UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA TROPICAL

ROSSANA GONÇALVES CUNHA

TRAJETÓRIA DOS LINFÓCITOS T CD4 AO LONGO DO TEMPO EM PACIENTES QUE ABANDONARAM O TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE E A SUA ASSOCIAÇÃO COM ÓBITO EM UMA COORTE DE PVHIV, RECIFE/PE

Recife, 2023

ROSSANA GONÇALVES CUNHA

TRAJETÓRIA DOS LINFÓCITOS T CD4 AO LONGO DO TEMPO EM PACIENTES QUE ABANDONARAM O TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE E A SUA ASSOCIAÇÃO COM ÓBITO EM UMA COORTE DE PVHIV, RECIFE/PE

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós Graduação Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, como requisito para obtenção do Título de Doutora em Ciências da Saúde. Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias. Linha de Pesquisa: HIV/Aids

Orientador: Prof. Dr. Ricardo A. de Alencar Ximenes

Coorientador: Prof. Dr. Demócrito de Barros Miranda Filho

Recife, 2023

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Cunha, Rossana Goncalves.
Trajetória dos linfócitos T CD4 ao longo do tempo em pacientes que abandonaram o tratamento para tuberculose e sua associação com óbito em uma coorte de PVHIV, Recife/PE / Rossana Goncalves Cunha. - Recife, 2023.
102f.: il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2023.
Orientação: Ricardo Arraes de Alencar Ximenes.
Coorientação: Demócrito de Barros Miranda Filho.

1. HIV; 2. Contagem de linfócitos; 3. Tuberculose; 4. Sistema imunológico; 5. Análise de classe latente. I. Ximenes, Ricardo Arraes de Alencar. II. Filho, Demócrito de Barros Miranda. III. Título.

UFPE-Biblioteca Central

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS (CCM)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

ROSSANA GONÇALVES CUNHA

TRAJETÓRIA DOS LINFÓCITOS T CD4 AO LONGO DO TEMPO EM PACIENTES QUE ABANDONARAM O TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE E A SUA ASSOCIAÇÃO COM ÓBITO EM UMA COORTE DE PVHIV, RECIFE/PE

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para a obtenção do Título de Doutora em Ciências da Saúde. Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Aprovada em: 30/08/2023.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Profa. Dra. Líbia Cristina Rocha Vilela Moura (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Profa. Dra. Valdênia Maria Oliveira de Souza (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof. Dr. Diego Lins Guedes (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Profa. Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque (Examinadora Externa)
Instituto Aggeu Magalhães (IAM/FIOCRUZ)

Dedico ao meu pai,

Carlos Alberto Moraes da Cunha (*in memoriam*)

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, Carlos Alberto Moraes da Cunha (*in memoriam*)

À minha mãe, Telma Lúcia Gonçalves Cunha que sempre esteve ao meu lado me impulsionando e fazendo acreditar que tudo é possível

Aos meus filhos, Víctor e Sofia por toda paciência, compreensão e carinho

À toda minha família (irmãs, Cleide, Beatriz, primas, Carla e demais familiares)

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes, agradeço por acreditar em mim, por todo apoio e compreensão

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Demócrito de Barros Miranda Filho, grata pela sua disponibilidade e contribuições

Ao Prof. Dr. George Diniz, agradeço por sua fundamental contribuição estatística

Ao Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical — UFPE, corpo docente, funcionários (Sr Walter e Neemias) e aos meus colegas de turma pela jornada compartilhada com todos vocês

Aos colegas de trabalho (PROCAPE) por me apoiarem e acolherem quando eu precisava

Aos profissionais do Hospital Universitário Oswaldo Cruz e Hospital Correia Picanço

Aos pacientes que contribuíram com sua história de vida para que o estudo se tornasse viável

Enfim, a todos (as) pessoas que fizeram parte da minha história acadêmica e pessoal durante a trajetória no Doutorado

APRESENTAÇÃO

Após conclui minha Graduação em Enfermagem pela Faculdade Nossa Senhora das Graças — FENSG/UPE em 1997 sempre cultivei um sonho: retornar para Academia. No entanto, nos primeiros anos de atuação como enfermeira trabalhei em Programas Assistenciais na área de Saúde Pública. Implantei Programa de Agentes Comunitários de Saúde (PACS) e Programa Saúde da Família (PSF) no município de Paudalho/PE junto a uma Equipe de profissionais locais e com apoio da Secretaria Estadual de Saúde (SES/PE) onde permaneci por quase três anos. Realizei uma seleção pública no município de Camaragibe/PE sendo aprovada e convocada em janeiro 2000, onde atuei no cargo de Enfermeira de PSF durante 13 anos e percebi como os determinantes sociais, as condições ambientais e a gestão pública têm papel fundamental na condução da saúde de uma população. A principal porta de entrada do Sistema Único de Saúde (SUS), o PSF, atualmente, Estratégia Saúde da Família (ESF), trouxe-me uma grande bagagem e experiência vivenciada. Foi neste momento onde tive meu primeiro contato com pacientes com Tuberculose e com status HIV positivo. Sempre apoiada pelo trabalho em equipe com outros profissionais da Unidade Básica de Saúde e profissionais da Rede de Atenção à Saúde.

O desejo de retornar para Academia cada vez maior e latente, então em 2012 fiz minha inscrição na qualidade de aluna especial no Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Pernambuco (UPE), onde me candidatei no ano seguinte para seleção do Mestrado com orientação do Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes, cujo Tema da Dissertação foi: Sobrevida de Pessoas Vivendo com HIV que abandonaram o tratamento para Tuberculose, Recife/PE. Ingressei no Grupo AIDS/PE onde tive oportunidade de aprender e partilhar os conhecimentos com profissionais do ambulatório do Hospital Correia Picanço (HCP) e Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) entendendo a operacionalização de uma coorte de PVHIV. Apresentei a Dissertação em abril de 2015 com um artigo publicado no ano de 2017: Sobrevida de Pessoas vivendo com HIV (PVHIV) que abandonaram o tratamento para Tuberculose em uma coorte em Recife/ PE e obtive o Título de Mestra em ciências da Saúde. Em 2016 fiz minha inscrição para seleção de Doutorado no Programa de Pós-Graduação Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) sob a orientação do Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes e a co orientação do Profº Dr Demócrito de Barros Miranda Filho. Ingressei no Programa em fevereiro/ 2017.

Meu projeto de pesquisa para o Doutorado foi baseado na minha Dissertação de Mestrado com objetivo de aprofundar o conhecimento sobre o comportamento imune de PVHIV em uso de Terapia Antirretroviral que iniciaram tratamento para tuberculose (TB) avaliando dois grupos: abandono e não abandono do tratamento para TB. Utilizamos uma análise de Classe Latente para identificar Padrões de Trajetórias dos Linfócitos T CD4 ao longo do tempo e sua associação com abandono de tratamento para TB e com óbito. Os resultados desta Tese estão apresentados na forma de dois artigos: o 1º artigo, intitula-se: Trajetórias dos linfócitos T CD4 ao longo do tempo em pacientes que abandonaram o tratamento para tuberculose em uma coorte de PVHIV, Recife/PE. E o 2º artigo, intitula-se: Mudança na contagem de CD4 em uma coorte de PVHIV com tuberculose, Recife/PE, Brasil, utilizamos o modelo de Regressão Linear Misto (REML) em dois níveis para avaliar o aumento ou diminuição dos níveis de CD4 (β) dos pacientes ao longo do tempo, levando em consideração o início e o abandono de tratamento para TB, ambos os artigos foram submetidos. O primeiro foi publicado na Revista PLOs One em março/ 2024 e o segundo em fase de revisão.

RESUMO

A contagem de linfócitos T CD4 é preditora da progressão da doença, da sobrevida e da resposta ao tratamento antirretroviral em pessoas vivendo com HIV (PVHIV). A tuberculose tem impacto adicional no sistema imunológico e o abandono de tratamento para tuberculose leva a persistência da doença que, por sua vez, repercute na recuperação imunológica. A Tese apresenta dois artigos objetivando identificar PVHIV que abandonaram o tratamento para TB diferentes padrões de trajetória da contagem de linfócitos T CD4 e sua associação com o momento de abandono do tratamento e óbito (1º Artigo) e identificar a mudança na contagem dos linfócitos T CD4 antes e após o tratamento para tuberculose naqueles que abandonaram e não abandonaram o tratamento (2º Artigo). Acompanhamos uma coorte de PVHIV maiores de dezoito anos que estavam em uso de ART que iniciaram o tratamento para tuberculose. No 1º Artigo utilizamos análise de classes latentes para identificar diferentes trajetórias de linfócitos T CD4. Na Classe Latente 1 (Trajetória de CD4 alto) foram agrupados indivíduos que tiveram baixa probabilidade (0 a 29%) de ter contagem de CD4 ≤ 200 células/mm^3, enquanto que na Classe Latente 2 (Trajetória de CD4 baixo) foram agrupados aqueles que tiveram alta probabilidade (93 a 60%) e na Classe Latente 3 (Trajetória de CD4 variável), aqueles com probabilidade variável (66% a 0%). A chance de abandono de tratamento mais cedo (≤ 90 dias) foi quatro vezes maior na Classe Latente 2 (Trajetória de CD4 baixo). Embora sem significância estatística, a maior frequência dos óbitos ocorreu na mesma Classe Latente. No 2º artigo usamos modelos de regressão linear utilizando REML de efeitos mistos em dois níveis para avaliar aumento ou diminuição de CD4 ao longo do tempo, considerando o tratamento e o abandono do tratamento para tuberculose. Observou-se uma tendência de queda de CD4 antes do início de tratamento para TB (β=-0,3314, p=0,8457) e uma tendência inversa, aumento mensal do CD4 (β=4.61903, p=0.0488) após o início de tratamento. Cerca de ¼ dos pacientes usavam ART no início do tratamento. A resposta imune variou de acordo com os grupos: no grupo de não abandono houve um aumento de CD4 (β=5,46920, p=0,0243) quando comparados ao grupo de abandono (β=0,8138, p=0,8982). PVHIV que usavam ART e que não abandonaram o tratamento para TB apresentaram maior velocidade de aumento nos níveis de CD4, sugerindo melhor recuperação imunológica após o início de tratamento

para TB do que os indivíduos que abandonaram. Nestes indivíduos somam-se os efeitos deletérios sobre o pulmão da persistência da doença e o impacto sobre o sistema imunológico. Indivíduos com alta probabilidade de contagem de CD4 ≤ 200 células/mm^3 devem ser monitorados para evitar o abandono do tratamento e, assim, prevenir a morte, e aqueles que abandonam necessitam melhor acompanhamento para adequada avaliação clínica e definição terapêutica. Sugerimos novas pesquisas com uma amostra maior e por longo período em PVHIV em uso ART que abandonaram o tratamento para TB para dar suporte às decisões clínicas e para melhor compreensão da resposta imunológica.

Palavras-chave: HIV; contagem de linfócitos; tuberculose; sistema imunológico; análise de classe latente.

ABSTRACT

The CD4 T lymphocyte count in people living with HIV (PLHIV) is a predictor for the progression of the disease (AIDS), survival and response to antiretroviral treatment (ART). Tuberculosis has an additional impact on the immune system and the default treatment for tuberculosis (TB) may impact immune recovery in PLHIV who are taking ART. The Thesis presents two articles aiming to identify in PLHIV who defaulted TB treatment different trajectory patterns of CD4 T lymphocyte count and its association with the moment of default treatment and death (1st article) and identify the change in CD4 T lymphocyte count before and after treatment for tuberculosis in those who had not defaulted the treatment and the ones who have defaulted TB treatment (2nd Article). In this study it was investigated a cohort of PLHIV over eighteen years of age who were taking ART and had started treatment for tuberculosis. In the 1st Article, we used latent class analysis to identify different trajectories of CD4 T lymphocytes. Latent class 1 (High CD4 trajectory) grouped individuals together who were characterized as maintaining a low probability (0 to 29%) of a CD4 count ≤ 200 cells/mm 3 over time, while latent class 2 (Low CD4 trajectory) grouped individuals together with a high probability (93% to 60%), and latent class 3 (Fluctuating CD4 trajectory), grouped individuals with a fluctuating probability (66% to 0%). The chance of defaulting on treatment earlier (≤ 90 days) was four times higher in latent class 2 (Low CD4 trajectory). Although there was no statistical significance, there was higher frequency of deaths in this same latent class. In the 2nd article, we used linear regression models using two-level mixed-effects REML to assess the increase or decrease of CD4 levels over time, considering treatment and default treatment for tuberculosis. It was observed a downward trend in CD4 before the start of treatment for TB (β=-0,3314, p=0,8457) and an inverse trend, monthly increase in CD4 (β=4.61903, p=0.0488) after start of treatment. About ¼ of the patients were taking ART at the start of treatment. The immune response varied according to the groups: in the group that had not defaulted the treatment there was an increase in CD4 (β=5.46920, p=0.0243) when compared to the group that had defaulted the treatment (β=0.8138, p=0, 8982). PLHIV using ART who did not drop out of TB treatment showed faster increase in CD4 levels, suggesting better immune recovery after initiation of TB treatment than individuals who had dropped out. In these individuals were observed the deleterious effects

on the lung where there was the persistence of the disease and the impact on the immune system. Individuals with a high probability of CD4 count ≤ 200 cells/mm3 should be monitored to avoid treatment defaultand, thus, preventing death and those who default treatment need better supervision to have adequate clinical evaluation and therapeutic definition. New studies should be conducted with a larger sample size and a longer follow-up time in PLHIV on ART who have defaulted TB treatment, to support clinical decisions for better understanding of immune behaviour.

Key words: HIV; CD4 lymphocyte count; tuberculosis; immune system; latent class analysis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características de indivíduos coinfectados tuberculose/HIV acompanhados em uma coorte de Pessoas Vivendo com HIV (PVHIV) em dois hospitais de referência no estado de Pernambuco, Brasil, julho/2007–dezembro/2018 54

Tabela 2 - Dinâmica de CD4 ao longo do tempo em indivíduos que não abandonaram e abandonaram o tratamento para tuberculose, acompanhados em uma coorte de Pessoas Vivendo com HIV (PVHIV) em dois hospitais de referência no estado de Pernambuco, Brasil, julho/2007–dezembro/2018 55

LISTA DE ABREVIATURAS

Aids	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
Anti-TB	Anti– Tuberculose
ARV	Antiretroviral
CD4	Linfócitos T CD4
CD8	Linfócitos T CD8
CV	Carga Viral
HCP	Hospital Correia Picanço
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HUOC	Hospital Universitário Oswaldo Cruz
IB	Imunoblot
IBR	Imunoblot Rápido
IMC	Índice de Massa Corporal
INF-γ	Interferon Gama
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
MS	Ministério da Saúde
MTB	*Mycobacterium tuberculosis*
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds Ratio
PE	Pernambuco
PROGRAMA R	Programa Estatístico R
PVHIV	Pessoas Vivendo com HIV
RHZE	Rifampicina (R); Izoniazida (H); Pirazinamida (Z); Etambutol (E)

RH	Rifampicina (R); Izoniazida (H)
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais CD4, CD8,CV
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SIR	Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune
SR	Sintomático Respiratório
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Terapia Antirretroviral
TB	Tuberculose
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDO	Tratamento Diretamente Observado
TM	Teste Molecular
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TR	Teste Rápido
TRM-TB	Teste Rápido Molecular
UDM	Unidade de Dispensação de Medicamentos
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids
WB	Western- Blot

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO 6
1 INTRODUÇÃO 17
2 REVISÃO DE LITERATURA 18
2.1 Coinfecção TB/HIV 18
2.2 Linfócitos T CD4 22
2.3 Tratamento para TB, HIV e coinfecção TB/HIV 23
2.4 Abandono de Tratamento para TB 27
2.5 Comportamento do CD4 em pacientes coinfectados TB/HIV 28
3 MODELO TEÓRICO 29
4 JUSTIFICATIVA 31
5 OBJETIVOS 32
5.1 Objetivo Geral 32
5.2 Específicos 32
6 MATERIAIS E MÉTODOS 33
6.1 Desenho do Estudo 33
6.2 População do Estudo 33
6.3 Local 33
6.4 Definição de Termos 33
6.5 Variáveis do Estudo 34
6.5.1 Variáveis para análise das trajetórias 34
6.5.1.1 Caracterização da amostra 34
6.5.1.2 Variáveis para análise dos Padrões de trajetórias de CD4 34
6.5.2 Variáveis para caracterização da amostra da mudança mensal da média de CD4 34
6.5.2.1 Caracterização da amostra 34
6.5.2.2 Variáveis para análise da mudança mensal da média de CD4 35
6.5.3 Categorização das variáveis 35
6.5.3.1 Caracterização da amostra 36
6.6 Operacionalização da Pesquisa 37
6.7 Análise Estatística 38

6.7.1 Análise dos Padrões de Trajetória de CD4 38
6.7.2 Análise da Mudança mensal da média de CD4 38
7 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS 39
8 RESULTADOS..... 40
8.1 Artigo 1 41
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS 56
10 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS 57
REFERÊNCIAS..... 58
APÊNDICES 69
ANEXOS 75

1 INTRODUÇÃO

A coinfecção TB/HIV é um grave problema de Saúde Pública mundial (WHO, 2020b) (WHO, 2021a) e apresenta risco aumentado para morbidade e mortalidade (SIIKA *et al.*, 2013) (TEIXEIRA *et al.*, 2018) (ESCADA *et al.*, 2017). O sinergismo entre as duas doenças: tuberculose e Aids é um grande desafio para controle da tuberculose e redução da mortalidade em PVHIV. (CUNHA *et al*., 2017) A tuberculose (TB) continua sendo a principal causa de morte em PVHIV (WHO, 2023). Estudo de coorte mostrou alta morbidade e mortalidade em pacientes coinfectados TB/HIV tendo como fatores de risco associado à mortalidade: CD4< 50 células/mm^3, ventilação mecânica invasiva e TB disseminada. (ESCADA *et al*., 2017) No entanto, outro estudo de coorte encontrou a probabilidade de óbito de aproximadamente quatro vezes maior em pacientes coinfectados TB/ HIV que abandonaram o tratamento para TB quando comparados àqueles que não abandonaram o tratamento para TB. (CUNHA *et al*., 2017). Pessoas infectadas com a bacilo de Koch tem um risco de 5 a 10% de adoecer por TB ativa ao longo da vida (MS, 2019). Por outro lado, PVHIV tem maior probabilidade de desenvolver TB ativa (15 -21 vezes) quando comparados a pessoas sem HIV. ((WHO, 2020a). Já pessoas com sistema imunológico comprometido, como: PVHIV, desnutrição, diabetes ou pessoas em uso de tabaco possuem risco aumentado para desenvolver TB (MS, 2013). A investigação de casos novos de TB deve ocorrer em cada consulta de PVHIV. (MS, 2018c) (MS, 2019b) (WHO, 2020b). A carga viral e a contagem de linfócitos T CD4 são marcadores biológicos que indicam falha terapêutica da Terapia Antiretrovial (TARV) e o grau de comprometimento do sistema imune em PVHIV (WHO, 2017). A contagem de linfócitos T CD4 ≤ 200 células/mm^3 é um forte preditor da progressão da Aids (MONTARROYOS *et al*., 2014), aumentando a chance de mortalidade. (HOFFMANN *et al*., 2013). A interação entre as duas doenças pode provocar um desfecho desfavorável, tanto a ação da TB sob PVHIV impedindo a recuperação imune (CINGOLANI *et al*., 2012) (SCHOMAKER, M. *et al*, 2013) (MUYAYA; YOUNG; LOVEDAY, 2018) (SAIKIA *et al*., 2019) quanto a coinfecção TB/HIV podem aumentar a chance de abandono de tratamento (MARUZA *et al*, 2011) (ENGELBRECHT *et al*., 2017) (NHANDARA *et al*., 2020) (SELIMIN *et al*, 2021), consequentemente, elevando o

risco de mortalidade (CUNHA *et al*., 2017) (AZEEZ; MUTAMBAYI; ODEYEMI; NEDGE, 2019) A tuberculose tem impacto adicional no sistema imunológico e o abandono de tratamento para tuberculose leva a persistência da doença que, por sua vez, repercute na recuperação imunológica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Coinfecção TB/HIV

A Aids permanece no cenário mundial como uma doença incurável, porém controlável, sendo um grave problema de saúde pública (EISINGER; FAUCI, 2018) (UNAIDS, 2022a) (BRASIL, 2022a). Como consequência do período de dois anos e meio da Pandemia de Covid 19 houve uma descontinuidade do acompanhamento de pessoas vivendo com HIV (PVHIV) nos serviços de saúde. Em média a cada dia, quatro mil pessoas são infectados pelo vírus do HIV, dessas um mil e cem são jovens entre 15 e 24 anos de idade (UNAIDS, 2022b). O protagonismo do paciente e dos serviços de saúde é fundamental para PVHIV, sendo necessário que os pacientes estabeleçam o cuidado contínuo através de momentos distintos: diagnóstico rápido e oportuno, vinculação de PVHIV a um serviço de saúde, retenção no seguimento e realização de exames periódicos, início da Terapia Antirretroviral (TARV) com boa adesão ao tratamento**,** supressão da carga viral e qualidade de vida (BRASIL, 2017a)

O uso da TARV tem impacto na recuperação imunológica podendo aumentar a contagem de linfócitos T CD4 que poderá se estabilizar ao longo do tempo. A replicação viral é um fator importante que impede a recuperação do CD4 e pode estar associado à resistência às drogas antirretrovirais (BATTEGAY *et al.*, 2006). Abdool et al (2010) reforçaram a evidência do benefício do uso da TARV para PVHIV que iniciaram tratamento para tuberculose (TB), independentemente, da contagem de linfócitos T CD4 (ABDOOL KARIM *et al*, 2010). Revisão sistemática reforça a necessidade de iniciar a TARV durante o tratamento para TB, permitindo mais confiança nas decisões clínicas e melhora na resposta imune e virológica dos indivíduos, de acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) (SOETERS *et al.*, 2014)(WHO, 2015).

