified (> 0.80 = excellent, 0.60 to 0.80 = good; 0.40 to 0.60 = fair and <0.40 = poor). This analysis was performed using Epi Info 6.

Patients were informed of the research objectives and after agreeing to participate they were invited to sign the consent form. This study was approved by the Ethics and Research Committee of the Universidade Federal de Pernambuco (SISNEP FR-067 159 / CAAE 0004.1.172.106-05 / REGISTRATION CEP / CCS / UFPE 254/05).

RESULTS

Most of the 54 patients included in the study were male (55.6%), aged 40 years or over (51.8%), lived with someone (81.5%) and were literate (92.6%). Thirty seven per cent were

smokers, 33.3% used alcoholic drinks and 24.1% used illicit drugs at the time of the interview or had used at some time during their lives. Around 80% of patients were taking ART and 38.9% reported having had contact with TB. Over 94% of cases presented CD4 T lymphocytes ≥ 200 cells/mm³ and BMI ≥ 18.5 kg/m² (Table 1).

Table 1 – Characteristics of study participants.

Variable	N	%
Sex		
Female	24	44.4
Male	30	55.6
Age (in years)		
≥ 40	28	51.8
< 40	26	48.2
Living status		
Lives with others	44	81.5
Lives alone	10	18.5
Can read/write		
Yes	50	92.6
No	4	7.4
Smoker		
Never smoked or ex-smoker	34	63
Smoker	20	37
Alcohol		
Does not drink	36	66.7
Drinks	18	33.3
Use of illicit drugs		
No	41	75.9
Yes	13	24.1
Use of ART		
Yes	42	77.8
No	12	22.2
Contact with TB		
No	33	61.1
Yes	21	38.9
CD4 count (cel/mm³)		
≥ 200	49	94.2
< 200	3	5.8
BMI (kg/m²)		
≥ 18.5	52	96.3
< 18.5	2	3.7

The frequency of adherence to LTBI treatment, measured by self-report was 31.5%, and 22.2% by the INH metabolite test in urine (Figure 1). Only five patients (9%) reported that they were taking INH and presented with a negative urine test. Four patients (7%) discontinued treatment due to the appearance of adverse reactions, and one patient presented with drug-induced hepatitis.

The biological, social, clinical and laboratory characteristics and lifestyle habits of PLWHA, according to the status of adherence by indirect and direct methods are presented in

Tables 2 and 3. By the self-report method, the frequency of smoking demonstrated a statistically significant difference between groups of adherence and non-adherence, $p = 0.009$. None of the other characteristics presented statistically significant differences between the groups. Of the total of 324 scheduled appointments, it was recorded that patients failed to attend on 147 occasions (45.4%).

Table 2 - Biological and social characteristics and life habits of PLWHA according to self report and urine test adherence to TBLI treatment, in Recife, between 2009 and 2012.

	Self report adherence		<i>P</i>	Urine test adherence		<i>P</i>
	Yes (n=17)	No (n=37)		Yes (n=12)	No (n=44)	
Sex			0.743			0.380
Female	7 (29.2%)	17 (70.8%)		4 (16.7%)	20 (83.3%)	
Male	10 (33.3%)	20 (66.7%)		8 (26.7%)	22 (73.3%)	
Age (in years)			0.287			0.423
≥ 40	7 (25.0%)	21 (75.0%)		5 (17.9%)	23 (82.1%)	
< 40	10 (38.5%)	16 (61.5%)		7 (26.9%)	19 (73.2%)	
Living status			0.521			0.512
Lives with someone	13 (29.5%)	31 (70.5%)		9 (71.4%)	35 (28.6%)	
Lives alone	4 (40.0%)	6 (60.0%)		3 (64.3%)	7 (35.7%)	
Can read/write			0.159			0.267
Yes	17 (34.0%)	33 (66.0%)		12 (24.0%)	38 (76.0%)	
No	0 (0.0%)	4 (100.0%)		0 (0.0%)	4 (100.0%)	
Smoker			0.009			0.098
Never smoked or ex-smoker	15 (44.1%)	19 (55.9%)		10 (29.4%)	24 (70.6%)	
Smoker	2 (10.0%)	18 (90.0%)		2 (10.0%)	18 (90.0%)	
Alcohol			0.679			1.000
Does not drink	12 (33.3%)	24 (66.7%)		8 (22.2%)	28 (77.8%)	
Drinks	5 (27.8%)	13 (72.2%)		4 (22.2%)	14 (77.8%)	
Use of illicit drugs			0.949			0.395
No	13 (31.7%)	28 (68.3%)		8 (19.5%)	33 (80.5%)	
Yes	4 (30.8%)	9 (69.2%)		4 (30.8%)	9 (69.2%)	

Table 3 - Clinical and laboratory characteristics of PLWHA according to self report adherence to TBLI treatment, in Recife, between 2009 and 2012.