A TB continua sendo um grave problema de saúde pública, sendo a primeira causa de morte por doença infecciosa em PVHIV no mundo (WHO, 2014) (WHO, 2017a) (OPAS, 2018) (WHO, 2020a). Frequentemente, a TB pode ser considerada como um evento sentinela que leva ao diagnóstico do HIV e início da TARV

(GRANICH; GUPTA, 2018). A incidência de TB estava diminuindo globalmente, cerca de 2% ao ano (WHO, 2016a). No Brasil, em 2017, o coeficiente de incidência de TB foi 33,5/100.000 habitantes, o coeficiente apresentou declínio de 1,6% ao ano durante o período de 2008 a 2017 (BRASIL, 2018a). A meta global para eliminar tuberculose inclui três indicadores até 2035: percentual de redução de óbitos por TB para 95%, percentual de redução da taxa de incidência de TB para 90%, percentual de familiares afetados pela TB 0% quando comparados ao “baseline” 2015 (WHO, 2022). A redução dos casos de TB entre 2019 e 2020 refletiram a realidade vivenciada na Pandemia de Covid 19 com a redução da oferta de diagnóstico e tratamento para TB, como: capacidade reduzida do sistema de saúde, “lockdown”, estigma associado a semelhança nos sintomas da TB e Covid (WHO, 2021a). Os avanços para o controle e erradicação da TB foram paralisados devido ao período Pandêmico vivenciado recentemente, embora as estratégias adotadas pelo Plano Nacional pelo fim da tuberculose como problema de Saúde Pública visavam a promoção de ações que viabilizem o tratamento e o acompanhamento de pessoas com diagnóstico de TB, considerando as competências da rede de atenção à saúde Estadual e Municipal (BRASIL, 2021)

A promoção e ações pautadas no controle da TB, no país, foram determinadas desde 1999 conforme Política Nacional de DST/Aids, Princípios, Estratégias e Diretriz com objetivo de prevenir, diagnosticar e tratar adequadamente TB e outras coinfecções em PVHIV(MS, 1999).

A tuberculose pode afetar diversos órgãos, porém cerca de 90% dos casos diagnosticados por tuberculose apresentam-se na forma pulmonar (WHO, 2021a). O diagnóstico para tuberculose pulmonar é clínico — laboratorial. As características clínicas são baseadas nos sinais e sintomas do paciente, tais como: tosse há maisde três semanas, febre, anorexia, suores noturnos e perda de peso. Os exames laboratoriais são: coleta de escarro para Teste Rápido Molecular para TB (TRM-TB) ou Pesquisa de Bacilo Álcool Ácido Resistente - Baciloscopia (BAAR) e/ou Cultura de escarro, além do exame de imagem, Radiografia de Tórax (BRASIL, 2019a).

A Baciloscopia Direta ou microscopia de BAAR deve ser solicitada para pacientes sintomático respiratório (SR) com suspeição diagnóstica clínica ou radiológica, em duas amostras coletadas, sendo a primeira amostra no momento da consulta e a segunda, no dia seguinte ao despertar do paciente (preferencialmente em jejum). Trata-se de um método seguro e simples e pode ser executado em laboratórios da rede pública e privada, sendo os laboratórios privados habilitados para realizar esta técnica (BRASIL, 2011). A pesquisa do bacilo é realizada através

do método de Ziehl Nielsen que permite a coloração do bacilo com a utilização de fucsina e azul de metileno sendo recomendada pelo Ministério da Saúde para diagnóstico de TB pulmonar na rede de laboratórios públicos (BRASIL, 2008a). No entanto, possui baixa sensibilidade e especificidade quando comparada ao TRM-TB (BRASIL, 2022b). A baciloscopia é uma ferramenta fundamental para o monitoramento durante o tratamento para TB pulmonar, a coleta deve ser realizada mensalmente até a conclusão do tratamento (BRASIL, 2022b).

A Cultura de escarro é padrão ouro para detecção de bacilos *M. tuberculosis* em pacientes com TB pulmonar e extra pulmonar, além de detectar a resistência bacteriana e teste de sensibilidade aos medicamentos anti-TB (BRASIL, 2002) (BRASIL, 2011). Por outro lado, a cultura em meio sólido apresenta a desvantagem quanto ao tempo de detecção do crescimento bacteriano podendo alcançar até oito semanas (BRASIL, 2011).

O TRM-TB foi implantado no Brasil em 2014, permitindo o diagnóstico mais rápido e verificação da resistência à rifampicina (BRASIL, 2015). Algumas vantagens elencadas na utilização do TRM-TB: possui maior sensibilidade quando comparado à baciloscopia, baixo risco biológico para os profissionais que manuseiam a amostra, maior rapidez no tempo de execução comparado à baciloscopia e à cultura de escarro (BRASIL, 2022b). OMS recomenda amplamente o uso do Xpert MTB/ RIF e Xpert Ultra como teste para diagnóstico de TB pulmonar para todas as idades (WHO, 2020a). Estudo realizado em Uganda mostrou impacto positivo no tempo de início do tratamento para TB entre pacientes com suspeita de TB com baciloscopia negativa que realizaram TRM-TB, maior agilidade no diagnóstico e rapidez para o acesso ao tratamento anti-TB. (ZAWEDDE-MUYANJA *et al.*, 2018).

O raio X de tórax é um método diagnóstico indicado para pacientes com TB pulmonar, todavia, na presença da coinfecção TB/HIV os pacientes podem apresentar os achados radiológicos atípicos e/ou ausentes devido ao grau de imunossupressão (OLATUNJI, 2016). A imagem de raio X de tórax é útil no diagnóstico diferencial de outras pneumopatias na população geral e, principalmente, em PVHIV (BRASIL, 2011).

Um quarto da população mundial está infectada pelo *M. tuberculosis*, portanto, é necessário ofertar acesso e tratamento rápido e adequado para populações vulneráveis com maior chance de adoecimento para TB (PVHIV, desnutrição, tabagista, diabetes, pobreza) (WHO, 2021a). No Brasil, como uma das metas pelo fim da TB foi estabelecida capacitação para os profissionais de saúde e desenvolvimento de ações voltadas para populações vulneráveis (PVHIV, população privadas de liberdade (PPL), população em situação de rua, população indígena e

imigrantes) (BRASIL, 2021).

Entretanto, o manejo para as duas doenças (TB/HIV), simultaneamente, tem sido um desafio. A coinfecção TB/HIV é um grande problema de Saúde Pública mundial (WHO, 2020b) (WHO, 2021a) e apresenta risco aumentado para morbidade e mortalidade (SIIKA *et al.*, 2013) (TEIXEIRA *et al.*, 2018) (ESCADA *et al.*, 2017).

PVHIV tem 20 vezes maior chance para desenvolver TB quando comparadas a pessoas sem HIV (WHO, 2020b). A infecção pelo HIV e sua interação com o *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) causam progressão mais rápida tanto da Aids quanto da TB, elevando a carga viral e diminuindo a contagem de linfócitos T CD4 (WHALEN *et al.*, 2000) (TOOSSI *et al.*, 2004) (GELDMACHER *et al.*, 2010). As infecções persistentes, como a TB, podem aumentar a carga viral, comprometendo a função imune do paciente, diminuindo a sobrevida desses e elevando a chance de transmissão pelo HIV (LAWN, 2004). A contagem de Linfócitos T CD4 é utilizada como um biomarcador do estado imunológico dos indivíduos, assim como, é preditor da progressão da doença em PVHIV, e também, pode ser utilizado para monitorar a resposta ao tratamento antirretroviral (BRASIL, 2008b) (HOFFMAN *et al.*, 2010) (LU *et al.*, 2015).

Uma das intervenções para reduzir a carga de casos de HIV/Aids em pacientes com TB é testar todos os pacientes que iniciaram tratamento para TB, se status positivo para HIV, deve ser fornecido ARV o mais breve o possível. E em PVHIV a investigação para tuberculose deve ser realizada a cada consulta no serviço de saúde (WHO, 2013a) (BRASIL, 2019a) (BRASIL, 2017b). Aproximadamente, 39 milhões de pessoas no mundo estão infectadas pelo vírus HIV sendo 29,8 milhões estão recebendo TARV. Foram evitadas cerca de 21milhões de mortes relacionadas à Aids no período de 1996 a 2022 (UNAIDS, 2023) Todas as pessoas recém diagnosticadas com HIV, devem repetir o teste antes de iniciar ARV, mantendo o mesmo método do teste utilizado anteriormente (WHO, 2021b).

Globalmente, a mortalidade por TB tem declinado ao longo do tempo, 23% no ano 2000 para 16% em 2017. Mortes causadas por TB foram 1,3 milhões em 2017 em pacientes não infectados pelo HIV, enquanto no mesmo período, em PVHIV foram registrados 300 mil mortes por TB. (WHO, 2016a) Por sua vez, a mortalidade é maior na coinfecção TB/HIV quando comparado a PVHIV sem TB. (BRASIL, 2017c) Apesar de estar bem documentado que a TARV é protetora para óbito (MARUZA *et al.*, 2012) (YANG *et al.*, 2014) (ODONE *et al.*, 2014). No Brasil, os óbitos relacionados à Aids apresentaram uma redução de 5,9 para 5,2 por 100 mil habitantes no período de 2006 a 2016 (BRASIL, 2017d). Os óbitos relacionados à

TB entre 2019 e 2020 tiveram impacto negativo, o primeiro aumento de óbito desde de 2006. Isto pode ter ocorrido devido a interrupção de seguimento para pacientes com TB nos serviços de saúde associado à Pandemia do Covid 19 (WHO, 2022).

Em 2013, os casos diagnosticados para HIV passaram a ter obrigatoriedade da notificação de casos novos HIV (BRASIL, 2013a) (MS, 2006). Antes a notificação era realizada para pessoas que já desenvolveram a doença Aids. Portanto, essas atualizações corroboram com as recomendações da OMS para o início rápido e oportuno da TARV, prevenindo assim, doenças oportunistas, inclusive a TB (WHO, 2013b). Por outro lado, a ficha de notificação para os casos de TB foi atualizada em 2014 com a inclusão de campo 40 e 41, informação sobre caso HIV e uso de TARV durante o tratamento para TB, respectivamente (MS, 2007) (BRASIL, 2015). As ações acima ampliam a abordagem epidemiológica, as ações colaborativas e implementação de políticas para pacientes coinfectados TB/HIV no país.

Alguns estudos apontaram que ações integrativas entre os programas para o combate a TB e controle da Aids poderão ser a chave para redução no impacto da mortalidade na coinfecção TB/HIV, promovendo adesão aos dois tratamentos, monitoramento e vigilância de cuidados integrados a PVHIV. (KIGOZI *et al.*, 2017) (WHO, 2017b).

2.2 Linfócitos T CD4

O Ministério da Saúde através da Política Nacional de DST/Aids Princípios, Diretrizes e Estratégias promoveu a liberação para a coleta de exames laboratoriais necessários ao diagnóstico da infecção pelo HIV e quantificar a contagem de Linfócitos T CD4, CD8 e carga viral no monitoramento da infecção pelo HIV na rede pública desde 1999 (MS, 1999). Os linfócitos T se originam de células precursoras na medula óssea e se alojam no Timo. As células epiteliais e dendríticas do timo expressam moléculas de classe MHC (complexo principal de histocompatibilidade) tipo I e II, favorecendo as interações entre os timócitos e essas moléculas que promovem maturação dos linfócitos T, ou seja, a diferenciação funcional das células T CD4 ocorrem na medula e as células T maduras são liberadas na circulação sanguínea migrando para os tecidos linfoides periféricos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015). Os linfócitos T auxiliares ou "*helper*" (th) são uma subpopulação dos linfócitos T CD4 que estão presentes nos tecidos linfoides secundários e que tem objetivo de auxiliar os linfócitos B na produção de anticorpos. Os linfócitos T auxiliares quando infectados pelo vírus HIV podem servir de reservatório para o vírus (ALONSO; FOMIN; RIZZO, 2021). Durante a fase aguda da infecção pelo HIV

há um recrutamento de células T CD4 dos tecidos linfoides para os locais onde ocorreu a infecção, aumentando a replicação viral (LAWN; BUTERA; FOLKS, 2001).

A maioria das infecções causadas pelo vírus HIV ocorre através da mucosa do trato genital ou retal durante relação sexual (BRASIL, 2013b) e possui grande variação antigênica devido a grande taxa de erro na transcrição reversa gênica do RNA durante a replicação viral (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Os linfócitos T em resposta a um antígeno geram uma cascata de eventos imunológicos. No momento em que os linfócitos T CD4 reconhecem o antígeno apresentado através do MHC de classe II secretam citocinas e começam processo inflamatório, ativando a produção de linfócitos B e estimulando os linfósicitos T CD8 na produção de citocinas. Após a diferenciação do CD4 a resposta mais específica é a do tipo Th1(CUNHA *et al.*, 2012) a qual produz citocinas do tipo Fator de Necrose Tumoral (TNF), estimulam a Interleucina 2 (IL2) e o interferon gama (IFN-γ) promovendo apoptose celular responsável pela depleção dos linfócitos T CD4 (LAWN; BUTERA; FOLKS, 2001)

O exame de contagem de linfócitos T CD4 deve ser solicitado para PVHIV em uso de ARV quando o paciente estiver assintomático e carga viral indetectável a cada seis meses se o resultado da contagem de linfócitos T CD4< 350 células/mm^3. Entretanto, não há indicação para solicitação quando o paciente estiver com níveis de CD4> 350 células/mm^3 (em dois exames consecutivos com intervalo de seis meses) e carga viral suprimida. No entanto, para PVHIV sem uso de ARV ou evento clínico ou falha virológica, a solicitação deve ser realizada a cada seis meses, independentemente dos níveis de CD4 (BRASIL, 2018c).

Citometria de Fluxo é uma técnica utilizada para avaliar as características (função, complexidade, tamanho, conteúdo de DNA, fenótipo) e a quantidade das células através da dispersão de um feixe de luz e da fluorescência emitida por moléculas (fluorocromos) ligadas as células (BARNETT, D.; WALKER, B.; LANDAY, A.; DENNY, T. N., 2008), promove excitação das células marcadas pelo fluorocromo através da exposição ao laser (comprimento da onda) utilizando um software resultará na leitura dos valores absolutos e percentuais da contagem de linfócitos T CD4 (BARNETT, D.; WALKER, B.; LANDAY, A.; DENNY, T. N., 2008). Esta técnica é empregada nas áreas de imunologia, hematologia, oncologia, permitindo avaliar múltiplos parâmetros (SARTORI; LOBO, 2017).

2.3 Tratamento para TB, HIV e Coinfecção TB/HIV

2.3.1 Tratamento para tuberculose

A tuberculose é uma doença tratável com chance de 100% de cura se operacionalizada conforme padronização do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011) (BRASIL, 2019a). No Brasil o tratamento é ofertado de forma gratuita com duração média por seis meses, o tempo do tratamento pode variar de acordo com o local acometido pela doença (BRASIL, 2011).

O tratamento para TB é composto por esquema básico que consiste de duas fases: a fase intensiva e a fase de manutenção. Na fase intensiva o principal objetivo é ação bactericida com duração por 2 meses, na fase de manutenção, o objetivo é eliminar os bacilos latentes e/ou persistentes visando a redução da possibilidade de recidiva da doença com duração por 4 meses, totalizando o período de esquema básico para tratar TB por 6 meses. As medicações da fase intensiva são: Rifampicina (ação bactericida e esterilizante), Isoniazida (ação bactericida e esterilizante), Pirazinamida (prevenção de resistência) e Etambutol (prevenção de resistência), administradas no formato de doses fixas combinadas (RHZE), sendo um comprimido com composição de quatro medicamentos juntos. A Rifampicina e Isoniazida (RH) são os medicamentos administrados durante a fase de manutenção até o final do tratamento (BRASIL, 2018c). A medicação anti -TB deve ser ofertada diariamente em uma única tomada, preferencialmente, quando o paciente estiver em jejum (BRASIL, 2011).

Todos os pacientes que tiveram o diagnóstico para TB devem realizar de forma rápida e oportuna a testagem para o HIV, a identificação precoce do vírus HIV apresenta impacto na condução clínica das duas doenças (BRASIL, 2011) (BRASIL, 2019a). Assim como, o rastreio de casos novos de TB deve ser realizado a cada visita de PVHIV ao serviço de saúde (6 em 6 meses) (BRASIL, 2019a) (BRASIL, 2018c) (WHO, 2021b).

Para o controle bacteriológico é orientado realizar baciloscopia mensal para pacientes com TB pulmonar a fim de verificar efetividade do tratamento, identificando adesão ao tratamento. Através desse monitoramento com a baciloscopia mensal também podemos avaliar falência ou resistência medicamentosa (BRASIL, 2019a).

2.3.2 Tratamento para HIV

A TARV foi instituída no Brasil em 1996 conforme Lei 9.313 que trata sobre o acesso à gratuidade das medicações antirretrovirais para pacientes infectados pelo vírus HIV e/ou pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (BRASIL, 1996). Os pacientes diante da soropositividade para o vírus do HIV

deverão ser notificados no Sistema Nacional de Informação e Agravos e Notificação (SINAN) e deverão ser cadastrados no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) para ter acesso a dispensação através das Unidades Dispensadoras de Medicamentos (UDM) as quais são farmácias especializadas e credenciadas que seguem padronização do Ministério da Saúde. A dispensação dos medicamentos, geralmente, é mensal e fornece informação sobre a medida de adesão do paciente podendo avaliar a ausência do paciente, como: interrupção e/ ou abandono do tratamento antirretroviral (BRASIL, 2017a).

A TARV é a combinação de três ou mais medicamentos antirretrovirais cujos benefícios são: a redução da morbimortalidade de PVHIV, da transmissão da infecção e de casos de tuberculose (BRASIL, 2017a).

Quadro 11 – Situações de priorização de atendimento para início da TARV

SITUAÇÃO	RECOMENDAÇÃO
PVHIV sintomática	Priorização de acesso ao atendimento pelos serviços da rede de assistência à PVHIV Iniciar TARV com celeridade
LT-CD4+ <350 céls/mm^3	
Gestante	
Tuberculose ativa	
Coinfecção HBV	
Coinfecção HCV	
Risco cardiovascular elevado (>20%)	
Na impossibilidade de obter contagem de LT-CD4+, não se deve adiar o início de tratamento.	

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Ativar o Windows

No Brasil, a recomendação para o início da TARV era para pacientes sintomáticos, PVHIV com tuberculose ativa, gestantes, coinfecção HBV, coinfecção HCV, risco cardiovascular elevado (> 20%) e com contagem de linfócitos T CD4< 350 células/mm^3 (na impossibilidade de obter contagem de linfócito T CD4, não se deve adiar o início da TARV) (BRASIL, 2018). A contagem de linfócitos T CD4 ≤ 200 células/mm^3 indica estágio avançado de imunossupressão (LANGFORD; ANANWORANICH; COOPER, 2007) (WHO, 2015) (WHO, 2017c). A média do intervalo de tempo desde de a primeira solicitação da contagem de Linfócitos T CD4 realizada no serviço público até o início da TARV era de 589 dias em 2009 e 33 dias em 2018. No mesmo período cerca de 69 mil PVHIV iniciaram TARV no país, sendo 68 mil tinham dezoito anos ou mais (BRASIL, 2019b).

A TARV reduz a chance de PVHIV desenvolverem TB, diminui o risco de transmissão pelo HIV e também tem impacto na redução da mortalidade em até 50% (LAWN; KRANZER; WOOD, 2009) (ODONE *et al.*, 2014) (BRASIL, 2017a)

(WHO, 2017b)(UNAIDS, 2017). A Organização Mundial de Saúde recomenda o início da TARV de forma rápida e oportuna quando conhecido o status para o HIV, independentemente, da contagem de Linfócitos T CD4 (WHO, 2015) (WHO, 2016c) (WHO, 2017b).

A adesão à TARV está relacionada a frequência da tomada das medicações antirretrovirais (ARV), sendo considerada boa adesão quando PVHIV atingem 80% do uso de ARV (BRASIL, 2018c). Alguns fatores estão relacionados a má adesão ao tratamento, tais como: complexidade do esquema terapêutico, idade do paciente, baixa escolaridade, não aceitação da soropositividade, presença de transtornos mentais, eventos adversos aos medicamentos, crenças negativas e informações inadequadas sobre o tratamento e a doença, uso de drogas ilícitas, dificuldade de acesso ao serviço de saúde, medo de sofrer discriminação, ausência de suporte social (BRASIL, 2017a). Iniciar a Terapia Antirretroviral (TARV), precocemente, em PVHIV é uma estratégia de prevenção da TB (BRASIL, 2018c). O momento ideal para iniciar a TARV após o diagnóstico de TB está associado ao grau de imunossupressão avançada. É recomendado iniciar a TARV duas semanas após o início de tratamento para TB quando há presença de sinais de imunodeficiência avançada ou a contagem de Linfócitos T CD4 < 50 células/mm^3.

A maioria de PVHIV podem alcançar supressão da carga viral após um ano de uso de antirretroviral com boa adesão à terapia (YOUNG *et al.*, 2012) . A carga viral é utilizada como padrão ouro para monitorizar falha terapêutica e abordagem prognóstica (WHO, 2015). Por outro lado, a não adesão ao tratamento é um fator importante que pode predispor a falha terapêutica (BRASIL, 2019).

2.3.3. Tratamento na Coinfecção TB/HIV

Alguns autores concordaram que a baixa adesão aos tratamentos, a interação das drogas e a ocorrência da SIR podem levar a falha virológica. (MEINTJES *et al.*, 2009) (STERLING; PHAM; CHAISSON, 2010). A falha virológica tem um risco duas vezes maior na coinfecção TB/HIV (HERMANS *et al.*, 2010) comparado com pacientes monoinfectados. (GUPTA-WRIGHT *et al.*, 2013)

O tratamento para as duas doenças representa impacto no sistema imunológico do paciente. Não é recomendado o início para as duas doenças concomitantemente devido ao risco de intolerância e toxicidade dos medicamentos (BRASIL, 2018c). PVHIV coinfectadas com TB que iniciam ARV precocemente tem o risco aumentado para desenvolvimento de Síndrome da Reconstituição Imune (SIR) (YANG *et al.*, 2014) (WHO, 2016c)(BRASIL, 2017a). Na presença da coinfecção TB/HIV,

tratamento para TB deverá ser iniciado primeiro, seguido da TARV (BRASIL, 2019a). O uso da TARV é protetor para o óbito (MARUZA *et al.*, 2012) (ODONE *et al.*, 2014) (YANG *et al.*, 2014) (UNAIDS, 2017) (GAMBOA-ACUNÃ, 2018). Barnabas et al (2011), mostrou que iniciar a TARV na coinfecção TB/HIV atrasa a progressão da doença pelo HIV e também tem mostrado reduzir a transmissão do vírus (BARNABAS *et al.*, 2011)

2.4 Abandono de tratamento para Tuberculose

Uma das causas de insucesso do tratamento para TB é o abandono de tratamento. Considera-se abandono de tratamento para TB, o indivíduo que deixou de comparecer a consulta de retorno pré-agendada no Centro de Saúde por mais de 30 dias consecutivos (BRASIL, 2011).

Em pacientes coinfectados TB/HIV vários fatores têm sido relacionados ao abandono do tratamento para tuberculose e, consequentemente, ao aumento da mortalidade. Alguns autores encontraram baixa contagem de linfócitos T CD4 menor que 200 células/mm^3 associada a maior frequência de abandono de tratamento para TB (DOMINGOS; CAIAFFA; COLOSIMO, 2008) (MARUZA *et al.*, 2011). Segundo Engelbrecht *et al.* (2017) evidenciaram que PVHIV coinfectados com TB com contagem de linfócitos T CD4 maior que 350 células/mm^3 apresentaram fator de proteção para o abandono de tratamento para TB. O abandono de tratamento para tuberculose figura entre as principais causas do fracasso do tratamento da TB (KIGOZI, G. *et al.*, 2017) (ENGELBRECHT *et al.*, 2017). A taxa de abandono de tratamento para TB no Brasil foi duas vezes maior que a taxa preconizada pela OMS (BRASIL, 2017d) (OMS, 2020). Atualmente, a proporção de abandono de tratamento no país tem aumentado 11,2% no ano 2016 passando para 14% em 2021. Também observou-se que a proporção de cura tem mostrado uma queda desde 2016 (76,2) quando comparada a 2021 (66,5), isto indica que é necessário melhorar a atenção à saúde para esta população, implantar estratégias de linhas de cuidado, promover parcerias com a sociedade civil organizada, dentre outras ações (BRASIL, 2023). O abandono de tratamento para TB favorece a persistência da doença mais prolongada em PVHIV o que pode influenciar na recuperação imune. (KIGOZI, G. *et al.*, 2017). No ano 2019, a taxa de abandono foi de 12,3% (BRASIL, 2021

Diversos fatores de risco podem estar associados ao abandono de tratamento para tuberculose: uso de álcool (GARRIDO *et al.*, 2012) (SLAMA *et al.*, 2013), sexo masculino (DANIEL; OLADAPO; ALAUSA, 2006) (MUTURE *et al.*, 2011) , ter status positivo para HIV (GARRIDO *et al.*, 2012) (AMANTE; AHEMED, 2015) (OSHI *et al.*,

2014) (NASCIMENTO *et al.*, 2014), baixa renda familiar (MUTURE *et al.*, 2011) (TOLA *et al.*, 2015). O abandono de tratamento para TB está associado ao risco aumentado para óbito (VREE *et al.*, 2007) (CUNHA *et al.*, 2017).

2.5 Comportamento CD4 em pacientes coinfectados TB/HIV

Alguns estudos mostraram a dinâmica dos linfócitos T CD4 em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) que usavam a Terapia Antirretroviral (TARV) e iniciaram o tratamento para tuberculose (ETARD *et al.*, 2009) (ANDERSEN *et al.*, 2012) (KU *et al.*, 2013). Entretanto, há um período inicial (média de 10 dias) após a transmissão do vírus onde não se detecta o RNA viral no plasma, conhecido como, fase de eclipse (BRASIL, 2018b).

Segundo Etard *et al*. (2009), a dinâmica dos linfócitos T CD4 nos dois primeiros anos após o uso da TARV mostrou-se semelhante para PVHIV coinfectados HIV/TB quando comparados com o grupo de PVHIV sem TB. Por sua vez, Ku et al (2013) mostraram uma lenta recuperação dos linfócitos T CD4 em PVHIV coinfectados HIV/TB durante os primeiros seis meses de uso da TARV. Andersen *et al.* (2012) verificaram que ocorreu aumento na contagem de Linfócitos T CD4 em PVHIV em uso de TARV e que esse aumento na contagem de Linfócitos T CD4 se estabilizou após cinco meses de tratamento para TB. O óbito esteve associado a lenta recuperação dos linfócitos T CD4 em PVHIV mesmo em uso de TARV (HOFFMANN *et al.*, 2013).

Estudo de coorte PVHIV mostrou que os pacientes que abandonaram o tratamento para TB durante o uso da TARV apresentaram, aproximadamente, uma chance quatro vezes maior de óbito quando comparados àqueles que não abandonaram o tratamento para TB. Os óbitos ocorreram em diferentes momentos no tempo após o abandono do tratamento para TB (18% dos óbitos ocorreram no 1º ano, 33% no segundo ano e 48% em dois anos ou mais), sugerindo que as mortes podem ter ocorrido tanto por progressão da TB como pelo impacto da TB mais prolongada sobre a evolução da infecção pelo HIV (CUNHA, R. *et al.*, 2017).

Pacientes coinfectados TB/HIV em uso da TARV e do tratamento anti-TB mostraram a influência da TB na resposta imunológica (WANCHU *et al.*, 2010) (KASSA *et al.*, 2013). A TB pode promover anergia celular impedindo a restauração imune devido aos mecanismos relacionados a funcionalidade das células T (CHETTY *et al.*, 2015) É possível que todos os pacientes apresentem crescimento nos níveis de CD4 em uso dos dois tratamentos porém a recuperação pode ser

incompleta e está relacionada a vários fatores: disfunção das células T CD4, tempo de início da TARV e rompimento do granuloma (LAWN; BUTERA; SHINNICK, 2002).

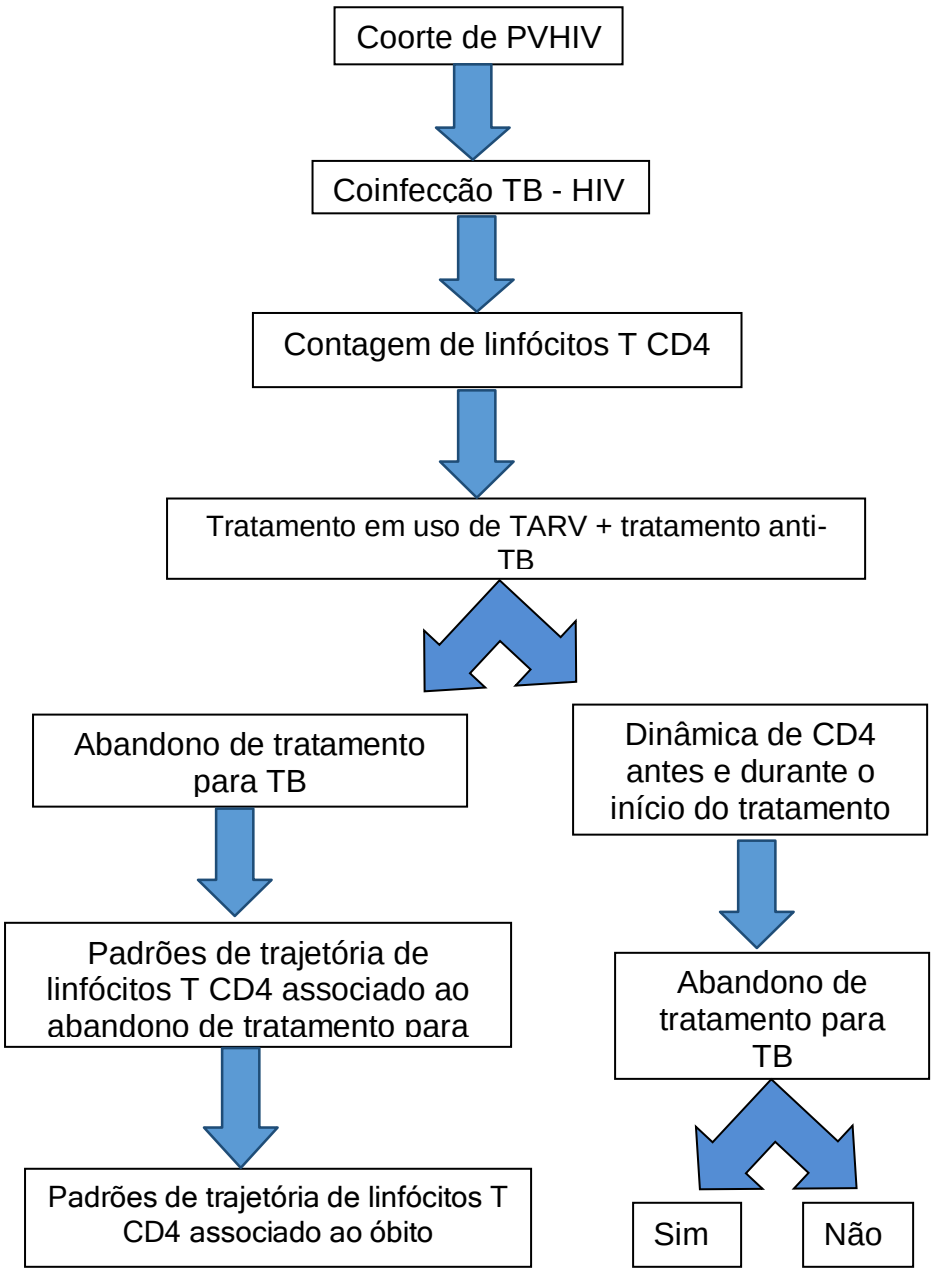
3 MODELO TEÓRICO

Indivíduos coinfectados TB/HIV em uso de ARV podem apresentar recuperação imune deficiente quando comparados a PVHIV sem TB ou sem Aids (CINGOLANI *et al.*, 2012). PVHIV mesmo em uso de ARV e que iniciaram tratamento para TB não alcançaram restauração imune o que mostra que a ação da TB em PVHIV tem impacto negativo no sistema imune (ANDERSEN *et al.*, 2012; KU *et al.*, 2013). O abandono de tratamento para TB em PVHIV aumenta a chance de óbito (PRADO *et al.*, 2017; VREE *et al.*, 2007; CUNHA *et al.*, 2017)

A ativação do sistema imune no indivíduo quando acometido pelas duas doenças levam a uma viremia bifásica, disseminação e propagação do HIV durante a fase aguda. Na fase crônica, há uma diminuição de linfócitos T CD4 por alguns mecanismos na resposta imunológica do indivíduo: destruição de células infectadas pelo HIV, apoptose celular, deficiente regeneração dos linfócitos (LAWN; BUTERA; FOLKS, 2001).

Embora, a baixa contagem de linfócitos T CD4 seja preditora de imunossupressão da Aids, aumentando o risco para o óbito (ISMAIL; BULGIBA, 2013; FERREIRA *et al.*, 2018) não foi estudado se diferentes padrões de evolução dos níveis do CD4 ao longo do tempo estão associados ao abandono de tratamento para TB e o óbito. E qual o comportamento dos linfócitos T CD4 antes e após o tratamento para TB para indivíduos que abandonaram e não abandonaram o tratamento para TB. Como também, qual seria o comportamento dos linfócitos T CD4 antes e após o início do tratamento para TB para indivíduos que abandonaram e não abandonaram o tratamento para TB. Portanto, esta pesquisa poderá subsidiar decisões clínicas de PVHIV em uso de ARV e que abandonaram o tratamento para TB baseada na trajetória dos linfócitos T CD4, prevenir o óbito e identificar a variação mensal da média de CD4 em PVHIV que abandonaram e não abandonaram o tratamento para TB.

MODELO TEÓRICO



Fonte: A autora

4 JUSTIFICATIVA

No mundo, a mortalidade relacionada à Aids vem diminuindo, principalmente, devido ao uso da TARV. Por sua vez, a mortalidade relacionada à TB, também vem declinando ao longo do tempo. Atualmente, a TB é a décima causa de morte no mundo e a primeira durante a coinfecção TB/HIV. Entretanto, o sinergismo entre as duas doenças contribui para o aumento da mortalidade na coinfecção TB/HIV.

Apesar do tratamento da TB curar praticamente a totalidade dos pacientes, em PVHIV o tratamento concomitante da infecção pelo HIV e da tuberculose apresenta uma série de desafios, entre os quais, a longa duração do tratamento, a frequência de administração das drogas, o complexo potencial de interação medicamentosa e a toxicidade das duas terapias, tempo de início da TARV, adesão ao tratamento. Portanto, vários fatores podem influenciar no risco para o abandono do tratamento da TB e óbito em indivíduos infectados pelo HIV.

O presente estudo teve como objetivo identificar as trajetórias dos linfócitos T CD4 em PVHIV que abandonaram o tratamento para TB. E estimar a mudança mensal da média de CD4 em pacientes que abandonaram e não abandonaram o tratamento para TB.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo Geral

- Identificar em PVHIV em uso ARV que abandonaram o tratamento para TB diferentes padrões de trajetória da contagem de linfócitos T CD4 e sua associação com o momento de abandono do tratamento e óbito e estimar a média da mudança mensal na contagem dos linfócitos T CD4 antes e após o tratamento para tuberculose naqueles que abandonaram e não abandonaram o tratamento.

5.2 Objetivos Específicos

- Identificar a associação das trajetórias dos linfócitos T CD4 ao longo do tempo como momento do abandono de tratamento para tuberculose em PVHIV;
- Identificar a associação das trajetórias dos linfócitos T CD4 ao longo do tempo comóbito em PVHIV que abandonaram o tratamento para TB
- Estimar a média de mudança mensal de CD4 para todos os pacientes que abandonaram e não abandonaram antes e após o início do tratamento para TB
- Estimar a média de mudança mensal de CD4 separadamente para os pacientes que abandonaram e os pacientes que não abandonaram o tratamento para TB

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Desenho do Estudo

Foi realizado um estudo de coorte de PVHIV, em indivíduos que utilizaram TARV, que iniciaram o tratamento para TB, durante um período de doze anos. Esta pesquisa teve dois componentes: um retrospectivo (junho/ 2007 a dezembro/ 2016) e outro, prospectivo (janeiro/2017 a dezembro/ 2018). Foram considerados dois grupos: PVHIV que abandonaram o tratamento para TB e àqueles que não abandonaram o tratamento para TB.

6.2 População do Estudo

População do estudo foi composta por participantes de uma coorte de PVHIV, maiores que dezoito anos de idade em uso de ARV que iniciaram tratamento para TB pulmonar (coinfecção TB/HIV) em dois hospitais de referência no estado de Pernambuco (Hospital Correia Picanço - HCP e Hospital Universitário Oswaldo Cruz - HUOC).

Critérios de Exclusão:

- PVHIV com diagnóstico de outras pneumopatias
- Gestantes em qualquer fase da idade gestacional;

6.3 Local

A pesquisa foi desenvolvida em dois hospitais de referência no estado de Pernambuco para o atendimento especializado a PVHIV: HUOC/UPE e HCP/SES PE.

6.4 Definição de Termos

Considerou-se caso HIV o indivíduo que apresentava sorologia positiva nos testes confirmatórios para detecção do anticorpo anti HIV pelas técnicas de ELISA, Imunofluorescência, Western — Blot ou Teste Rápido de acordo com fluxograma definido pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2008b)

Considerou-se casos de TB aqueles diagnosticados pelo médico assistente (conforme diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil, que se baseiam em achados clínicos, pesquisa direta de bacilo álcool-ácido-resistente – BAAR – esfregaço para *Mycobacterium tuberculosis*) e notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN/MS, 2002) (BRASIL, 2008b)

Definimos “abandono no tratamento para tuberculose” de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil. Considerou-se abandono de tratamento para tuberculose como qualquer paciente que não compareceu à consulta de retorno pré-agendada no centro de saúde por mais de 30 dias consecutivos (BRASIL, 2002).

6.5 Variáveis dos Estudoss

6.5.1 Variáveis para análise das trajetórias

6.5.1.1 Caracterização da amostra

- Sexo
- Idade
- Abandono de tratamento para TB

6.5.1.2 Variáveis para análise dos Padrões de trajetórias de CD4

- Trajetória de CD4
- Momento do abandono de tratamento para TB
- Óbito

6.5.2 Variáveis para caracterização da mudança mensal da média de CD4

6.5.2.1 Caracterização da amostra

- Sexo
- Idade
- Abandono de tratamento para TB
- Uso de TARV
- Contagem de linfócitos T CD4

6.5.2.2 Variáveis para análise da mudança mensal da média de CD4

- Contagem de linfócitos T CD4
- Abandono de tratamento para TB
- Início do tratamento para TB

6.5.3 Categorização das Variáveis

6.5.3.1 Variáveis

Sexo

1 - Feminino

2 – Masculino

Idade

1 – De 18 a 29 anos

2 – De 30 a 49 anos

3 – De 50 e mais anos

Abandono de tratamento para TB

1 - Sim

2 – Não

Momento do abandono de tratamento para TB

1 - ≤ 90 dias

2 - > 90 dias

Padrões de Trajetória de CD4

1 – Trajetória de CD4 alto

2 – Trajetória de CD4 baixo

3 – Trajetória de CD4 variável

Óbito

1 – Sim

2 – Não

Uso de TARV

1 – Sim

2 – Não

Contagem de linfócitos T CD4

Mudança mensal da média de CD4 (β)

Início de tratamento para TB

Antes do início de tratamento para TB

Após o início de tratamento para TB

Tempo relativo ao tratamento para TB

6.6 Operacionalização da Pesquisa

O participante da coorte de PVHIV foi convidado para o estudo. Após a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) o indivíduo assinou concordando em participar da pesquisa e em seguida foi esclarecido que, a qualquer o momento o paciente poderia sair do estudo e que foram mantidos os atendimentos nos serviços de referência sem prejuízo. Foi elaborado um questionário semi estruturado para coleta de dados da pesquisa (Apêndice A). A coleta de dados foi realizada pela pesquisadora principal, utilizando o banco de dados da Coorte. A contagem de linfócitos T CD4 foi obtida dos prontuários de pacientes no período de julho 2007 a dezembro 2016 (período retrospectivo) e no período de janeiro de 2017 até dezembro 2018 (período prospectivo) em ambos os hospitais de referência parao atendimento para esta população (HCP e HUOC). Foi complementada com os dados do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais CD4, CD8 e CV (SISCEL). A informação sobre o uso do tratamento para HIV foi obtida pelo prontuário e complementada pelo Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM).

Os casos de coinfecção TB/HIV foram identificados através de pareamento de indivíduos da coorte durante o período de seguimento e o Sistema de Informação de Notificação e Agravos: SINAN-TB; SINAN-HIV e Sistema de Informação de Mortalidade do Estado de Pernambuco (SIM-PE), utilizando o Programa de Relacionamento Probabilístico RecLink III. Os dados foram analisados no Programa Estatístico R. versão 4.1.3 3

6.7 Análise Estatística

6.7.1 Análise dos Padrões de Trajetória de CD4

A análise foi realizada para os indivíduos que abandonaram o tratamento para tuberculose. A análise de classe latente foi usada para identificar diferentes padrões de trajetórias na contagem de linfócitos T CD4. Assumiu-se que os padrões de resposta das variáveis observadas foram atribuídos a uma variável categórica não observada (classes latentes). A variável observada foi a contagem de linfócitos T CD4 medida durante o período de acompanhamento e variável não observada — latente — podendo ter duas ou mais categorias (classes) na contagem de linfócitos T CD4, cada uma representando uma trajetória diferente.

Para condução da análise de classe latente nós testamos vários modelos com diferentes números de classes de contagem de linfócito T CD4. A escolha do melhor modelo foi baseada nos parâmetros estatísticos (Entropia, BIC e AIC). Fizemos uma análise complementar para identificar a associação entre o abandono de tratamento para TB e as trajetórias de CD4, identificadas na análise de classes latentes. Verificamos também a associação entre essas trajetórias e óbito. Selecionamos o modelo com três classes latentes e identificamos os padrões de trajetórias da contagem de linfócitos T CD4 (CL1= Trajetória de CD4 alto; CL2= Trajetória de CD4 baixo; CL3= Trajetória de CD4 variável). Calculamos a Razão de chances, “OddsRatio OR” e p-valor, utilizando o modelo de regressão logística binomial com intervalo de confiança de 95%. Para análise de classe latente nós utilizamos o programa The R Project for Statistical Computing versão R 4.1.