	Self report adherence		<i>P</i>	Urine test adherence		<i>P</i>
	Yes (n=17)	No (n=37)		Yes (n=12)	No (n=44)	
Use of ART			0.876			0.294
Yes	13 (31.0%)	29 (69.0%)		8 (19.0%)	34 (81.0%)	
No	4 (33.3%)	8 (66.7%)		4 (33.3%)	8 (66.7%)	
Contact with TB			0.333			0.823
No	12 (36.4%)	21 (61.6%)		7 (21.2%)	26 (78.8%)	
Yes	5 (23.8%)	16 (76.2%)		5 (23.8%)	16 (76.2%)	
CD4 count (cel/mm³)			0.234			0.355
≥ 200	16 (71.5%)	33 (28.5%)		11(22.5%)	38 (77.5%)	
< 200	0 (0.0%)	3 (100.0%)		0 (0.0%)	3 (100.0%)	
BMI (kg/m²)			0.566			0.441
≥ 18.5	16 (30.8%)	36 (69.2%)		12(23.1%)	40 (76.9%)	
< 18.5	1 (50.0%)	1 (50.0%)		0 (0.0%)	2 (100.0%)	

Adherence was analyzed 177 (54.6%) times, when the patients returned to the clinic to monitor treatment for LTBI. After comparing the two methods, it was verified that self-reporting and the urine test presented concordance in 142 measurements (80.2%). The Kappa coefficient indicated that the strength of concordance was poor (0.38) (Figure 2).

For 127 (72%) times of adherence measurements, patients stated they were taking the medication, which was confirmed by the urine test. On 15 occasions (8%) they reported that they were not taking medication and the urine test was negative. On 35 occasions (20%), although patients reported taking the medication, the urine test was negative. There were no instances in which patients said they were not taking the medication and the result of the urine test was positive.

DISCUSSION

Only certain characteristics of the study population are similar to those of other studies that assessed adherence to LTBI treatment (10-20-21-22). In the present study, 55.6% of the population was male, while in the literature the majority of the populations studied were

women (10-12-15). Regarding the use of ART, however, the frequency of 77.8% is similar to two other studies conducted in Brazil (20-22).

The frequency of adherence encountered in this study, 22.2% and 31.5% depending on the measurement method, was very low and is well below results described in other studies that assessed adherence to treatment with INH for LTBI where the frequency was 61.7% to 87.7% (2-12-15-20-22). However, two studies conducted in the United States presented adherence frequencies close to our results (23-24). In one study conducted in New Orleans, adherence was 19% and the factors associated with non-adherence were lack of medical insurance coverage and the occurrence of adverse effects (24). In our study the presence of adverse effects was the cause of discontinuing LTBI treatment for four patients.

Comparing the duration of treatment with INH in study in Boston, adherence was 19.4% for the nine-month regimen and 29% for the six month regime and predictors for non-adherence were the perception of low risk for developing TB, especially among those vaccinated with the Bacille Calmette-Guérin (BCG) (23).

The low uptake observed in the present study is cause for concern, since it was conducted in an area with a high incidence of TB. Moreover, the preventive treatment for TB is available in the public health services and is recommended by the Ministry of Health, and so, it is essential to identify the factors responsible for noncompliance. In the case of patients being treated for LTBI we should also consider that the absence of symptoms seems to make therapy adherence harder to achieve.

Non-adherence to LTBI treatment has concerned health authorities around the world, especially considering the high incidence of HIV infection in certain regions, which greatly increases the possibility of progression to active TB LTBI.

The most widely used methods for evaluating adherence to drug treatment have been self-report, pill counts and tests to detect metabolites in the urine of patients, each with

advantages and disadvantages. In this study, the detection of INH metabolites in urine, which uses the Arkansas technique, was used as the reference for considering whether or not the patient was taking medication.