.

6.7.2 Análise da mudança mensal da média de CD4

Para a análise da mudança mensal na contagem de linfócitos T CD4 ao longo do tempo usamos um modelo com dois níveis: o primeiro nível consiste nas medidas repetidas da contagem de linfócitos T CD4 ao longo do tempo (nível 1) e o segundo nível consiste nos indivíduos aos quais as medidas pertencem (nível 2). Os parâmetros serão estimados no modelo obtido por efeito - misto REML — RestrictedMaximumLikelihood regressão. A variável tempo foi utilizada em meses no modelo para avaliar os níveis de CD4 e para melhor ajuste do modelo foi feito o controle pelas variáveis $Tempo^2$ e $Tempo^3$. O efeito das variáveis independentes

(início do tratamento para tuberculose ou abandono de tratamento) na dinâmica da contagem de linfócitos T CD4 foi investigado através da introdução de um termo de interação com o tempo, permitindo identificar mudanças na dinâmica após o início

do tratamento para tuberculose ou depois do abandono do tratamento. Diferenças nas médias na contagem de linfócitos T CD4 no início do acompanhamento (intercepto) foram também testadas. As análises foram realizadas considerando o tratamento e o abandono do tratamento para tuberculose.

7 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS

Pode haver perda de informação em relação a contagem dos linfócitos T CD4 durante 2007 a 2018 isto pode ter ocorrido devido à assiduidade de PVHIV, a qualidade do registro do profissional que realizou a consulta de rotina em ambos serviços de referência (HCP e HUOC) e pela falta de insumos (Kit para a coleta do exame). O registro da contagem de linfócitos T CD4 foi realizado pela pesquisadora principal através dos prontuários e das fichas dos pacientes, contudo para minimizar a perda, a coleta foi complementada utilizando o histórico de exames de contagem de linfócitos T CD4, que pode ser acessados pelos profissionais cadastrados através do link: https://laudo.aids.gov.br/ (BRASIL, 2017a).

Outra limitação metodológica foi o número reduzido relativamente pequeno de pacientes que abandonaram o tratamento e que se enquadravam dentro dos critérios de inclusão do estudo.

8 RESULTADOS

Artigo 1

Mudança mensal na contagem de CD4 em uma coorte de PVHIV com tuberculose, Recife/PE, Brasil

RESUMO

Introdução: A coinfecção tuberculose/HIV continua sendo um grave problema de saúde pública, tendo acarretado a morte de 214.000 em 2020. A contagem de linfócitos T CD4 é um marcador da progressão da doença em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) e a tuberculose tem um impacto adicional no sistema imunológico. O objetivo deste estudo foi verificar o efeito do abandono do tratamento para tuberculose na contagem dos linfócitos T CD4.

Método: Coorte de PVHIV maiores de dezoito anos que estavam em uso de ARV que iniciaram o tratamento para tuberculose. Observamos dois grupos ao longo do tempo: um de indivíduos que abandonaram e outro de indivíduos que não abandonaram o tratamento para tuberculose. O período do estudo foi de julho/2007 a dezembro/2018. Utilizamos modelos de regressão linear utilizando REML de efeitos mistos em dois níveis para avaliar o aumento ou diminuição de CD4 dos pacientes ao longo do tempo, considerando o tratamento e o abandono do tratamento para tuberculose

Resultados: A análise conjunta de PVHIV (que não abandonaram e que abandonaram o tratamento para tuberculose) mostrou uma tendência à queda nos níveis de CD4 no período anterior ao tratamento para tuberculose (β=-0,3314, p=0,8457) e uma tendência inversa, aumento mensal do CD4 (β=4.61903, p=0.0488), após o início do tratamento. Esse aumento não foi uniforme nos dois grupos. A análise em separado revelou comportamentos diferentes quanto à resposta imune, observando-se um aumento mais acentuado para aqueles que não abandonaram (β=5,46920, p=0,0243) quando comparados com aqueles que abandonaram (β=0,8138, p=0,8982)

Discussão: PVHIV que usavam ART e que não abandonaram o tratamento para tuberculose apresentaram maior velocidade de aumento nos níveis de CD4, sugerindo melhor recuperação imunológica após o início de tratamento para tuberculose do que os indivíduos que abandonaram o tratamento. Esses pacientes necessitam de maior monitoramento para adequada avaliação clínica e definição terapêutica.

Palavras chave: linfócito T CD4, PVHIV, tuberculose, abandono de tratamento, .

INTRODUÇÃO

Mycobaterium tuberculosis (Mtb) é o mais destrutivo patógeno do planeta, provocando a morte de cerca de 4.300 pessoas a cada dia (TUBERCULOSIS, 2016). Em 2020, 1.3 milhões de pessoas morreram no mundo por tuberculose e não tinham diagnóstico para HIV, enquanto, 214.000 coinfectadas com TB/HIV morreram no mesmo período (UNAIDS, 2022). A contagem de linfócitos T CD4 é um marcador da progressão da doença em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) (WOLDAY *et al.*, 2020). Tem sido um desafio o manejo das duas doenças simultaneamente. PVHIV em uso de ART podem evoluir modulando ambas as doenças para um bom desfecho ou para um desfecho desfavorável (BRUYN; WILKINSON, 2016). PVHIV que abandonaram o tratamento para tuberculose tem quatro vezes maior chance de óbito quando comparadas àquelas que não abandonaram.(CUNHA *et al.*, 2017)

A infecção causada pelo vírus HIV, provoca apoptose celular e depleção dos linfócitos T CD4 que enfraquece/fragiliza o sistema imunológico favorecendo o surgimento da tuberculose (GROUX *et al.*, 1992). A tuberculose é a principal doença oportunista em pessoas vivendo com HIV que mais mata no mundo (WHO, 2022) ; isto ocorre devido à interação entre as duas doenças.

A infecção pelo Mtb provoca uma desregulação nas células linfócitos T levando a progressão da doença pelo HIV. A carga bacteriana contribui para a perda da funcionalidade dos linfócitos T provocando uma recuperação imune deficiente ou incompleta (CHETTY *et al.*, 2015).

O manejo no tratamento para as duas doenças tem sido desafiante(SCOTT L; DA SILVA P; BOEHME CATARINA C.; STEVENS W; GILPIN C, 2017) devido a diversos fatores: interação medicamentosa para duas terapias concomitante (STERLING; PHAM; CHAISSON, 2010)(AMUHA *et al.*, 2009), risco de desenvolver Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SIRI) (BRUYN, DU; WILKINSON, 2016)(QUINN *et al.*, 2020), descontinuidade dos tratamentos(WOIMO *et al.*, 2017)(AMUHA *et al.*, 2009) e risco aumentado para óbito(CUNHA *et al.*, 2017)(AGBOR *et al.*, 2014).

O objetivo deste estudo foi identificar a mudança mensal na contagem dos linfócitosT CD4 antes e após o abandono de tratamento para tuberculose.

MÉTODOS

Indivíduos maiores de dezoito anos de idade que iniciaram o tratamento para tuberculose e que usavam ARV foram selecionados a partir de uma coorte de PVHIV em dois hospitais de referência, no estado de Pernambuco. Selecionamos pacientes que tiveram apenas um tratamento para tuberculose e para os quais havia informação sobre os valores de CD4 antes e após o início do tratamento para tuberculose e sobre o tratamento para HIV. Esta pesquisa teve dois componentes: um retrospectivo (julho/2007 a dezembro/2016) e outro prospectivo (janeiro/2017 a dezembro/2018). Avaliamos o comportamento do CD4 ao longo do tempo em dois grupos: um grupo de indivíduos que abandonou o tratamento para tuberculose e outro que não abandonou. O tempo de acompanhamento foi de doze anos.

Considerou-se PVHIV o indivíduo que apresentava sorologia positiva nos testes confirmatórios para detecção do HIV pelas técnicas de ELISA, Imunofluorescência, Western ― Blot ou Teste Rápido de acordo com fluxograma definido pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2008).

Em nosso estudo, foram considerados casos de TB aqueles diagnosticados pelo médico assistente (conforme diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil, que se baseiam em achados clínicos, pesquisa direta de bacilo ácido-resistente ― BAAR ― esfregaço para *Mycobacterium tuberculosis*) e notificados ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN/MS) (BRASIL, 2002).

Definimos “abandono no tratamento para tuberculose” de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil. Considerou-se abandono de tratamento para tuberculose como qualquer paciente que não compareceu à consulta de retorno pré-agendada no centro de saúde por mais de 30 dias consecutivos (BRASIL, 2002).

Utilizamos modelos de regressão linear utilizando REML de efeitos mistos em dois níveis para avaliar o aumento ou diminuição mensal de CD4 (β) dos pacientes ao longo do tempo, considerando o tratamento e o abandono do tratamento para tuberculose. O primeiro nível no modelo foi formado pelas medidas repetidas de contagens de CD4 de um indivíduo ao longo do tempo (nível 1) e o segundo nível foi definido pelo conjunto de CD4 pertencente ao indivíduo (nível 2).

Os pacientes foram classificados quanto ao abandono do tratamento para tuberculose e os níveis de CD4 foram analisados tomando como referência dois períodos em relação ao início do tratamento (antes e após o início) tanto para

aqueles que abandonaram como para aquele que não abandonaram. A variável tempo foi utilizada em meses no modelo para avaliar os níveis de CD4 e para melhor ajuste do modelo foi controlada pelas variáveis Tempo ao quadrado e Tempo ao cubo.

Foi utilizado o nível de significância de 5% para confirmar as conclusões. O software R versão 4.0.3 (R Development Core Team, 2020) foi utilizado na avaliação dos resultados do estudo.

RESULTADOS

O total de pacientes foi de 58 PVHIV que usavam ART e tiveram diagnóstico para tuberculose, sendo 16 (27,6%) desses abandonaram o tratamento para tuberculose. Os pacientes eram predominantemente do sexo masculino: 39 (67,2%) e com idade entre 30 a 49 anos: 43 (74,2%). Para todos os pacientes no início do acompanhamento a média e a mediana de CD4 foram, respectivamente, 412.8 células/mm^3 (DP= 280,31) e 344.0 células/mm^3 (Q1 208.0 — Q3 577.5) e no início do tratamento para tuberculose foram de 326.81 (DP= 300.11) e 252.5 (Q1 132.2 — Q3 456.2)(Tabela 1). Aproximadamente um quarto dos pacientes usava ART no início de tratamento para tuberculose. A análise conjunta de PVHIV (que não abandonaram e que abandonaram o tratamento para tuberculose) mostrou uma tendência à queda mensal nos níveis de CD4 no período anterior ao tratamento para tuberculose (β=-0,3314, p=0,8457) e uma tendência inversa, aumento mensal do CD4 (β=4.61903, p=0.0488), após o início do tratamento. Esse aumento não foi uniforme nos dois grupos. A análise em separado revelou comportamentos diferentes quanto à resposta imune, observando-se um aumento mensal mais acentuado para aqueles que não abandonaram (β=5,46920, p=0,0243) quando comparados com aqueles que abandonaram (β=0,8138, p=0,8982) (Tabela 2).

DISCUSSÃO

O estudo mostrou o impacto do tratamento para tuberculose no comportamento do CD4 em PVHIV que abandonaram e não abandonaram o tratamento, no período anterior e posterior ao início de tratamento para tuberculose. A análise conjunta de PVHIV (que não abandonaram e que abandonaram o tratamento para tuberculose) mostrou uma tendência à queda nos níveis de CD4 no período anterior ao tratamento para tuberculose e uma tendência inversa, aumento mensal do CD4 após o início do tratamento. Esse aumento não foi uniforme nos dois grupos. A análise em separado

revelou comportamentos diferentes quanto à resposta imune, observando-se um aumento mais acentuado para aqueles que não abandonaram quando comparados com aqueles que abandonaram.

No nosso estudo a média e mediana inicial de CD4 para todos os pacientes foi de, respectivamente, de 412.8 células/mm^3 e 344.0 células/mm^3 e observou-se uma tendência à queda antes do início do tratamento da tuberculose. Na época do início do tratamento para tuberculose esses valores eram de 326.81 células/mm^3. Note-se que 50% dos pacientes tinham valor de CD4 abaixo de 252.5 células/mm^3. Outros estudos também apontaram que PVHIV que desenvolveram tuberculose apresentavam níveis mais baixo de CD4 antes do início da doença (WANCHU *et al.*, 2010) (ANDERSEN *et al.*, 2012) (CINGOLANI *et al.*, 2012) (SKOGMAR *et al.*, 2013), indicando algum grau de déficit imunológico. A tuberculose, por sua vez, tem um impacto no sistema imunológico. Na infecção pelo *Micobacterium tb* a imunidade inata mediada pela resposta dos macrófagos fica prejudicada devido à ação no tecido pulmonar, onde há recrutamento destes macrófagos impedindo a disseminação da doença. Além disso, a resposta humoral mediada pelos linfócitos T pode tornar-se deficitária devido à depleção de CD4 causada pela indução da apoptose celular decorrente da ação do *Micobaterium tb* (LAWN; BUTERA; SHINNICK, 2002).

No nosso estudo observamos um aumento dos níveis de CD4 depois do início do tratamento para tuberculose, porém houve uma variabilidade na resposta imune após o início do tratamento, sendo a velocidade de aumento do CD4 diferente nos dois grupos. Alguns fatores podem estar relacionados à variabilidade da restauração imune, tais como, o tempo de início da TARV e o uso de duas terapias concomitantes. Tem sido um desafio o manejo das duas doenças e a definição do melhor momento para iniciar a TARV em pacientes com diagnóstico de tuberculose pulmonar (LAWN *et al.*, 2006) (SCHOMAKER *et al.*, 2013) (KASSA *et al.*, 2013). É possível que PVHIV que desenvolvem tuberculose apresentem um pior padrão nos níveis de CD4, evidenciando a gravidade do comprometimento imunológico causado pelo *Mtb*, devido ao fator de desregulação na transcripção das células T que limita a capacidade efetora dos linfócitos T CD4 contra o *Mtb* em PVHIV em uso de ART(SEU; MOBLEY; GOEPFERT, 2017). Cingolani et al.(CINGOLANI *et al.*, 2012) apontaram lenta e contínua recuperação do CD4 em pacientes coinfectados TB/HIV que iniciaram o uso de ARV quando comparados a pacientes monoinfectados com tuberculose ou com HIV/Aids, porém não alcançaram níveis satisfatórios de CD4, indicando deficiente restauração imune.

Identificamos o abandono do tratamento para tuberculose como outro fator que pode afetar a restauração imune. O aumento mensal do CD4 após o início de tratamento para tuberculose teve velocidade diferente, observando-se um menor aumento para aqueles que abandonaram quando comparados com aqueles que não abandonaram. Os pacientes que realizam os dois tratamentos têm mais chance de menor adesão (STEPHENS *et al.*, 2019) ou de abandono devido à quantidade de comprimidos administrados (UMEOKONKWO *et al.*, 2020) e eventos adversos em relação aos medicamentos utilizados (MUTURE *et al.*, 2011). É possível que indivíduos que abandonaram o tratamento tenham tido menor adesão à TARV mesmo antes do início do tratamento para tuberculose, uma vez que os fatores determinantes da baixa adesão à TARV e à tuberculose são semelhantes (TOLA *et al.*, 2015) (BELAYNEH; GIDAY; LEMMA, 2015) (SHARMA, S. K. *et al.*, 2014). Isso pode ter levado a um maior comprometimento do sistema imunológico mesmo antes do adoecimento por tuberculose. Nossos achados corroboram com estudo de alguns autores que encontraram associação do abandono de tratamento para TB com os valores de CD4 < 200 células/ mm^3 (BELAYNEH; GIDAY; LEMMA, 2015) (SHARMA, S.K. *et al.*, 2014) (MARUZA *et al.*, 2011). Além disso, o abandono pode implicar em maior tempo para a recuperação da tuberculose ou ausência de cura, prolongando assim o efeito da tuberculose sobre o sistema imunológico. Entre os mecanismos que podem contribuir para um aumento mais lento dos níveis de CD4 são a disfunção das células T CD4 e rompimento do granuloma (hipótese de Lawn). A disfunção das células T CD4 específicas do HIV está associada a infecção pelo *Mtb* que leva a diminuição da liberação de TNFα e IL2 (redução da capacidade das células T secretar citoquinas) mantendo alto nível inflamatório e ativação imune, que pode desencadear a exaustão imune e anergia celular, aumentando a replicação viral e promovendo a progressão da doença. Sendo assim, o *Mtb* afeta a funcionalidade das células T CD4 (CHETTY *et al.*, 2015). O tráfico de células infectadas pelo vírus HIV 1 pode contribuir para o rompimento de granuloma que fornece um ambiente propício para replicação viral e crescimento bacteriano do *Mtb* (BRUYN, DU; WILKINSON, 2016) (LAWN; BUTERA; SHINNICK, 2002), como sugerido pela hipótese de Lawn (2002). Há evidência de que a infecção pelo *Mtb* mais prolongada associada aoabandono de tratamento aumenta a chance para o óbito (CUNHA *et al.*, 2017).

O nosso estudo tem vantagens e limitações. O tipo de abordagem utilizada permitiu quantificar a velocidade nos níveis de CD4 identificando a variação mensal antes e após o início de tratamento para tuberculose e sua associação com abandono de tratamento. A principal desvantagem é o número relativamente pequeno dos indivíduos que abandonaram o tratamento.

CONCLUSÃO

PVHIV que usavam ART e que não abandonaram o tratamento para tuberculose apresentaram maior velocidade de aumento nos níveis de CD4, sugerindo melhor recuperação imunológica após o início de tratamento para tuberculose do que os indivíduos que abandonaram o tratamento. Nesses indivíduos somam-se os efeitos deletérios sobre o pulmão pela maior persistência da doença com o impacto sobre o sistema imunológico. Sugerimos novas pesquisas em PVHIV em uso de ART que abandonam o tratamento para tuberculose para subsidiar as decisões clínicas e prevenir o óbito. Esses pacientes necessitam de maior monitoramento para adequada avaliação clínica e definição terapêutica.

AGRADECIMENTOS

Esta pesquisa foi financiada pelo Ministério da Saúde/ Programa DST/ AIDS/ UNESCO (CSV 182/06 – Projeto “Estudo Clínico – epidemiológico da coinfecção HIV/ Tuberculose em Recife”). Os autores receberam suporte parcial do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq (Bolsa de estudo 311037/2018-6 para H.R.L.; 312626/2021-5 para R.A.A.X.; 302696/2021-0 para M.F.P.M.A.). Os financiadores não tiveram qualquer papel no desenho do estudo, dados coletados e análise, decisão para publicação ou preparação deste artigo.

REFERÊNCIAS

AGBOR, A. A. *et al.* Factors associated with death during tuberculosis treatment of patients co-infected with HIV at the Yaoundé Central Hospital, Cameroon: an 8-year hospital-based retrospective cohort study (2006–2013). **PLoS ONE**, v. 9, n. 12, p. e115211, 2014. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4266669/pdf/pone.0115211.pdf. Acesso em: 22 jan. 2023.

AMUHA, M. G. *et al.* Non-adherence to anti-TB drugs among TB/HIV co-infected patients in Mbarara Hospital Uganda: prevalence and associated factors. **African health sciences**, v. 9 Suppl 1, n. aug. 2009. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2890989/pdf/AFHS09S1-00S8.pdf. Acesso em: 10 jan. 2023.

ANDERSEN, A. B. *et al.* CD4 lymphocyte dynamics in Tanzanian pulmonary tuberculosis patients with and without hiv co-infection. **BMC Infectious Diseases**, v. 12, n. 1, p. 66, 2012. Disponível em: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-12-66. Acesso em: 10 fev. 2023.

BELAYNEH, M.; GIDAY, K.; LEMMA, H. Treatment outcome of human immunodeficiency virus and tuberculosis co-infected patients in public hospitals of eastern and southern zone of Tigray region, Ethiopia. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 47–51, 2015. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867014001986?via%3Dihub. Acesso em: 15 fev. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Tuberculose Guia de Vigilância Epidemiológica.** Brasília: MS, 2002. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tuberculose.pdf. Acesso em: 18 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Recomendações para terapia anti–retroviral em adultos infectados pelo HIV.** 7. ed. Brasília: MS, 2008. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/recomendacoes_terapia_adultos_infectados_manual.pdf. Acesso em: 03 mar. 2023.

BRUYN, E. DU; WILKINSON, R. J. The immune interaction between HIV-1 infection and mycobacterium tuberculosis. **American Society for Microbiology**, n. 4, p. 239–268, 2016. Disponível em: https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.tbtb2-0012-2016?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed. Acesso em: 07 mar. 2023.

CHETTY, S. *et al.* Co-infection with mycobacterium tuberculosis impairs HIV-specific CD8+ and CD4+ T cell functionality. **PLoS ONE**, v. 10, n. 3, p. 1–10, 2015. Disponível em: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0118654. Acesso em: 10 mar. 2023.

CINGOLANI, A. *et al.* Impaired CD4 T-cell count response to combined antiretroviral therapy in antiretroviral-naive HIV-infected patients presenting with tuberculosis as AIDS-defining condition. **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. 6, p. 853–861, 2012. Disponível em: https://academic.oup.com/cid/article/54/6/853/288257. Acesso em: 15 mar. 2023.

CUNHA, R. *et al.* Survival of people living with HIV who defaulted from tuberculosis treatment in a cohort, Recife, Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 137, 2017. Dispon[ível em: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-2127-5. Acesso em: 04 abr. 2023.