Nevertheless, we must consider the weakness of the method, because if patients ignore all doses and take the last 24 or 48 hours, they will still present positive results, indicating compliance with therapy, which may lead to the underestimation of non-adherence, according to a study conducted in Israel (5).

The study by Hanifa et al performed with African men, supports the superiority of the INH detection method in urine to monitor INH adherence and has proven useful for monitoring it in that study population up to 12 hours post-dose. However, they stress that a negative result does not necessarily indicate non-adherence. In some patients, it was found that the test results were biologically incompatible (for example, negative in the 6 hours post-dose, but positive after 12 hours), which may either reflect variability in the quantities of INH metabolites in the urine or inaccuracies inherent to the test (7).

Some factors may have an impact on the use of the urine test for measuring INH adherence. The rate of INH metabolism is affected by the acetylation status of the liver, which may lead to the rapid metabolism of the drug. In addition, there are conflicting reports on the impaired absorption of INH caused by HIV and *M. tuberculosis* co-infection (25-26).

Concordance between the two methods of measuring INH adherence, self-report and the urine test to detect INH metabolites, was 80%. However, the Kappa coefficient for this concordance was 0.38, i.e. it demonstrated poor concordance.

Our results raise questions on the credibility of self-reporting, but considering that this method is quick, easy to perform and costs little, and that the urine test is expensive and therefore deters its use in routine health care, self-reporting to evaluate INH adherence is still a viable method in the routine of health services. We consider that changes should take place

in the quality of patient care, in the time devoted to explaining the reasons for preventive treatment of TB, even in the absence of symptoms.

The lack of communication by health professionals with their patients, irregular clinical care and the fear of side effects with medication were identified as the best predictors of non-adherence in a study conducted in Ethiopia (10).

In the present study, non-adherence to LTBI treatment, measured by the self-report method was associated with smoking. This result is similar to another study conducted in Canada in which the condition of being a nonsmoker was associated with adherence to LTBI treatment (27). There were no statistically significant differences in the distribution of other individual characteristics between the groups of adherents and non-adherents to the LTBI treatment with INH, either measured by self-report or the urine test for INH metabolites. We could not perform the logistic regression analysis to identify the factors associated with non-adherence due to the small sample size, and is one of the study limitations. However, there is no consistency between the predictors of non-adherence identified among several published studies (8-9).

Thus, several methods have been used to monitor patient adherence to drug treatment for the prevention of LTBI. Some are simple, quick and cost-effective for applying within the routine of health services, such as self-reporting and pill counts. Other more complex methods such as the detection of metabolites in body fluids or the use of electronic devices that require application time or that involve very high costs, which are less favorable for application in health care services, might on the other hand produce more reliable results. The choice of method will depend on how it fits the needs and the availability of time and human and financial resources.

Regardless of the method used, we would expect a greater involvement on the part of health professionals in initiating treatment for LTBI and encouraging patients to adhere to the

treatment correctly until the end, even in the absence of symptoms. On the other hand, patients should also take responsibility for their own health and adhere to the therapy. It is only with more commitment from both health professionals and patients that the number of deaths from TB, especially amongst PLWHA, will reduce.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study received support from the Brazilian Ministry of Health/STD/AIDS/UNESCO Program (CSV 182/06 - Project “A Clinical and Epidemiological Study of HIV/Tuberculosis Co-infection in Recife”). The authors received partial support from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (scholarship 301779/2009-0 to M.F.P.M. and 300917/2006-6 to R.A.A.X.).

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

All authors participated in the planning and design of the research questions, the study design, data retrieval, analysis, and writing of the manuscript. All authors participated in interpreting the data and critically reviewing the manuscript. All authors read and approved the manuscript.

REFERENCES

1. WHITFIELD R, COPE GF. Point-of-care test to monitor adherence to anti-tuberculous treatment. *Ann Clin Biochem* 2004; 41: 411-413.