GROUX, H. *et al.* Activation-induced death by apoptosis in CD4 + T cells from Human Immunodeficiency Virus-Infected asymptomatic individuals By her % groux ,* G6rard Torpier ,* Didier Mont6 ,* Yves Mouton , ~ Andr ~ Capron ,* and Jean Claude Ameisen *. **Journal of Experimental Medicine**, v. 175, n, p. 331–340, fev.,1992. Disponível em: https://rupress.org/jem/article-abstract/175/2/331/50227/Activation-induced-death-by-apoptosis-in-CD4-T?redirectedFrom=fulltext. Acesso em: 12 abr. 2023.

KASSA, D. *et al.* Virologic and immunologic outcome of HAART in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 infected patients with and without tuberculosis (TB) and latent TB infection (LTBI) in Addis Ababa, Ethiopia. **AIDS Research and Therapy**, v. 10, n. 1, p. 1, 2013. Disponível em: https://aidsrestherapy.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-6405-10-18. Acesso em: 16 abr. 2023.

LAWN, S. D. *et al.* Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub-Saharan Africa: impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control. **AIDS (London, England)**, v. 20, p. 1605–12, 2006. Disponível em: https://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/2006/08010/burden_of_tuberculosis_in_an_antiretroviral.5.aspx. Acesso em: 20 maio 2023.

LAWN, S. D.; BUTERA, S. T.; SHINNICK, T. M. Tuberculosis unleashed: The impact of human immunodeficiency virus infection on the host granulomatous response to Mycobacterium tuberculosis. **Microbes and Infection**, v. 4, n. 6, p. 635–646, maio 2002. Disponível em: v https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457902015824?via%3Dihub. Acesso em: 16 maio 2023.

MARUZA, M. *et al.* Risk factors for default from tuberculosis treatment in HIV-infected individuals in the state of Pernambuco, Brazil: a prospective cohort study. **BMC infectious diseases**, v. 11, p. 351, 2011. Disponível em: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-11-351. Acesso em: 13 maio 2023.

MUTURE, B. *et al.* Factors associated with default from treatment among tuberculosis patients in nairobi province, Kenya: A case control study. **BMC Public Health**, v. 11, n. 696, p. 1–10, 2011. Disponível em: https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-11-696. Acesso em: 02 jun. 2023.

QUINN, C. M. *et al.* Tuberculosis iris: Pathogenesis, presentation, and management across the spectrum of disease. **Life**, v. 10, n. 11, p. 1–26, 2020. Disponível em: https://www.mdpi.com/2075-1729/10/11/262. Acesso em: 063 jun. 2023.

SCHOMAKER, M. *et al.* Immune recovery after starting ART in HIV-infected patients presenting and not presenting with tuberculosis in South Africa. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 63, n. 1, p. 142–145, 2013. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3671097/pdf/nihms447729.pdf. Acesso em: 12 jun. 2023.

SCOTT L; DA SILVA P; BOEHME CATARINA C.; STEVENS W; GILPIN C. Diagnosis of opportunistic infections: HIV co-infections: Tuberculosis. **Curr Opin HIV AIDS,** v. 176, n. 3, p. 139–148, mar. 2017. Disponível em: https://journals.lww.com/co-hivandaids/abstract/2017/03000/diagnosis_of_opportunistic_infections__hiv.6.aspx. Acesso em: 16 jun. 2023.

SEU, L.; MOBLEY, J. A.; GOEPFERT, P. A. CD4 + T cells from HIV-1 patients with impaired Th1 effector responses to Mycobacterium tuberculosis exhibit diminished histone and nucleoprotein signatures. **Clinical Immunology**, v. 181, n. 205, p. 16–23, ago. 2017. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661616306532?via%3Dihub. Acesso em: 21 jun. 2023.

SHARMA, S. K. *et al.* Clinical profile & predictors of poor outcome of adult HIV-tuberculosis patients in a tertiary care centre in north india. **Indian Journal of Medical Research**, v. 139, n., p. 154–160, jan. 2014. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3994731/pdf/IJMR-139-154.pdf. Acesso em: 27 jun. 2023.

SKOGMAR, S. *et al.* CD4 cell levels during treatment for tuberculosis (TB) in Ethiopian adults and clinical markers associated with CD4 lymphocytopenia. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, p. 6–12, 2013. Disponível em: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0083270. Acesso em: 29 jun. 2023.

STEPHENS, F. *et al.* Treatment adherence among persons receiving concurrent multidrug-resistant tuberculosis and HIV treatment in KwaZulu-Natal, South Africa. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 82, n. 2, p. 124–130, 2019. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6760842/pdf/nihms-1530740.pdf. Acesso em: 01 jul. 2023.

STERLING, T. R.; PHAM, P. A.; CHAISSON, R. E. HIV infection-related tuberculosis: clinical manifestations and treatment. **Clinical infectious diseases**, v. 50, n. Suppl 3, p. S223–S230, 2010. Disponível em: https://academic.oup.com/cid/article/50/Supplement_3/S223/320194?login=true. Acesso em: 05 jul. 2023.

TOLA, H. H. *et al.*Tuberculosis treatment non-adherence and lost to follow up among TB patients with or without HIV in developing countries: A systematic review. **Iranian Journal of Public Health,** v. 44, n. 1, p. 1-11, jan. 2015. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4449995/pdf/IJPH-44-1.pdf. Acesso em: 07 jul. 2023.

USAID from the American people.**USAID 's Global Tuberculosis (TB) Program**, mar. 2016. Disponível em: https://www.usaid.gov/sites/default/files/2022-05/USAID-TB-MiniReport-2016-508.pdf. Acesso em: 23 mar. 2023.

UMEOKONKWO, C. D. *et al.* Trend and determinants of tuberculosis treatment outcome in a tertiary hospital in Southeast Nigeria. **Journal of Infection and Public Health**, v. 13, n. 7, p. 1029–1033, 2020. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034119303600. Acesso em: 16 jul. 2023.

UNAIDS. Fact Sheet - World Tuberculosis Day 2022. **Unaids**, p. 1–2, 2022. Disponível em: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20220324_TB_FactSheet_en.pdf. Acesso em: 18 jul. 2023.

WANCHU, A. *et al.* CD4 cell count recovery in HIV/TB co-infected patients versus TB uninfected HIV patients. **Indian Journal of Pathology and Microbiology**, v. 53, n. 4, p. 745–749, 2010. Disponível em: https://journals.lww.com/ijpm/fulltext/2010/53040/cd4_cell_count_recovery_in_hiv_tb_co_infected.30.aspx. Acesso em: 20 jul. 2023.

WHO. **Global Tuberculosis Report 2022**. **WHO**. Disponível em: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022. Acesso em: 23 mar. 2023.

WOIMO, T. T. *et al.* The prevalence and factors associated for anti-tuberculosis treatment non-adherence among pulmonary tuberculosis patients in public health care facilities in South Ethiopia: a cross-sectional study. **BMC Public Health**, v. 17, n. 1, p. 269, 2017. Disponível em:

https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-017-4188-9. Acesso em: 22 jul. 2023.

WOLDAY, D. *et al.* Role of CD4/CD8 ratio on the incidence of tuberculosis in HIV-infected patients on antiretroviral therapy followed up for more than a decade. **PLOS ONE**, v. 15, n. 5, may, 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7244128/pdf/pone.0233049.pdf. Acesso em: 26 jul. 2023.

TABELA 1 - Características de indivíduos coinfectados tuberculose/HIV acompanhados em uma coorte de Pessoas Vivendo com HIV (PVHIV) em dois hospitais de referência no estado de Pernambuco, Brasil, julho/2007 — dezembro/2018

Características	**Estatística**
Número de PVHIV	58
Número de PVHIV que abandonaram o tratamento para tuberculose	16 (27,6%)
Tempo de seguimento em dias (mediana)	1364 (Q1 558 - Q3 2552)
Sexo	
Masculino	39 (67,2%)
Feminino	19 (32,8%)
Idade	
< 30 anos	06 (10,3%)
30 a 49 anos	43 (74,2%)
≥ 50 anos	09 (15,5%)
Uso de ART anterior ao início do tratamento para tuberculose	14 (24,1%)
Contagem de CD4 no início do acompanhamento de PVHIV (Média, mediana)	412.8 cels/mm^3 (DP* 280.31) 344.0 cels/mm^3 (Q1 208.0–Q3 577.5)
Contagem de CD4 no início do tratamento para tuberculose	
Contagem de CD4 para todos os PVHIV (Média, mediana)	326.81 cels/mm^3 (DP* 257.74) 252.5 cels/mm^3 (Q1 132.2–Q3 456.2)
Contagem de CD4 para PVHIV que abandonaram o tratamento para tuberculose (Média, mediana)	362.62 cels/mm^3 (DP* 300.11) 252 cels/mm^3 (Q1 126.8–Q3 510.2)
Contagem de CD4 para PVHIV que não abandonaram o tratamento para tuberculose (Média, mediana)	313.17 cels/mm^3 (DP* 242.3) 252.5 cels/mm^3 (Q1 132.5–Q3 396.0)

DP* = Desvio Padrão

TABELA 2 — Dinâmica de CD4 ao longo do tempo em indivíduos que não abandonaram e abandonaram o tratamento para tuberculose, acompanhados em uma coorte de Pessoas Vivendo com HIV (PVHIV) em dois hospitais de referência no estado de Pernambuco, Brasil, julho/2007 – dezembro/2018

Mudança mensal (β) do CD4	**Coinfectados TB/HIV**	**p-valor**
Mudança mensal do CD4 para PVHIV, todos, antes do inícioda tratamento para tuberculose	-0,3314	0,8457
Mudança mensal do CD4 para PVHIV, todos, após o início do tratamento para tuberculose	4.619	0.04883
Mudança mensal do CD4 para PVHIV, pacientes que não abandonaram o tratamento para tuberculose, após o início do tratamento	5,4692	0,02430
Mudança mensal do CD4 para PVHIV, pacientes que abandonaram o tratamento para tuberculose, após o início do tratamento	0,8138	0,8982

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

. Indivíduos com alta probabilidade de contagem de CD4 ≤ 200 células/mm^3 devem ser monitorados para evitar o abandono do tratamento e, assim, prevenir a morte, e aqueles que abandonam necessitam melhor acompanhamento para adequada avaliação clínica e definição terapêutica. PVHIV que usavam ART e que não abandonaram o tratamento para TB apresentaram maior velocidade de aumento nos níveis de CD4, sugerindo melhor recuperação imunológica após o início de tratamento para TB do que os indivíduos que abandonaram. Nestes indivíduos somam-se os efeitos deletérios sobre o pulmão da persistência da doença e o impacto sobre o sistema imunológico. Sugerimos novas pesquisas com uma amostra maior e por longo período em PVHIV em uso ART que abandonaram o tratamento para TB para dar suporte às decisões clínicas e para melhor compreensão da resposta imunológica.

10 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A pesquisa seguiu os princípios da bioética e cumpre as normas das Resoluções 466/2012 e 510/2016, assegurando o sigilo aos participantes da pesquisa (Termo de confidencialidade), garantindo também o atendimento e seguimento de todos os pacientes.

Esta pesquisa foi submetida à Plataforma Brasil e seguiu os trâmites necessários para aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) com o registro do CAAE: 15424019.9.0000.5208 datado em 10 de setembro de 2019 (Anexo A).

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv; **Imunologia celular e molecular.** 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

ABDOOL, Karim *et al*. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. **The New England journal of medicine**, v. 362, n. 8, p. 697–706, 2010. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0905848. Acesso em: 08 jan. 2018.

ALONSO, G. T.; FOMIN, D. S.; RIZZO, L. V. Linfócitos T auxiliares foliculares humanos: células essenciais para a resposta de anticorpos. **Revista Ciências Básicas**, v. 19, p. 1–5, 2021. Disponível em: https://www.scielo.br/j/eins/a/5FVnw3RwdFkHTxX5qLXVthH/?lang=pt&format=pdf. Acesso em: 11 jan. 2018.

AMANTE, T. D.; AHEMED, T. A. Risk factors for unsuccessful tuberculosis treatment outcome (failure, default and death) in public health institutions, Eastern Ethiopia. **The Pan African medical journal**, v. 20, p. 247, 2015. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484196/pdf/PAMJ-20-247.pdf. Acesso em: 15 jan. 2018.

ANDERSEN, A. B. *et al.* CD4 lymphocyte dynamics in Tanzanian pulmonary tuberculosis patients with and without hiv co-infection. **BMC Infectious Diseases**, v. 12, n. 1, p. 66, 2012. Disponível em: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-12-66. Acesso em: 15 jan. 2018.

AZEEZ, A. *et al.* Survival model analysis of tuberculosis treatment among patients with Human Immunodeficiency VirusCoinfection. **International Journal of Mycobacteriology,** v. 8, n.3, p244-251, 2020. Disponível em: https://journals.lww.com/ijmy/fulltext/2019/08030/survival_model_analysis_of_tuberculosis_treatment.6.aspx. Acesso em: 10 jul. 2021.

BARNABAS, R. V. *et al.* The role of coinfections in HIV epidemic trajectory and positive prevention: a systematic review and meta-analysis. **Lippincot Williams & Wilkins AIDS,** v. 25, p. 1559–1573, 2011. Disponível em: https://journals.lww.com/aidsonline/abstract/2011/08240/the_role_of_coinfections_in_hiv_epidemic.2.aspx. Acesso em: 21 jan. 2018.

BARNETT, D.; WALKER, B.; LANDAY, A.; DENNY T. A. CD4 immunophenotyping in HIV infection. **Nature Reviews Microbiology,** v. 6, n. 11, p. S7-S15, 2008. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nrmicro1998#citeas. Acesso em: 23 de fev. 2019.

BATTEGAY, M. *et al.* Immunological recovery and antiretroviral therapy inHIV-1 infection. **Lancet Infectious Diseases,** v. 6, n. 5, p. 280–287, 2006. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309906704637?via%3Dihub. Acesso em: 22 jan. 2018.

BRASIL. Lei 9.313, de 13 de novembro de 1996. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. **Diario Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 23725, 14 nov. 1996. Disponível em: www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9313.htm Acesso em: 20 abr. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde.Tuberculose – **Guia de Vigilância Epidemiológica.** Brasília. Ministério da Saúde: Fundação Nacional de Saúde, 2002. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tuberculose.pdf. Acesso em: 241 jan. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Diagnóstico Laboratorial de Tuberculose eMicobactérias não Tuberculosas de Interesse em Saúde Pública no Brasil.**Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/tuberculose/manual-de-recomendacoes-e-para-diagnostico-laboratorial-de-tuberculose-e-micobacterias-nao-tuberculosas-de-interesse-em-saude-publica-no-brasil.pdf. Acesso em: 26 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV**. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/recomendacoes_terapia_adultos_infectados_manual.pdf. Acesso em: 10 jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Adesão ao tratamento antirretroviral no Brasil : coletânea de estudos do Projeto Atar**: Projeto Atar. Brasília : Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/3035.pdf. Acesso em: 22 jul. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Recomendações para o controle da Tuberculose no Brasil.** Brasília : Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf. Acesso em: 13 ago. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. **Boletim Epidemiológico: o controle da tuberculose no Brasil**: avanços, inovações e desafios. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/boletim_epidemiologico_numero_2_2014.pdf. Acesso em: 15 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico - Aids e DST**, ano 2, n. 1. 2013. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/boletim_epidem_hivaids_2013.pdf. Acesso em: 10 de agosto de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, doHIV/Aids e das Hepatites Virais. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV em adultos e crianças**. 4. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-social/consultas-publicas/2017/arquivos/ManualTecnicoparaoDiagnosticodaInfeccaopeloHIVRevisao20174edicao30102017Consultapublica.pdf. Acesso em: 18 set. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, doHIV/Aids e das Hepatites Virais. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. **Boletim Epidemiológico:** detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, doHIV/ Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da infecção pelo HIV em adultos.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017a. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_manejo_hiv_adulto-1.pdf. Acesso em: 20 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico. Experiências de Programas de Controle da Tuberculose:** 'Por que juntos iremos detectar, tratar e acabar com a tuberculose como problema de saúdepública no Brasil'. Brasília, DF: Ministério da Saúde, v. 49, n. 11, set. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico. Implantação do Plano Nacional pelo fim da Tuberculose como problema de Saúde Pública no Brasil:** primeiros passos rumo ao alcance deMetas. Brasília, DF: Ministério da Saúde, v. 49, n. 11, mar. 2018. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tuberculose/publicacoes/boletim-epidemiologico-2018-volume-49.pdf/@@download/file. Acesso em: 27 nov. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, doHIV/Aids e das Hepatites Virais. **Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, doHIV/ Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018c. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2013/hiv-aids/pcdt_manejo_adulto_12_2018_web.pdf/@@download/file. Acesso em: 15 jan. 2021.

BRASIL. Ministério da saúde. secretaria de Vigilância em saúde. departamento de Vigilância das doenças transmissíveis. **Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil.** 2. ed**.** Brasília: Ministério da Saúde, 2019a. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Acesso em: 20 mar. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Relatório de Monitoramento Clínico do HIV.** 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019b. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2019/relatorio-de-monitoramento-clinico-do-hiv-2019/@@download/file. Acesso em: 23 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Brasil Livre da Tuberculose**: Plano Nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública : estratégias para 2021-2025. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/tuberculose/brasil-livre-da-tuberculose/@@download/file. Acesso em: 26 maio 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis — DCCI. **Boletim Epidemiológico HIV AIDS 2022**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022a. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2022/hiv-aids/boletim_hiv_aids_-2022_internet_31-01-23.pdf/@@download/file. Acesso em: 28 jun. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Diagnóstico Laboratorial de Tuberculose eMicobactérias não Tuberculosas de Interesse em Saúde Pública no Brasil.**Brasília: Ministério da Saúde, 2022b. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/tuberculose/manual-de-recomendacoes-e-para-diagnostico-laboratorial-de-tuberculose-e-micobacterias-nao-tuberculosas-de-interesse-em-saude-publica-no-brasil.pdf/@@download/file. Acesso em: 03 maio 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis Coordenação-Geral de Vigilância da Tuberculose, MicosesEndêmicas e Micobactérias não Tuberculosas. **Boletim Epidemiológico Tuberculose**. Brasília: Ministério da Saúde. 2023. Disponível em: v https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-mar.2023/@@download/file. Acesso em: 13 dez. 2023.

BRASIL. Minitério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids. **Política Nacional de DST/aids**: princípios e diretrizes. Coordenação Nacional de DST e Aids. Brasília: Ministério da Saúde, 1999. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd03_17.pdf. Acesso em: 16 jul. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação Ficha de Notificação/ Investigação Aids SINAN.** Brasília: Ministério da Saúde, 2006. (Normas e manuais técnicos; v. 5). Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sistema_informacao_agravos_notificacao_sinan.pdf. Acesso em: 22 mar. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Ficha de Notificação / Investigação Tuberculose**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. Disponível em: https://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Aplicativos/sinan_net/Manual_Normas_e_Rotinas_2_edicao.pdf. Acesso em: 30 abr. 2018.

CHETTY, S. *et al.* Co-Infection with Mycobacterium tuberculosis impairs HIV-Specific CD8+ and CD4+ T cell functionality. **PLoS ONE**, v. 10, n. 3, p. 1–10, 2015. Disponível em: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0118654. Acesso em: 15 mar. 2018.

CINGOLANI, A. *et al.* Impaired CD4 T-cell count response to combined antiretroviral

therapy in antiretroviral-naive HIV-infected patients presenting with tuberculosis as AIDS-defining condition. **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. 6, p. 853–861, 2012. Disponível em: https://academic.oup.com/cid/article/54/6/853/288257. Acesso em: 10 fev. 2018.

CUNHA, R. *et al.*Survival of people living with HIV who defaulted from tuberculosis treatment in a cohort, Recife, Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 137, 2017. Disponível em: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-2127-5. Acesso em: 15 jun. 2018.

DANIEL, O. J.; OLADAPO, O. T.; ALAUSA, O. K. Default from Tuberculosis Treatment Programme in Sagamu, Nigeria. **Nigerian Journal of Medicine**, v. 15, n. 1, p. 63–67, 2006. Disponível em: https://www.ajol.info/index.php/njm/article/view/37119. Acesso em: 13 abr. 2020.

DOMINGOS, M.; CAIAFFA, W.; COLOSIMO, E. Mortality , TB / HIV co-infection , andtreatment dropout : predictors of tuberculosis prognosis in Recife, Pernambuco State, Brazil. **Cad. Saúde Pública**, v. 24, n. 4, p. 887–896, 2008. Disponível em: https://www.scielo.br/j/csp/a/rdnqCVBfj83j6jJTDC9WsyR/?lang=en. Acesso em: 20 fev. 2019.

ENGELBRECHT, M. C. *et al.* Unsuccessful TB treatment outcomes with a focus on HIV co-infected cases: a cross-sectional retrospective record review in a high- burdened province of South Africa. **BMC Health Services Research**, v. 17, n. 1, p. 470, dez. 2017. Disponível em: https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-017-2406-x. Acesso em: 03 maio 2021.

ESCADA, R. O. da S. *et al.* Mortality in patients with HIV-1 and tuberculosis co- infection in Rio de Janeiro, Brazil - associated factors and causes of death. **BMC infectious diseases**, v. 17, n. 1, p. 373, 2017. Disponível em: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2473-y. Acesso em: 15 jul. 2020.

ETARD, J.-F. *et al.* Short and Long-Term Incidence of Tuberculosis and CD4-Cell Count Dynamic on HAART in Senegal. **The open AIDS journal**, v. 3, p. 63–70, dez. 2009. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2812839/pdf/TOAIDJ-3-63.pdf. Acesso em: 17 jul. 2020.