2. HIRANSUTHIKUL N, NELSON KE, HIRANSUTHIKUL P, VORAYINGYONG R, PAEWPLLOT R. INH preventive therapy among adult HIV-infected patients in Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9 (3): 270-275.
3. HAUBRICH RH, LITTLE SJ, CURRIER JS, FORTHAL DN, KEMPER CA, BEALL GN, et al. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. California Collaborative Treatment Group. *AIDS* 1999; 13 (9): 1099-1107.
4. WHITFIELD R, COPE GF. An audit of adherence to anti-tuberculous drugs using a new, rapid, point of care test for isoniazid metabolites. *Eur Respir J* 2002; 20 (38): 566s.
5. EIDLITS-MARKUS T, ZEHARIA A, BAUM G, MIMOUNI M, AMIR J. Use of urine color test to monitor compliance with isoniazid treatment of latent tuberculosis infection. *Chest* 2003; 123: 736-739.
6. BD. BECTON, DICKINSON AND COMPANY. BD BBL™ Taxo™ INH Test Strips and Control. BD, Maryland, USA; 2005.
7. HANIFA Y, MNGADI K, LEWIS J, FIELDING K, CHURCHYARD G, GRANT AD. Evaluation of the Arkansas method of urine testing for isoniazid in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11 (11): 1232-1236.

8. BRITO AM, CASTILHO EA, SZWARCWALD CL. Fatores associados à interrupção de tratamento anti-retroviral em adultos com AIDS. Rio Grande do Norte, Brasil, 1999-2002. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52 (2): 86-92.
9. HIRSCH-MOVERMAN Y, DAFTARY A, FRANKS J, COLSON PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12 (11): 1235–1254.
10. MINDACHEW M, DERIBEW A, TESSEMA F, BIADGILIGN S. Predictors of adherence to isoniazid preventive therapy among HIV positive adults in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Public Health* 2011; 11: 916.
11. LOBUE PA, MOSER KS. Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 443-447.
12. KWARA A, HEROLD JS, MACHAN JT, CARTER EJ. Factors associated with failure to complete isoniazid treatment for latent tuberculosis infection in Rhode Island. *Chest* 2008; 11: 862-868.
13. WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis programme and UNAIDS. Policy statement on preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. Report of a meeting held in Geneva 18-20 February 1998. Geneva: WHO; 1998.
14. FEREBEE SH, MOUNT FW, ANASTASIADES AA. Prophylactic effects of isoniazid on primary tuberculosis in children; a preliminary report. *Am Rev Tuberc* 1957; 76, 942–963.

15. SZAKACS TA, WILSON D, CAMERON DW, CLARK M, KOCHLEFF P, MULLER FJ, et al. Adherence with isoniazid for prevention of tuberculosis among HIV-infected adults in South Africa. *BMC Infectious Diseases* 2006; 6:97.

16. ROWE KA, MAKHUBELE B, HARGREAVES JR, PORTER JD, HAUSLER HP, PRONYK PM. Adherence to TB preventive therapy for HIV-positive patients in rural South Africa: implications for antiretroviral delivery in resource-poor settings? *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9 (3): 263-269.

17. DE COCK KM, GRANT A, PORTER JD. Preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected persons: international recommendations, research, and practice. *Lancet* 1995; 345: 833-836.

18. PADMAPRIYADARSINI C, SWAMINATHAN S. Preventive therapy for tuberculosis in HIV infected individuals. *Indian J Med Res* 2005; 121: 415-423.

19. WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Dept of HIV/AIDS. Stop TB Dept. World Health Organization, Geneva, Switzerland: WHO; 2011.

20. GOLUB JE, SARACENI V, CAVALCANTE SC, PACHECO AG, MOULTONA LH, KING BS, et al The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS* 2007; 21 (11): 1441-1448.

NGAMVITHAYAPONG J, UTHAIVORARAVIT W, YANAI H, AKARASEWI P, SAWANPANYALERT P. Adherence to tuberculosis preventive therapy among HIV-infected persons in Chiang Rai, Thailand. *AIDS* 1997; 11: 107-112.

21. MACHADO JR A, B. FINKMOORE B, EMODI K, TAKENAMI I, BARBOSA T, TAVARES M, et al. Risk factors for failure to complete a course of latent tuberculosis infection treatment in Salvador, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13 (6):719–25.

22. SOUZA CTV, HÖKERBERG YHM, PACHECO SJB, ROLLA VC, PASSOS SRL. Effectiveness and safety of isoniazid chemoprophylaxis for HIV-1 infected patients from Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104 (3): 462-467.