FERREIRA, M. D. *et al.* Predictors of mortality among intensive care unit patients coinfected with tuberculosis and HIV. **J Bras Pneumol.**, v. 44, n. 2, p. 118–124, 2018. Disponível em: https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/NyZpxj9NTYHzb9qJtVDz4ZJ/?lang=en. Acesso em: 18 jul. 2021.

GAMBOA-ACUNÃ, B. Factores asociados a sobrevida en pacientes con co- infección VIH-TBC en el Servicio de Infectología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Perú, durante los años 2004-2012. **Revista Chilena de Infectologia**, v. 35, p. 41–48, 2018. Disponível em: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000100041. Acesso em: 23 jul. 2021.

GARRIDO, M. D. S. *et al.* Factors associated with tuberculosis treatment default in an endemic area of the Brazilian Amazon: a case control-study. **PloS one**, v. 7, n. 6, p. e39134, 2012. Disponível em: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0039134. Acesso em: 19 jul. 2018.

GELDMACHER, C. *et al.* Preferential infection and depletion of Mycobacterium tuberculosis-specific CD4 T cells after HIV-1 infection. **The Journal of experimental**

medicine, v. 207, n. 13, p. 2869–81, 2010. Disponível em: https://rupress.org/jem/article/207/13/2869/40808/Preferential-infection-and-depletion-of. Acesso em: 24 jun. 2018.

GRANICH, R.; GUPTA, S. Two diseases, same person: moving toward a combined HIV and tuberculosis continuum of care. **International Journal of STD and AIDS**, v. 29, n. 9, p. 873–883, 2018. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0956462418761930?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed. Acesso em: 20 out. 2021.

GUPTA-WRIGHT, A. *et al.* Temporal association between incident tuberculosis and poor virological outcomes in a south african antiretroviral treatment service. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 64, n. 3, p. 261–270, 2013. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3819359/pdf/qai-64-261.pdf. Acesso em: 30 abr. 2018.

HERMANS, S. M. *et al.* Incident Tuberculosis during Antiretroviral Therapy Contributes to Suboptimal Immune Reconstitution in a Large Urban HIV Clinic in Sub-Saharan Africa. **PLoS ONE**, v. 5, n. 5, p. e10527, 2010. Disponível em: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0010527. Acesso em: 28 set. 2019.

HOFFMAN, J. *et al.* Role of the CD4 count in HIV management. **HIV Therapy**, v. 4, n. 1, p. 27–39, 2010. Disponível em: https://www.medscape.org/viewarticle/713979. Acesso em: 10 fev. 2019.

HOFFMANN, C. J. *et al.* CD4 count slope and mortality in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: multicohort analysis from South Africa. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 63, n. 1, p. 34–41, 2013. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3655761/pdf/nihms-446783.pdf. Acesso em: 11 mar. 2019.

ISMAIL, I.; BULGIBA, A. Predictors of death during tuberculosis treatment in TB/ HIV co-infected patients in Malaysia. **PLoS ONE**, v. 8, n. 8, p. 1–7, 2013. Disponível em: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0073250. Acesso em: 12 mar. 2019.

KIGOZI, G. *et al.* Factors influencing treatment default among tuberculosis patients ina high burden province of South Africa. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 54, p. 95–102, 2017. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971216316253?via%3Dihub. Acesso em: 16 mar. 2019.

KU, N. S. *et al.* Effects of tuberculosis on the kinetics of CD4 + T cell count among HIV-infected patients who initiated antiretroviral therapy early after tuberculosis treatment. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 29, n. 2, p. 226–230, fev. 2013. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3552174/pdf/aid.2012.0192.pdf. Acesso em: 21 abr. 2019.

LANGFORD, S. E.; ANANWORANICH, J.; COOPER, D. A. Predictors of disease progression in HIV infection: a review. **AIDS research and therapy**, v. 4, n.11, p. 1–14, 2007. Disponível em: https://aidsrestherapy.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-6405-4-11. Acesso em: 23 abr. 2019.

LAWN, S. D. AIDS in Africa: the impact of coinfections on the pathogenesis of HIV-1 infection. **Journal of Infection**, v. 48, p. 1–12, 2004. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445303001683?via%3Dihub. Acesso em: 05 maio 2019.

LAWN, S. D.; BUTERA, S. T.; FOLKS, T. M. Contribution of immune activation to the pathogenesis and transmission of Human Immunodeficiency Virus type 1 infection. **Clinical microbiology reviews**, v. 14, n. 4, p. 753–777, 2001. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC89002/pdf/cm0401000753.pdf. Acesso em: 08 maio 2019.

KRANZER, K.; WOOD, R. Antiretroviral therapy for control of the HIV-associated tuberculosis epidemic in resource-limited settings. **Clinics in Chest Medicine**, v. 30, n. 4, p. 685–99, 2009. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2887494/?report=printable. Acesso em: 12 maio 2019.

LU, W. *et al.* CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients. **Journal of the International AIDS Society**, v. 18, n. 1, 2015. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.7448/IAS.18.1.20052. Acesso em: 18 maio 2019.

MAGNONI, M. S.; PINHATA, A.; GATTI, L. L. O monitoramento de células cd4 + e cd8 + através da citometria de fluxo na infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). *In:* CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DAS FIO, 16., Ourinhos, SP. **Anais** [...]. Ourinhos, SP: Faculdades Integradas de Ourinhos, 2017. Disponível em: http://www.cic.fio.edu.br/anaisCIC/anais2017/pdf/07_18.pdf. Acesso em: 13 nov. 2022.

MARUZA, M. *et al.* Risk factors for default from tuberculosis treatment in HIV-infected individuals in the state of Pernambuco, Brazil: a prospective cohort study. **BMC infectious diseases**, v. 11, p. 351, 2011. Disponível em: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-11-351. Acesso em: 12 jul. 2020.

MARUZA, M. *et al.* Survival of HIV-infected patients after starting tuberculosis treatment: a prospective cohort study. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 16, n. 5, p. 618–24, 2012. Disponível em: https://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2012/00000016/00000005/art00012;jsessionid=55h1epp8k69p5.x-ic-live-03. Acesso em: 13 ago. 2021.

MEINTJES, G. *et al.* Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and unmasking of tuberculosis by antiretroviral therapy. **Clinics Chest Medicine**, v. 30, n. 4, p. 797–810, 2009. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272523109000896?via%3Dihub. Acesso em: 15 jun. 2022.

MONTARROYOS, U. R. *et al*. Factors related to changes in CD4+ T-cell counts over time in patients livingwith HIV/AIDS**: a** multilevel analysis. **PLoS ONE,** v. 9, n. 2, p. e84276, 2014. DOI:10.1371/journal.pone.0084276. Disponível em: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0084276. Acesso em: 13 ago. 2022.

MUTURE, B. *et al.* Factors associated with default from treatment among tuberculosis patients in nairobi province, Kenya: A case control study. **BMC Public Health**, v. 11, n. 696, p. 1–10, 2011. Disponível em: https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-11-696. Acesso

em: 15 out. 2022.

MUYAYA, L. M.; JOVEM, T.; LOVEDAY, M. Predictors of mortality in adults on treatment for human immunodeficiency virus-associated tuberculosis in Botswana: A retrospective cohort study. **Medicine**, v. 97, n. 16, p. e0486, 2018. Disponível em: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2018/04200/predictors_of_mortality_in_adults_on_treatment_for.54.aspx. Acesso em: 16 nov. 2022.

NASCIMENTO, T. *et al.* Factors associated with tuberculosis by HIV status in the Brazilian national surveillance system: a cross sectional study. **BMC infectious diseases**, v. 14, p. 1–8, 2014. Disponível em: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-415. Acesso em: 21 dez. 2022.

ODONE, A. *et al.* The impact of antiretroviral therapy on mortality in HIV positive people during tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis.**PLoS ONE**, v. 9, n. 11, p. e112017, 2014. Disponível em : https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0112017. Acesso em: 15 jan. 2021.

OLATUNJI, A. A.; OLATUNJI, P. O.; SALAKO, A. A. Radiographic chest findings and immunological status in HIV positive patients with tuberculosis coinfection in a sub urban Nigerian tertiary hospital. **Indian Journal Tuberculosis**, v. 63, p.74-78, 2016. Disponível em: https://tbassnindia.org/forms/Indian%20Journal%20of%20Tuberculosis-2016,%20Vol.63,%20Issue%202.pdf. Acesso em: 24 fev. 2021.

OSHI, D. C. *et al*. Profile, outcomes, and determinants of unsuccessful tuberculosis treatment outcomes among HIV- Infected tuberculosis patients in a Nigerian State. **Tuberculosis Research and Treatment,** v. 2014, n. 1, p. 1-8, jan. 2014. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2014/202983. Acesso em: 28 mar. 2021.

PRADO, T. N. do *et al.* Clinical and epidemiological characteristics associated with unfavorable tuberculosis treatment outcomes in TB-HIV co-infected patients in Brazil:a hierarchical polytomous analysis. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**,v. 21, n. 2, p. 162–170, 2017. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867016305864?via%3Dihub. Acesso em: 30 abr. 2021.

SAIKIA, I. *et al.* Frequencies of regulatory subsets of CD4+ TH cells in peripheral blood in mycobacterium tuberculosis-infected individuals and healthy contacts in a high-burden settingfrom Assam, Northeast India . **Indian Journal of Medical Microbiology,** v. 37, n. 3, p. 370-375, jul. / set. 2019. Disponível em: https://www-sciencedirect-com.ez371.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0255085720312871. Acesso em: 20 jun. 2021.

SCHOMAKER et al. Immune recovery after starting ART in HIV-infected patients presenting and not presenting with tuberculosis in South Africa**. Journal of acquired immune deficiency syndromes,** v. 63, n. 1, p. 142-145, 2013. Disponível em¨ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3671097/pdf/nihms447729.pdf. Acesso em: 10 jan. 2021.

SELIMIN D. S. et al. Tuberculosis Treatment Outcome in Patients with TB-HIV Coinfection in Kuala Lumpur, Malaysia. **Journal of Tropical Medicine.** v. 2021, n. 1, p. 1-10, jan. 2021. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1155/2021/9923378. Acesso em: 14 set. 2022.

SEU, L.; MOBLEY, J. A.; GOEPFERT, P. A. CD4 + T cells from HIV-1 patients with impaired Th1 effector responses to Mycobacterium tuberculosis exhibit diminished histone and nucleoprotein signatures. **Clinical Immunology**, v. 181, n. 205, p. 16–23, 2017. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661616306532?via%3Dihub. Acesso em: 13 dez. 2021.

SIIKA, A. M. *et al.* Active tuberculosis is associated with worse clinical outcomes inHIV-Infected african patients on antiretroviral therapy. **PLoS ONE**, v. 8, n. 1, 2013. Disponível em: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0053022. Acesso em: 02 fev. 2022.

SLAMA, K. *et al.* Factors associated with treatment default by tuberculosis patients in Fez, Morocco. **Eastern Mediterranean Health Journal**, v. 19, n. 8, p. 687–693, 2013. Disponível em: https://applications.emro.who.int/emhj/v19/08/EMHJ_2013_19_8_687_693.pdf. Acesso em: 08 fev. 2022.

SOETERS, H. M. *et al.* The effect of tuberculosis treatment on virologic and CD4+cell count response to combination antiretroviral therapy: a systematic review. London, England: **AIDS**, v. 28, n. 2, p. 245–255, 2014. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4512169/pdf/nihms699815.pdf. Acesso em: 13 fev. 2023.

STERLING, T. R.; PHAM, P. A.; CHAISSON, R. E. HIV infection-related tuberculosis: clinical manifestations and treatment. **Clinical infectious diseases**, v. 50, n. 3, p. S223–S230, 2010. Disponível em: https://academic.oup.com/cid/article/50/Supplement_3/S223/320194?login=true. Acesso em: 21 fev. 2022.

TEIXEIRA, F. *et al.* Human Immunodeficiency Virus and tuberculosis coinfection ina Tertiary Hospital in Southern Brazil: clinical profile and outcomes. **Microbiology Insights**, v. 11, p. 117863611881336, 2018. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1178636118813367?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org. Acesso em: 13 maio 2022.

TOLA, H. H. *et al.*Tuberculosis treatment non-adherence and lost to follow up among TB patients with or without HIV in developing countries: a systematic review. **Iranian Journal of Public Health,** v. 44, n. 1, p.1-11, 2015. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4449995/pdf/IJPH-44-1.pdf. Acesso em: 23 jun. 2022.

TOOSSI, Z. *et al.* Transactivation of human immunodeficiency virus-1 in T-cells by Mycobacterium tuberculosis-infected mononuclear phagocytes. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 144, n. 2, p. 108–15, 2004. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022214304001258?via%3Dihub. Acesso em: 26 jul. 2023.

UNAIDS. Global AIDS Update. **In danger**: Geneva: Joint United Nations Programmeon HIV/AIDS. 2022. Disponível em: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2022/in-danger-global-aids-update. Acesso em: 13 jul. 2021.

UNAIDS- Brasil. **O caminho que põe fim à AIDS:** Relatório Global do UNAIDS. Genebra: Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS. 2023.

Disponível em: https://unaids.org.br/2023/07/relatorio-global-do-unaids-mostra-que-a-pandemia-de-aids-pode-acabar-ate-2030-e-descreve-o-caminho-para-alcancar-esse-objetivo/. Acesso em: 17 mar. 2023.

UNAIDS. Global Aids Update. **Ending Aids Progress Towards the 90-90-90 Targets**. Genebra. Joint United Nations Programme on HIV/ AIDS. 2017. Disponívelem: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/20170720_Global_AIDS_update_2017. Acesso em: 02 out. 2019.

VREE, M. *et al.* Mortality and failure among tuberculosis patients who did notcomplete treatment in Vietnam: a cohort study. **BMC public health**, v. 7, p. 134, jan. 2007. Disponível em: https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-7-134. Acesso em: 10 out. 2019.

WHALEN, C. C. *et al.* Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV-infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. London, England: **AIDS**, v. 14, n. 9, p. 1219–1228, 2000. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2869086/pdf/nihms196653.pdf. Acesso em: 24 out. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Rapid advice: Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents**. Geneva: WHO. v. 3, nov. 2009. Disponível em: https://iris.who.int/handle/10665/107280. Acesso em: 19 mar. 2019

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Report 2013.** Geneva: WHO. v. 3, 2013. Disponível em: https://iris.who.int/handle/10665/107280. Acesso em: 10 ago. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection**. Geneva: WHO. 2nd edition. 2016. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789241549684. Acesso em: 15 fev. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guideline on When To Start Antiretroviral Therapy and on Pre-ExposGlobal Tuberculosis Report**. Geneva: WHO, 2016a. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789241509565. Acesso em: 20 fev. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection**: recommendations for a public health approach. Geneva: WHO**.** 2016b. 2nd ed. 155 p. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789241549684. Acesso em: 30 jun. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization;2017.**
Disponível em:https://www.who.int/publications/i/item/9789241565516. Acesso em: 25 ago. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for Managing Advanced HIV Disease and Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy**. 2017b. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789241550062. Acesso em: 02 jan. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **HIV Treatment and Care What 's New in Treatment Monitoring**: Viral load and CD4 Testing. 2017c. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIV-2017.22. Acesso em: 08 nov. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Rapid Communication:** Molecular assays as initial

tests for the diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance. Geneva: WHO,2020a. p. 1–8. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789240000339. Acesso em: 24 maio 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1:** prevention — tuberculosis preventive treatment. Geneva: WHO. 2020b. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789240001503. Acesso em: 05 dez. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Report Tuberculosis END TB**. Geneva: WHO. 2021. Disponível em: https://www.iom.int/sites/g/files/tmzbdl486/files/documents/2023-03/Global-TB-Report-2021.pdf. Acesso em: 23 abr. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring:** recommendations for a public health approach**.** Geneva: WHO, 2021. Disponível em:https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593. Acesso em: 27 abr. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2022.** Geneva: WHO. 2022. Disponível em: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022. Acesso em: 30 mar. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Consolidated Guidelines on antiretroviral drugs the use of preventing hiv infection:** recommendations for a public health approach. 2nd edition. 2016. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789241549684. Acesso em: 04 out. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Consolidated guidelines on the the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection**: recommendations for a public health approach. 2nd. ed. Geneva: WHO, 2016. Disponível em: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Aesso em: 04 out. 2018.

YANG, C. H. *et al.* The impact of HAART initiation timing on HIV-TB co-infected patients, a retrospective cohort study. **BMC Infectious Diseases**, v.14, n.304, p. 1–10, 2014. Disponível em: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-304. Acesso em: 13 dez. 2019.

YOUNG, J. *et al.* CD4 cell count and the risk of AIDS or death in HIV-infected adults on combination antiretroviral therapy with a suppressed viral load: a longitudinal cohort study from COHERE. **PLoS Medicine**, v. 9, n. 3, 2012. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3308938/pdf/pmed.1001194.pdf. Acesso em: 20 dez. 2019.

ZAWEDDE-MUYANJA, S. *et al.* Xpert ® MTB/RIF associated with improved treatment initiation among patients with smear-negative tuberculosis. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 22, n. 12, p. 1475–1480, 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6306042/pdf/i1027-3719-22-12-1475.pdf. Acesso em: 03 mar. 2021.

APÊNDICE A – Questionário de coleta de dados da Pesquisa

Questionário Nº _____

PESQUISA: **"Trajetória dos Linfócitos T CD4 ao longo do tempo em pacientes que abandonaram o tratamento para tuberculose e sua associação com óbito em uma coorte de PVHIV, Rec**ife/PE"

Pesquisadora: ROSSANA GONÇALVES CUNHA

Local: HCP ( ) HUOC ( ) Data da coleta ____/____/_____

Coletador :

_____

Identidade da Pesquisa:_____Prontuário:_____

Data entrada Coorte:____/_____/_____

Nome do Paciente:_____

Data de Nascimento:_____/_____/_____Idade: _____

Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino
Raça: ( ) Parda ( ) Preta
( ) Amarela ( ) Índigena ( ) Ignorado

Escolaridade:( )Analfabeto=0 ( )Antigo primário ou 1º grau incompleto

( )Antigo primário ou 1º Grau ( )Antigo ginásio ou 1º grau incompleto

( )Antigo ginásio ou 1º Grau ( )Antigo colegial ou 2º Grau incompleto

( )Antigo colegial ou 2º completo ( )Educação superior incompleta

( )Educação superior completa ( )Ignorado ( )Não se aplica

Data do Diagnóstico (início Tratamento TB):___/___/___

Data encerramento Tratamento TB___/___/____

Forma TB:

( )Pulmonar ( )Extrapulmonar ( )Pulmonar + Extrapulmonar

Tipo de entrada:

( )Caso Novo ( )Reingresso após abandono ( ) Pós óbito

Abandono: ( )SIM ( )NÃO

Data do1º Abandono:_____/_____/_____

Data do 2º Abandono:_____/_____/_____

Data do 3º Abandono:_____/_____/_____

Data do 4º Abandono_____/_____/_____

Data do 5º Abandono_____/_____/_____

Doenças e Agravos associados:

( )Aids ( ) Uso de Drogas ilícitas ( )Alcoolismo ( )Tabagismo

( )Etilismo

Local de Tratamento: ( )Ambulatório ( )Hospital

Tratamento Prévio: ( )SIM ( )NÃO

Terapia Antirretroviral:( )SIM ( )NÃO

Município de residência:_____ **Unidade Federativa: _____**

Teste Molecular Rápido:( )SIM ( )NÃO

Óbito: ( )SIM ( )NÃO

Data do óbito:____/_____/_____

CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4

	DATA	DATA	DATA	DATA	DATA	DATA
Linf CD4						
Linf CD4						
Linf CD4						
Linf CD4						
Linf CD4						

CARGA VIRAL

	DATA	DATA	DATA	DATA	DATA	DATA
CV						
CV						
CV						
CV						

Uso da Terapia antirretroviral (TARV)

( ) Não

( ) Sim Data:___/__/____

( ) Virgem de TARV (Naive)

( ) Controladores de Elite

( )_____

Esquema da Terapia Antiretroviral (TARV)

1ª Linha:_____ Data:_____/_____/_____

_____

_____

_____

2ª Linha_____ Data:_____/_____/_____

_____

_____

_____

3ª Linha_____ Data:_____/_____/_____

_____

_____

_____

Falha Terapêutica

( ) Não ( ) Sim Data:_____/_____/_____

Mudança de Esquema TARV

( ) SIM ( ) NÃO

Novo Esquema:

_____ Data:_____/_____/_____

_____

_____

Peso:_____

Data:____/_____/_____

Altura:_____

Índice de Massa Corporal (IMC)

( ) Desnutridos (IMC menor 18,5 Kg/m2)

( ) Eutróficos (IMC maior ou igual a 18,5 – 24,9 Kg/m2)

( ) Sobrepeso (IMC maior ou igual 25 – 29,9 Kg/m2)

( ) Obeso (IMC maior ou igual 30kg/mm2)

Etilismo

( ) Não ( ) Sim

Tabagisno

( ) Não ( ) Sim

Níveis de Hemoglobina (Hb)

( ) Normal (Hb dentro dos valores de referência)

( ) Anêmico (Hb abaixo dos valores de referência)

Valor:_____ Data:___/___/_____

Data	Hb

Data	Hb

Questionário elaborado pela Pesquisadora Principal em junho/2019

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa UFPE

UFPE -UNIVERSIDADE FEDERALDEPERNAMBUCO-CAMPUS RECIFE - UFPE/RECIFE

PARECERCONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa:TRAJETÓRIA DOS LINFÓCITOS T CD4 AO LONGO DO TEMPO EM PACIENTES QUEABANDONARAMO TRATAMENTOPARATUBERCULOSEE A SUA ASSOCIAÇÃOCOMÓBITOEMUMACOORTEDEPVHIV,RECIFE/PE

Pesquisador:ROSSANA GONÇALVES CUNHA

Área Temática:

Versão:2

CAAE:15424019.9.0000.5208

Instituição Proponente: Pró-Reitoria para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer:3.564.145

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de Doutorado, apresentado pela aluna ROSSANA GONÇALVES CUNHA, ao Programa de Pós Graduação em MedicinaTropical, sob a orientação dos professores Ricardo Arraes de Alencar Ximenes e Profº Demócrito de Barros Miranda Filho.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral: Identificar ospadrões de trajetória da contagem de linfócito T CD4 em PVHIV que abandonaram o tratamento paraTB precocemente (até o 2º mês de tratamento), Tardiamente (após o 3º mês de tratamento) e naqueles que não abandonaram o tratamento para tuberculose com óbito e verificar a associação dos padrões de trajetória na contagem de linfócitos T CD4 com óbito, ao longo do tempo(junho/ 2007 a dezembro/ 2019).

Objetivos Específicos:

Em um período de doze anos:

1 –Avaliar a trajetória dos linfócitos T CD4 em pessoas vivendo com HIV que abandonaram o tratamento para tuberculose precocemente (até o 2º mês de tratamento);

2 - Avaliar a trajetória dos linfócitos T CD4 em pessoas vivendo com HIV que

abandonaramotratamentoparatuberculosetardiamente(apóso3ºmêsdetratam
ento) 3 - Avaliar a trajetória dos linfócitos T CD4 em pessoas vivendo com
HIV que não abandonaram o tratamento para tuberculose;

4 - Comparar a trajetória dos linfócitos T CD4 em pessoas vivendo com HIV que abandonaram o tratamento para tuberculose precocemente (até o 2º mês de tratamento), tardiamente (após o 3º mês de tratamento) e naqueles que não abandonaram o tratamento para tuberculose;

5 - Verificar associação dos padrões de trajetória dos linfócitos T CD4 em pessoas
vivendo com HIV que abandonaram o tratamento para tuberculose precocemente (até o 2º mês de tratamento), tardiamente (após o 3º mês de tratamento) e naqueles que não abandonaram o tratamentopara tuberculose com óbito.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:Apesquisadorareferequepoderáocorrerriscodeperdaoudanificaçãodosprontuáriosassim como extravio de informações, no entanto, poderáminimizar este risco através do manuseio cuidadoso dos prontuários e verificação com atenção de todos os dados que serão acessados. Em relação ao Banco de dados: poderá ocorrer extravio do banco de dados devido à falha no armazenamento deste, porém tentará sanar este risco, mantendo o banco de dados em arquivo específico e em posse da Pesquisadora principal. O Risco de constrangimento será minimizado aplicando-se o questionário pela Pesquisadora Principal e em local privado (consultório médico – ambulatório do HCP e do HUOC) onde estarão presentes no momentoda entrevista apenas a pesquisadora principal e o paciente. Foi anexado também o termo de compromisso e confidencialidade.

Com relação aos benefícios a pesquisadora refere o resultado desta pesquisa poderá subsidiar decisões clínicas que poderão contribuir para a diminuição do risco da mortalidade nas PVHIV que abandonaram o tratamento para TB.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta pesquisa faz parte de um projeto interinstitucional conduzido por um grupo de pesquisa, denominado, Grupo AIDS/PE o qual é composto por docentes, pesquisadores e médicos da Universidade Federal de Pernambuco e da Universidade Estadual de Pernambuco e das Secretarias Estadual e Municipal de Saúde. O tema da pesquisa é relevante e poderá trazer grande contribuição para Saúde Pública pois aborda a trajetória dos linfócitos T CD4 em PVHIV que

abandonaram o tratamento para TB e busca identificar qual trajetória dos linfócitos T CD4 poderá ser preditora do óbito. Estas informações poderão subsidiar decisões clínicas permitindo monitorar mais deperto o grupo com maior risco de óbito e realizar as intervenções cabíveis para evitá-lo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram anexados: 1 - Folha de rosto; 2 - Cartas de anuência do Hospital Correia Picanço e do Hospital Universitário Oswaldo Cruz; 3 - Autorização para uso de dados dos referidos hospitais; 4 - Termo de confidencialidade; 5 - TCLE para maiores de 18 anos; 6 - projetos em ambos os formatos; 7 - Lattes dos pesquisadores; 8 - declaração de vínculo.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via “Notificação”, pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link “Para enviar Relatório Final”, disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil. Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Para projetos com mais de uma no de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº466/12). É papel do /a pesquisador /a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave

ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1292078.pdf	06/09/2019 09:46:28		Aceito
Outros	cartarespostarossanagcunhapdf.pdf	06/09/2019 09:44:48	ROSSANA GONÇALVES CUNHA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodoutoradarossanacunhafinalpdf.pdf	06/09/2019 09:43:45	ROSSANA GONÇALVES CUNHA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclerossanagcunhaversaofinalpdf.pdf	06/09/2019 09:42:57	ROSSANA GONÇALVES CUNHA	Aceito
Outros	cartarespostarossanagcunha.pdf	05/09/2019 04:22:42	ROSSANA GONÇALVES CUNHA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaovinculorossanagcunha.pdf	07/06/2019 10:19:54	ROSSANA GONÇALVES CUNHA	Aceito
Outros	cvlattesrossanagcunha.pdf	07/06/2019 10:13:56	ROSSANA GONÇALVES CUNHA	Aceito
Outros	questionariopesquisarossanacunha.pdf	04/06/2019 11:46:02	ROSSANA GONÇALVES CUNHA	Aceito
Outros	termodecompromisso.pdf	20/03/2019 02:34:09	ROSSANA GONÇALVES CUNHA	Aceito
Outros	anuenciahuoc.pdf	20/03/2019 02:33:01	ROSSANA GONÇALVES CUNHA	Aceito
Outros	anuenciaarquivohuoc.pdf	20/03/2019 02:32:35	ROSSANA GONÇALVES CUNHA	Aceito
Outros	cvlattesdemocritomiranda.pdf	20/03/2019 02:29:12	ROSSANA GONÇALVES CUNHA	Aceito

UFPE - UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - CAMPUS RECIFE - UFPE/RECIFE

Continuação do Parecer: 3.564.145

Outros	cvlattesricardoximenes.pdf	20/03/2019 02:28:28	ROSSANA GONÇALVES CUNHA	Aceito
Outros	anuenciahcp.pdf	20/03/2019 02:26:38	ROSSANA GONÇALVES CUNHA	Aceito
Outros	anuenciaarquivohcp.pdf	20/03/2019 02:24:44	ROSSANA GONÇALVES CUNHA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoplataformabrasil.pdf	20/03/2019 02:17:06	ROSSANA GONÇALVES CUNHA	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

RECIFE, 10 de Setembro de 2019

sinado por:
'ARES MONTENEGRO
rdenador(a))

ANEXO B – Publicação de Artigo Científico

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

The trajectories of CD4 T lymphocytes over time in patients who have defaulted on treatment for tuberculosis in a cohort of people living with HIV, Recife/PE

Rossana Cunha[1]*, Demócrito de B. M. Filho[2], Maria de Fátima P. M. Albuquerque[3], Helo´ısa R. Lacerda[1], George T. N. Diniz[4], Ulisses R. Montarroyos[5], Laura C. Rodrigues[6],L´ıbia Cristina R. Vilela Moura[1], Ricardo A. A. Ximenes[1]

1 Postgraduate Program in Tropical Medicine, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil, **2** Postgraduate Program in Health Sciences, Universidade de Pernambuco, Recife, Brazil, **3** Aggeu Magalhães Research Center (CPqAM), FIOCRUZ, Recife, Brazil, **4** NEG—Aggeu Magalhães Research Center, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, Brazil, **5** Institute of Biological Sciences, Universidade de Pernambuco, Recife, Brazil, **6** Department of Infectious Disease Epidemiology, London School of Hygieneand Tropical Medicine, London, United Kingdom
* rossana.gcunha@upe.br

Check for updates

OPEN ACCESS

Citation: Cunha R, Filho DdBM, M. Albuquerque MdFP, Lacerda HR, Diniz GTN, Montarroyos UR, etal. (2024) The trajectories of CD4 T lymphocytes over time in patients who have defaulted on treatment for tuberculosis in a cohort of people living with HIV, Recife/PE. PLoS ONE 19(3): e0299244. https://doi.org/10.1371/journal. pone.0299244

Editor: Vin´ıcius Silva Belo, UFSJ: UniversidadeFederal de Sao Joao del-Rei, BRAZIL

Received: January 30, 2023

Accepted: February 6, 2024

Published: March 13, 2024

Copyright: © 2024 Cunha et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the originalauthor and source are credited.

Data Availability Statement: Data cannot be shared publicly because of the dataset contains sensitive human subject data. Participants did not provide consent for public sharing of their data, and public availability would compromise patient privacy. De-identified data can made available uponreasonable request from qualified investigators by contact e-mail: ppg.medtrop@ufpe.br.

Funding: This research was funded by Ministério da Saúde/ Programa DST/ AIDS/ UNESCO (CSV 182/06 – Projeto "Estudo Clínico – epidemiológico da coinfecção HIV/Tuberculose em Recife"). The authors received partial support from the ConselhoNacional de Desenvolveimento Cient´ıfico e Tecnológico - CNPq (Scholarship 311037/2018-6 to H.R.L.; 312626/2021-5 to R.A.A.X.; 302696/2021-0 to M.F.P.M.A.). The funders had no role instudy design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declaredthat no competing interests exist

Abstract

Background

The CD4 T lymphocyte count in people living with HIV (PLHIV) is a predictor for the progres-sion of the disease (AIDS), survival and response to antiretroviral treatment (ART). A CD4 Tlymphocyte count of less than 200 cells/mm3 is indicative of a greater risk for the onset of opportunistic diseases and death. Defaulting on treatment for tuberculosis (TB) may impact immune recovery in PLHIV who are taking ART. The aim of this study was to investigate an association of the CD4 lymphocyte with TB treatment Trajectory and with death.

Methods

A cohort of PLHIV over eighteen years of age and who were taking ART and who had defaulted on pulmonary TB treatment. Latent Class analysis was used to identify differenttrajectories of CD4 T lymphocyte counts over time.

Results

Latent class 1 (High CD4 trajectory) grouped individuals together who were characterized as maintaining a low probability (0 to 29%) of a CD4 count ⟩ 200 cells/mm^{3}over time, while latent class 2 (Low CD4 trajectory) grouped individuals together with a high probability (93% to 60%), and latent class 3 (Fluctuating CD4 trajectory), grouped individuals with a fluctuat- ing probability (66% to 0%). The chance of defaulting on treatment earlier (⟩ 90 days) was four times higher in latent class 2 (Low CD4 trajectory). Although there was no statistical sig-nificance, there was a higher frequency of deaths in this same latent class.

Conclusion

Individuals with a high probability of a CD4 count ⟩ 200 cells/ mm^3 should be monitored inorder to avoid treatment default and thereby prevent death. New studies should be con- ducted with a larger sample size and a longer follow-up time in PLHIV who initiated ART treatment early so as to support clinical decisions for a better understanding of immune behavior.

Introduction

Tuberculosis (TB) is the leading cause of morbidity and mortality among people living with HIV (PLHIV) [1]. The synergism between the two diseases contributes to an unfavorable out-come both in terms of TB control and in the progression of AIDS.

The CD4 T lymphocyte count is a predictor for the progression of disease (AIDS), survival and response to ART in PLHIV. A CD4 T lymphocyte count of less than 200 cells/mm^3 is indicative of a greater risk for the onset of opportunistic diseases and death [2-4]. The use of ART reduces the chance of PLHIV developing TB, decreases the risk of HIV transmission, and also has an impact on reducing mortality by up to 50% [2, 5-8].

Some studies have demonstrated the dynamics of CD4 T lymphocytes in PLHIV who were taking ART and had initiated treatment for TB [9-11]. However, neither the trajectory of CD4 T lymphocytes after TB treatment default has been explored, nor whether this trajectory would be a predictor of death.

In a recent PLHIV cohort study, we demonstrated that patients taking ART who defaulted on TB treatment were four times more likely to die when compared to those who did not default on TB treatment [12]. Deaths occurred at different points in time after treatment default (18% of deaths occurred in the 1st year, 33% in the second year, and 48% after two years or more), suggesting that the deaths may have occurred either through the progression of TB, and the impact of longer-term TB on the course of HIV infection [12].

The aim of the present study was to identify different trajectory patterns of CD4 T lympho-cyte counts and their association with TB treatment default and death.

Materials and methods

Individuals over eighteen years of age who had initiated treatment for pulmonary TB and who were taking ART were selected from a cohort of PLHIV in Recife/PE. The individuals were treated at two referral hospitals in the state of Pernambuco: Hospital Correia Picanço (HCP- SES/PE) and Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC-UPE). This research contained two components: one retrospective (July/2007 to December/2016) and the other prospective (January/2017 to December/2018). Two groups were observed over time: a group of individu- als who had defaulted on TB treatment and another group who had not. The follow-up time was twelve years. In our study TB cases were considered as those diagnosed of pulmonary TB by the attending physician (according to Ministry of Health of Brazil guidelines, that is based on clinical findings, direct investigation of Acid-fast bacillus-AFB-smear for *Mycobacterium tuberculosis)* and notified to the Notifiable Diseases Information System (SINAN/MS). We defined "default on treatment for TB" according to the guidelines of Brazilian Ministry of Health. Default from TB treatment was defined as any patient who failed to attend their pre-book return appointment at the health center for more than 30 consecutive days [13]. There was a total of 12 patients who met the inclusion criteria of this study and of a previous study conducted by our group [12] and therefore were included in the analysis of both papers.

Latent class analysis

In latent class analyses, unobserved phenomena (latent variables) are investigated using data from observed variables collected by means of observational classifications or continuous val- ues. Within this context, combinations of events may present a level above or below a certain cut-off point for each observed variable in the study, determining the probabilities for each individual to belong to a certain group in constructing the latent variable. . This technique allows to group different individual trajectories according to their similarities, and therefore to construct patterns of evolution. Grouping different

individual trajectories according to their similarities. It is particularly useful in situations in which there is heterogeneity in the evolu- tion of a characteristic as the CD4 count. A limitation of this technique is that it is not clear the exact effect of sample size on the ability to identify the set of underlying latent classes[14]. In order to analyze the latent classes in the present study, we used the levels of the CD4 T lymphocyte tests which had been performed over time, before, during and after treatment for TB.

Different CD4 T lymphocyte count cut-off points were tested (100, 200, 350, 500 cells/ mm3) in order to identify the most appropriate latent class model for analysis and adopted the CD4 cut-off point of ≥ 200 cells/ mm^3, thereby determining the probabilities for each of the individuals belonging to a certain class. Each TB treatment undertaken by the patient was adopted as a basis, observing the TB treatment default. Thus, the same patient could contribute with the levels of more than one default.

For analytical purposes, the CD4 counts were observed over five periods of time: before ini- tiating treatment for TB (T1 and T2), during the treatment period, corresponding to 180 days (T3), and after treatment (T4 and T5). With the exception of the T3 period, the others were 365 days. For each period (T1/T2/T3/T4/T5) the CD4 T lymphocyte counts were observed, and when there was more than one level, we used the median value of that period in the latent class analysis. The CD4 counts used for the analysis were those obtained up to 730 days (two years) before the initiation date of TB treatment, and those obtained up to 910 days after the initiation date of treatment. We placed individuals with a cut-off point of CD4 200 cells/ mm^3 during each period into 2 groups: default and non- default of TB treatment.

In the analysis, to select the most suitable model, we assessed the model with two and three latent classes, observing the values of the parameters: entropy, AIC, BIC and adjusted BIC, as well as the p-values for the adjustment of each model. We selected the model with three latent classes and identified the patterns of the CD4 T lymphocyte count trajectories (LC1 = High CD4 trajectory; LC2 = Low CD4 trajectory; LC3 = Fluctuating CD4 trajectory).

We performed a complementary analysis to investigate the association between defaulting on TB treatment and the CD4 trajectories identified in the latent class analysis. We also inves- tigated the association between these trajectories and death. We calculated the odds ratio, the “odds ratio OR” and the p-value, using the binomial logistic regression model with a 95% con- fidence interval. For the latent class analysis we used the R Project for the Statistical Comput- ing program R 4.1.3. Ethical considerations The study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Pernambuco (Registry by SISNEP FR 3.564.145/ CAAE 15424019.9.0000.5208/ REGISTRO/CEP/CCS/UFPE). All the participants of the study provided a written informed consent.

Results

A total of 281 HIV/TB coinfected patients were taking ART, initiated TB treatment and met the study criteria. Two participants who defaulted TB treatment presented no information on CD4 counts during the study period. A total of 215 (76.51%) participants did not default on TB treatment and 64 (22.78%) defaulted on TB treatment. Of the 64 patients coinfected with HIV/TB who defaulted on TB treatment, 17 (26.56%) died (Fig 1).

Most of the participants were male, with a total of 206 (73.31%). From a total of 281 individ- uals, 215 (76.51%) did not default on TB treatment and 64 (22.78%) defaulted on treatment (Table 1).

Of the 64 participants who defaulted on TB treatment, seven (10.93%) had defaulted twice and 17 (26.56%) died (Table 2).

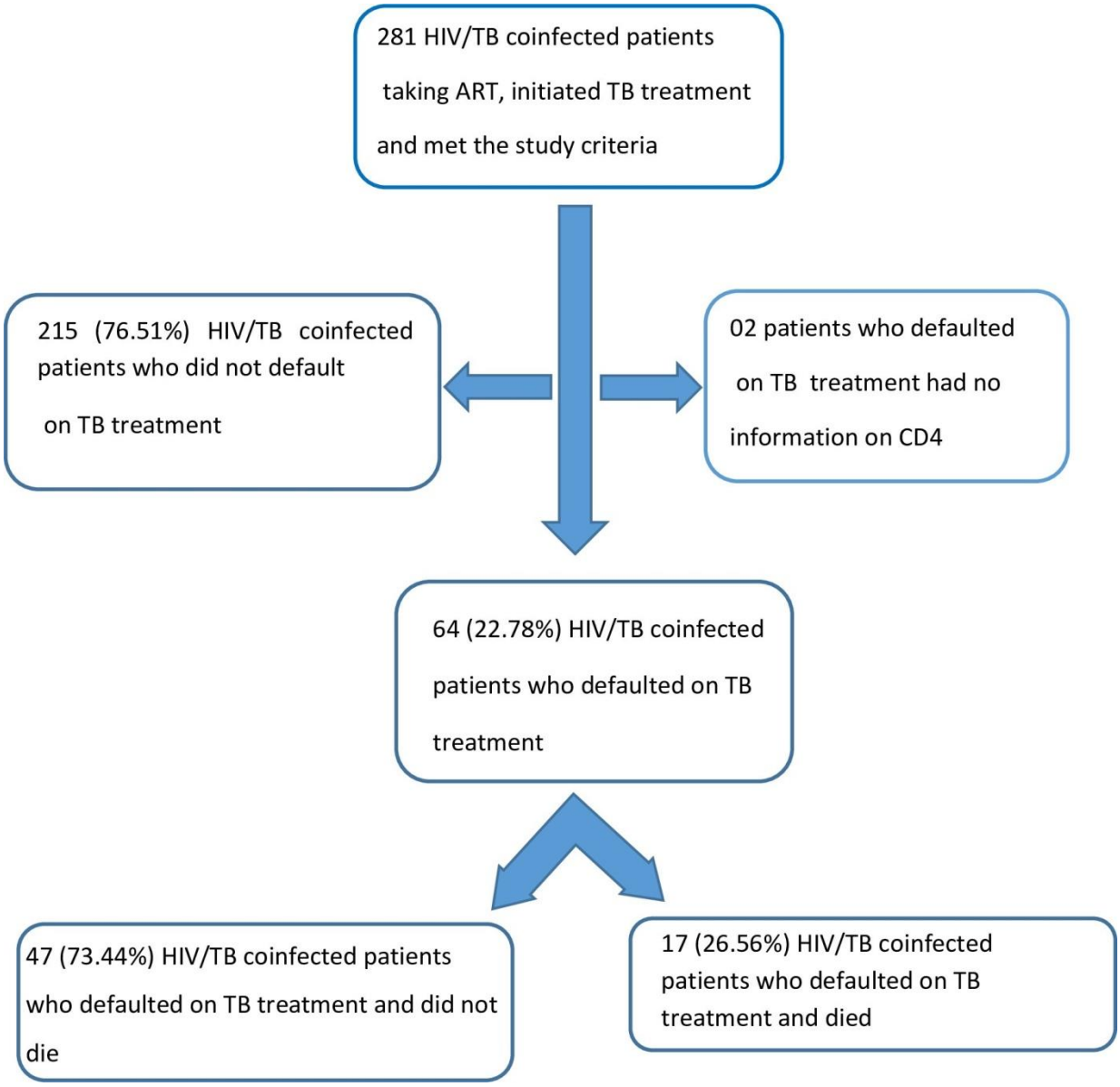


Fig 1. Selection of research participants in a cohort of PLHIV taking ART who initiated TB treatment, Recife/ PE, Brazil.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299244.g001

PLOS ONE | https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299244 March 13, 2024

Table 1. Demographic and clinical characteristics of participants in a cohort of PLHIV taking ART who initiated TB treatment, Recife/ PE, Brazil.