23. SHIEH FK, SNYDER G, HORSBURGH R, BERNARDO J, MURPHY C, SAUKKONEN JJ. Predicting Non-Completion of Treatment for Latent Tuberculous Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 717-721.

24. BIEBERLY J, ALI J. Treatment adherence of the latently infected tuberculosis population (post-Katrina) at Wetmore TB Clinic, New Orleans, USA. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12 (10):1134–1138.

25. SAHAI J, GALLICANO K, SWICK L, TAILOR S, GARBER G, SEGUIN I, et al. Reduced plasma concentration of antituberculosis drugs in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1997; 127: 289-293.

26. GURUMURTHY P, RAMACHANDRAN G, KUMAR HEMANTH AK, RAJASEKARAN S, PADMAPRIYADARSINI C, SWAMINATHAN S, et al. Malabsorption

of rifampin and isoniazid in HIV-infected patients with and without tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004; 38(2):280-283.

27. LAVIGNE M, ROCHER I, STEENSMA C, BRASSARD P. The impact of smoking on adherence to treatment for latent tuberculosis infection. *BMC Public Health* 2006; 6:66.

ANEXOS



**ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da
Saúde/Universidade Federal de Pernambuco**



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa**

Of. N.º 234/2005-CEP/CCS

Recife, 14 de setembro de 2005.

Registro do SISNEP FR – 067159

CAAE – 0004.1.172.106-05

Registro CEP/CCS/UFPE N.º 254/05

Título: "Estudo clínico epidemiológico da co-infecção HIV/Tuberculose em Recife."

Senhora Pesquisadora:

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

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

Atenciosamente,

Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto

Coordenador do CEP/CCS/UFPE

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

A

Prof.ª Maria de Fátima P. Militão de Albuquerque

Dep. De Medicina Clínica – CCS /UFPE.

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

ANEXO B - Comprovante de submissão do artigo 1



SAGAS
 Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos
 Cadernos de Saúde Pública / Reports in Public Health

Início
Autor
Consultor
Editor
Mensagens
Sair

CSP_1546/14

Arquivos	Versão 1 [Resumo]
Seção	Artigo
Título	FACTORS ASSOCIATED WITH ISONIAZID THERAPY AND ITS IMPACT ON THE PREVENTION OF TUBERCULOSIS IN PEOPLE LIVING WITH HIV/AIDS.
Título corrido	PREVENÇÃO DA TUBERCULOSE EM PESSOAS VIVENDO COM HIV/AIDS.
Área de Concentração	Epidemiologia
Palavras-chave	HIV, tuberculosis, prevention treatment, isoniazid
Fonte de Financiamento	Ministério da Saúde/DST/AIDS/Programa UNESCO; CNPq
Sugestão de consultores	Afrânio Kritski <kritskia@gmail.com> Anete Trajman <atrajman@gmail.com>
Autores	Daniela Silva de Aquino (Universidade Federal de Pernambuco) Líbia Cristina Rocha Vilela Moura (Universidade Federal de Pernambuco) Magda Maruza (Hospital Correia Picano) Adriana Paula da Silva (Hospital Correia Picano) Ricardo Arraes de Alencar Ximenes (Universidade Federal de Pernambuco) Heloisa Ramos Lacerda (Universidade Federal de Pernambuco) Demócrito de Barros Miranda-Filho (Universidade Federal de Pernambuco) Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque (Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães - FIOCRUZ)

DECISÕES EDITORIAIS: [\[Exibir histórico\]](#)

Versão	Recomendação	Decisão	Pareceres	Data de Submissão
1	Em avaliação. Artigo enviado em 15 de Outubro de 2014.			

ANEXO C - Comprovante de submissão do artigo 2

Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health - Manuscript
ID/Número de manuscrito 2014-00604

↑ ↓ ×

14-Oct-2014

Dear Prof. Aquino:

Your manuscript entitled "ADHERENCE TO TREATMENT FOR LATENT TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH HIV/TUBERCULOSIS COINFECTION" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health.

Your manuscript ID is 2014-00604.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when contacting the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <http://mc.manuscriptcentral.com/rpsp> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by entering the Author Center after logging in to <http://mc.manuscriptcentral.com/rpsp>.

Thank you for submitting your manuscript to the Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health.

Sincerely,
Editorial Office
Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health