Variable	n (%)
Sex	
Male	206 (73.31%)
Female	75 (26.69%)
Age	
< 30 years	43 (15.30%)
30 to 49 years	188 (66.90%)
50 years	50 (17.80%)
TB treatment default	
No default	215(76.51%)
Default	64(22.78%)
Defaulted on TB treatment but had no information on CD4	02(0.71%)

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299244.t001

Table 3 shows the results of the statistical tests and other parameters used to construct the latent classes and to assess model fit (Table 3).
Latent class 1 groups individuals together whose immunological behavior was characterized by a low probability (0 to 29%) of maintaining a CD4 T lymphocyte count 200 cells/mm^3 over time. This trajectory is referred to as a High CD4 trajectory.
Latent class 2 groups individuals together whose immunological behavior was characterized by a high probability (93% to 60%) of maintaining a CD4 T lymphocyte count 200 cells/ mm^3 over time. This trajectory is referred to as a Low CD4 trajectory.
Latent class 3 groups individuals together whose immunological behavior varied over time, characterized by an initial period in which the probability of maintaining CD4 T lymphocytes 200 cells/mm^3 decreased until reaching 0%, followed by another moment in which the probability of maintaining CD4 T lymphocytes 200 cells/mm^3 increased until reaching 66%. This trajectory is defined as a Fluctuating CD4 trajectory (Fig 2).
The mean CD4, CD8 T lymphocyte count and CD4/CD8 at the start of tuberculosis treat- ment in HIV patients who initiated tuberculosis therapy were in the High CD4 trajectory were, respectively, 433.74 cells/mm^3, 1179.14 cells/mm^3, 0.42. For the patients in the Low CD4 trajectory these values were: CD4 90.36 cells/mm^3, CD8 654.56 cells/mm^3, CD4/CD8 ratio
0.13 and for the patients in the Fluctuating CD4 Trajectory: CD4 179.75 cells/mm^3, CD8 1451 cells/mm^3, CD4/CD8 ratio 0.1. The mean viral loud for the High CD4 trajectory, Low CD4 tra- jectory and Fluctuating CD4 trajectory were, respectively, 55115.89 copies/ml, 174441.52 cop- ies/ml, 1678.5 copies/ml.
The observed defaults in the Low CD4 trajectory were four times more likely to occur in the earlier stages of TB treatment. Of the total default with a time of 90 days, approximately, 50% (21) belonged to the Low CD4 Trajectory, while 18% of those who abandoned treatment after 90 days of the start of TB treatment belonged to the same group (Table 4).

Table 2. Participants of a cohort of PLHIV taking ART who defaulted on TB treatment, Recife/PE, Brazil.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299244.t002

Table 3. Selection of latent classes model in a cohort of PLHIV taking ART who defaulted on TB treatment, Recife/ PE, Brazil.

Entropy	0.8350		
AIC	237.1		
BIC	275.6		
Adjusted BIC	222.0		
Test statistics	p-value		
VLMR LR test	**0.0369**		
ALMR LR test	**0.0300**		
BLRT	**0.0300**		
Assessment of the Classes and of the Model	**Latent Classes**		
	CD4 Trajectories		
	1	**2**	**3**
No. of Observations (Total TB Treatment Defaults)	**38**	**26**	**7**
Probabilities (Unconditional)	0.5352	0.3662	0.0986
ALC Probabilities (Diagonal)	0.9410	0.8780	1.0000
Conditional Probability of CD4 > 200 cells	**CD4 Trajectories**		
	1	**2**	**3**
T1—Before (730 / 365 days)			
> 200	**1.000**	**0.067**	**0.385**
≤ 200	0.000	0.933	0.615
T2—Before (365 / 0 days)			
> 200	**0.835**	**0.000**	**1.000**
≤ 200	0.165	1.000	0.000
T3 –Initiating TB Treatment (0 / 180 days)			
> 200	**0.706**	**0.000**	**0.613**
≤ 200	0.294	1.000	0.387
T4—Post (180 / 545 days)			
> 200	**1.000**	**0.000**	**0.159**
≤ 200	0.000	1.000	0.841
T5—Post (545 / 910 days)			
> 200	**1.000**	**0.394**	**0.000**
≤ 200	0.000	0.606	1.000

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299244.t003

There was no statistical significance in the association of deaths with the CD4 trajectories. However, it should be emphasized that among those who died, 52% belonged to the Low CD4 trajectory, while of those who did not die, 34% belonged to this same trajectory (Table 5).

In the High CD4 trajectory (Trajectory 1), the mean time of initiating ART was 1010.79

and the median was 918.50, with the 1st Quartile of 273.00 and the 3rd Quartile of 1655.50. The Low CD4 trajectory (Trajectory 2) presented values of 1430.73 and 1810.00 for the mean and median respectively, with values for the 1st quartile of 428.00 and the 3rd quartile of 2127.00. The difference between the medians was not statistically significant (p-value 0.2012) (Fig 3).

Discussion

The present study has demonstrated different patterns of CD4 trajectories over time. An asso- ciation was observed between the Low CD4 trajectory and the time of defaulting on TB treat- ment, whereby the chance of an earlier default was four times greater in the Low CD4

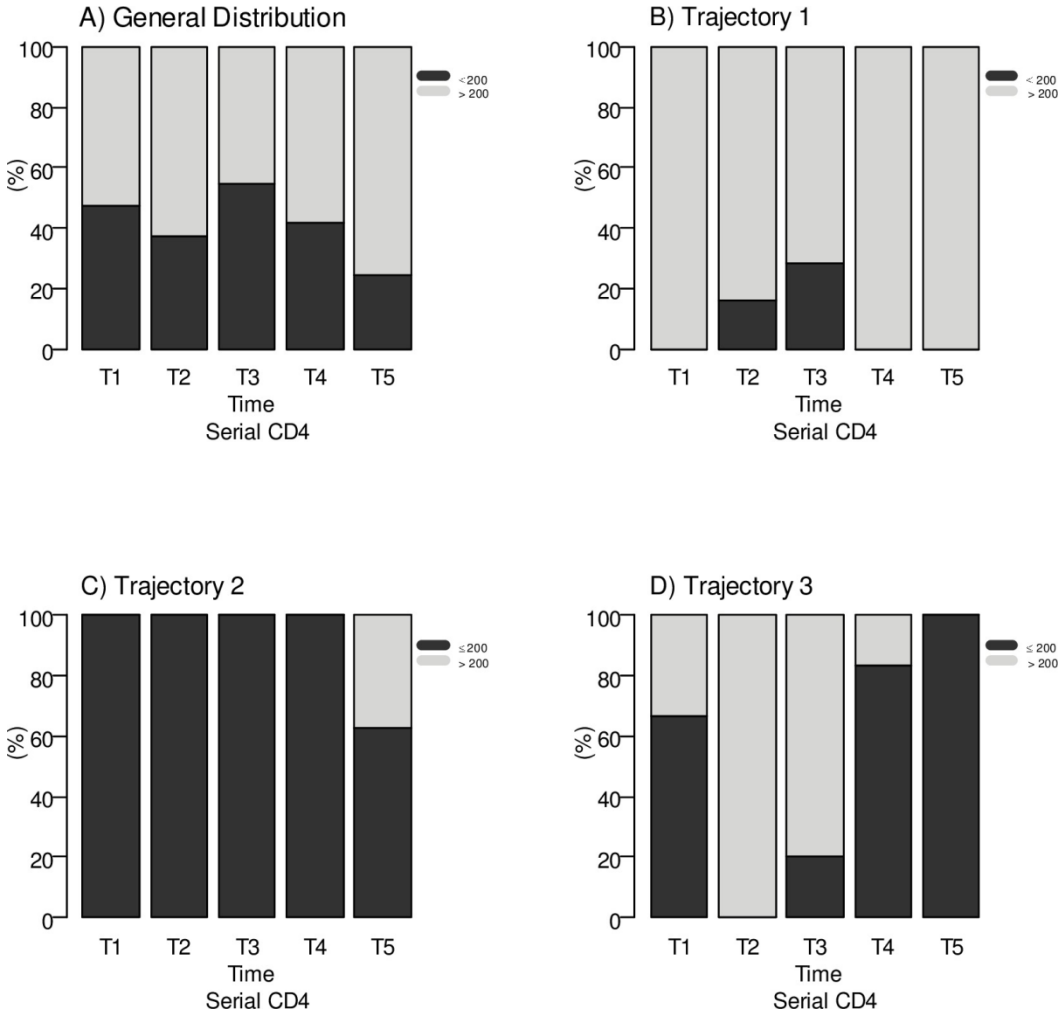


Fig 2. CD4 trajectories of PLHIV in a cohort taking ART who defaulted on TB treatment, Recife/PE, Brazil.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299244.g002

trajectory. The data have suggested a higher mortality rate in the Low CD4 trajectory although the difference was not statistically significant.

Two other patterns were also observed, one that presented a Low probability of a CD4 count ≥ 200 cells/mm^3 over time (High CD4 trajectory) and another that presented a greater

fluctuation in the probability of a CD4 count ≥200 cells/mm^3 (Fluctuating CD4 trajectory).

Initiating TB treatment in PLHIV can have a positive impact in terms of immune system recovery, although this potential impact may be compromised by treatment default. The High

PLOS ONE | https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299244 March 13, 2024

Table 4. Association of the CD4 trajectories over time with the time of defaulting on TB treatment, in a cohort of PVHIV, Recife/PE, Brazil.

CD4 Trajectory	Time of Default (days)				CI 95%			
	≤ 90		> 90		R			-value
						ower	pper	
High CD4 Trajectory	9	4.19	9	7.86	.00			
Low CD4 Trajectory	1	8.84		7.86	.20	.31	.35	**.0157**
Fluctuating CD4 Trajectory		.98		4.29	.75	.15	.81	.7289

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299244.t004

Table 5. Association of CD4 trajectories over time with death, in individuals who defaulted on TB treatment, in a cohort of PVHIV, Recife/PE, Brazil.

CD4 Trajectories	Death				CI 95%			
	Yes		o		R			value
						powe r	pper	
High CD4 Trajectory		1.18	8	9.57	.00			
Low CD4 Trajectory		2.94	6	4.04	.25	.71	.44	.1718
Fluctuating CD4 Trajectory		.88		.38	.33	.06	2.40	.8150

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299244.t005

CD4 trajectory demonstrated an improvement in the immune system one year after initiating and defaulting on TB treatment, revealing an earlier immune recovery, while, in the Low CD4 trajectory, there was a late immune recovery, two years after initiating and defaulting on TB treatment. HIV/TB coinfected individuals taking ART may present a poor immune recovery when compared to monoinfected individuals [11, 15, 16]. This poor recovery may have occurred due to TB infection in PLHIV even when taking ART, depending on the duration of taking ART and the action caused by the HIV virus infection in these individuals. There are some mechanisms that explain this phenomenon, one of which is the Niche concept when there is collagen deposition in the lymphoid tissue that reduces the production of IL7

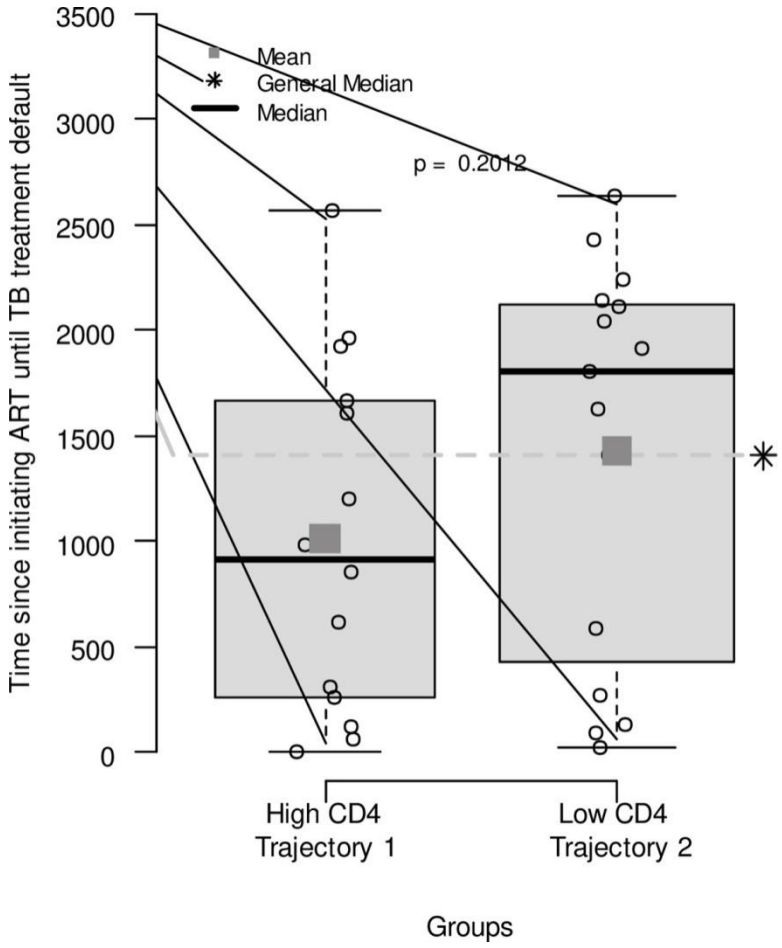


Fig 3. Time since initiating ART until the defaulting on TB treatment according to the CD4 Trajectory in a cohort of PLHIV, Recife/PE, Brazil.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299244.g003

(Interleukin 7) responsible for activating T lymphocytes, thereby decreasing the production of naive T cells, and limiting immune restoration [17].

Another mechanism would be cell apoptosis, which occurs due to the depletion of CD4 T lymphocytes, brought about by the cytotoxic effect of the viral infection, causing cell death [17, 18]. In these individuals in the High and Low CD4 trajectory, it is possible that these mecha- nisms were acting with a different intensity, implying different levels of immune compromise and different recovery capacities. Thus, individuals in the Low CD4 trajectory, due to a longer period taking ART, greater impairment of the immune system and for a longer period of time, presented a later, less intense degree of immune recovery.

Around 50% of the individuals who defaulted earlier on TB treatment were in the Low CD4 trajectory and the chance of default occurring earlier was four times greater in this trajectory when compared to the High CD4 trajectory. Although some studies have addressed the CD4 dynamics in HIV/TB co-infected patients, they have not explored the impact of treatment default on this dynamic [9, 10, 19]. The behavior of the immune systemis associated with the onset of TB and the evolution of the disease, and it would be plausible to assume that

default- ing on TB treatment interferes with the immune system and that this effect may vary according to the period in which the default occurred, whether earlier or later.

Defaulting on TB treatment is inserted into a multifactorial context that depends on factors related to the disease, the individual, the treatment, the social condition and the health service and, as with ART default, induces the immune failure in HIV/TB co- infected patients [21]. Some studies have indicated risk factors for defaulting on TB treatment in monoinfected or co-infected patients similar to risk factors for ART default: **life habits**: **use of illicit drugs** [22]; **alcoholism** [20, 23–26]; **smoking** [20, 24, 27–29]; **adverse drug reactions** [20, 22]; the **male sex** [28, 30–32]; **HIV coinfection** [33–35]. It is possible that the individuals who do not adhere to HIV treatment are the same as those who do not adhere to TB treatment, leading to a greater impairment of the immune system, as observed in individuals who make up the Low CD4 trajectory.

Our results did not show statistical significance in the association of CD4 trajectories with death in individuals who have defaulted on TB treatment. However, it should be noted that the highest of deaths occurred in the Low CD4 trajectory and that the wide confidence interval suggests that there may have been a problem of power of the study, i.e. the sample size was too small to detect the association. It is well documented that patients with a greater impairment of the immune system are at greater risk of death [36–38], just as defaulting on TB treatment is a predictor of death [12]. Ku et al (2013) suggested that the effect of TB on PLHIV reduces the chance of immune recovery after initiating ART and that this may be due to the biphasic response of the HIV virus. The initial biphasic response is related to an increase of CD4 and their redistribution from tissues to the blood; the second phase of the biphasic response— occurs when there is a true increase in the number of cells [39]. Ku et al (2013) suggest TB in HIV-infected patients could affect the redistribution of lymphocytes. Another explanation could be the inflammatory action of the lymphoid tissue that occurs when there is depletion of CD4 T lymphocytes, hindering immune recovery through propulsive mechanisms for the pro- duction of new naive T cells and hemostasis of the CD4 T lymphocytes. The fibrotic damage does not reverse after 6 months of taking ART [18]. This effect may be potentiated by treat- ment default. Therefore, patients who are undergoing concomitant treatment for both diseases (HIV/TB) and who default on TB treatment may suffer a more severe impairment of the immune system. Consequently, they have a lower chance of immune recovery and a greater risk of death.

This study presents advantages and limitations. The main limitation is the relatively small number of PLHIV who defaulted on TB treatment. Another limitation was the use of the CD4

count over time alone as it does not capture all the complexities of immune recovery. Although it has been used in the literature to assess the immunological response in co-infected patients [40, 41], Wolday *et al*. (2020), studying the Immune recovery in HIV-1 infected patients under long term antiretroviral therapy, found different patterns in the increase of CD4 T cells and CD8 T cells over time and pointed that monitoring CD4/CD8 ratio levels may be as a better biomarker risk for disease progression [42]. On the other hand, this study uses a methodology

—latent class analysis—which enables individuals and CD4 evolution over time to be placed into groups with similar characteristics, identifying behavior patterns in CD4 dynamics.

Conclusion

Individuals with a high probability of CD4 ⧧200 cells/mm^3 should be monitored more closely in order to avoid treatment default and prevent death. New studies should be conducted with a larger sample size and a longer period of follow-up in PLHIV who initiated early treatment of ART in order to support clinical decisions for a better understanding of immune behavior.

Acknowledgments

The authors wish to thank the support of the Coordination for the improvement of Higher Educa- tion Personnel (Coordenac¸a˜o de Aperfeic¸oamento de Pessoal de N´ıvel Superior, Brasil (CAPES). The authors received partial support from National Council for Scientific and Technological Development (Conselho Nacional de Desenvolvimento Cient´ıfico e Tecnolo´gico – CNPq) (Scholarship 312626/2021-5 to RAAX, 311037/2018-6 to HRLM and 302696/2021-0 to MFPMA.

Author Contributions

Conceptualization: Rossana Cunha, Demo´crito de B. M. Filho, Maria de Fa´tima P. M. Albu- querque, Helo´ısa R. Lacerda, George T. N. Diniz, Ulisses R. Montarroyos, Laura C. Rodri- gues, L´ıbia Cristina R. Vilela Moura, Ricardo A. A. Ximenes.

Data curation: Rossana Cunha, Demo´crito de B. M. Filho, Maria de Fa´tima P. M. Albuquer- que, Helo´ısa R. Lacerda, George T. N. Diniz, Ulisses R. Montarroyos, Laura C. Rodrigues, L´ıbia Cristina R. Vilela Moura, Ricardo A. A. Ximenes.

Formal analysis: Rossana Cunha, George T. N. Diniz, Ulisses R. Montarroyos, Ricardo A. A. Ximenes.

Methodology: Rossana Cunha, Demo´crito de B. M. Filho, Maria de Fa´tima P. M. Albuquer- que, Helo´ısa R. Lacerda, George T. N. Diniz, Laura C. Rodrigues, L´ıbia Cristina R. Vilela Moura, Ricardo A. A. Ximenes.

Writing – original draft: Rossana Cunha, Demo´crito de B. M. Filho, Maria de Fa´tima P. M. Albuquerque, Helo´ısa R. Lacerda, George T. N. Diniz, Ulisses R. Montarroyos, Laura C. Rodrigues, L´ıbia Cristina R. Vilela Moura, Ricardo A. A. Ximenes.

Writing – review & editing: Rossana Cunha, Demo´crito de B. M. Filho, Maria de Fa´tima P.

M. Albuquerque, Helo´ısa R. Lacerda, George T. N. Diniz, Ulisses R. Montarroyos, Laura C. Rodrigues, L´ıbia Cristina R. Vilela Moura, Ricardo A. A. Ximenes.

References

1. WHO (2021) Global Report Tuberculosis END TB. 1–57
2. WHO (2017) Guidelines for Managing Advanced HIV Disease and Rapid Initiation of Antiretroviral Ther- apy. https://doi.org/10.1080/01449298308914472
3. BRASIL (2018) BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepa- tites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da infe, 1a Ed. Secr Vigilância em Saúde Dep Vigilância, Prevenção e Control das Infecções Sex Transm do HIV/Aids e das Hepatites Vir- ais Protoc. https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.04.028
4. WHO (2021) Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and moni-toring: recommendations for a public health approach.
5. Lawn SD, Kranzer K, Wood R (2009) Antiretroviral Therapy for Control of the HIV-associated Tubercu- losis Epidemic in Resource-Limited Settings. Clin Chest Med 30:685–99 https://doi.org/10.1016/j.ccm.2009.08.010 PMID: 19925961
6. Odone A, Amadasi S, White RG, Cohen T, Grant AD, Houben RMGJ (2014) The Impact of Antiretroviral Therapy on Mortality in HIV Positive People during Tuberculosis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 9:e112017 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112017 PMID: 25391135
7. BRASIL (2017) MS. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Con- trole das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da infecção pelo HIV em adultos., 1a. MS, Brasília—DF
8. UNAIDS 2017 (2017) Ending Aids Progress Towards the 90-90-90 Targets. Glob Aids Updat. https:// doi.org/UNAIDS/JC2900E
9. Etard J-F, Diouf A, De Beaudrap P, Akoi K, Ngom-Guèye NF, Ndiaye I, et al (2009) Short and Long- Term Incidence of Tuberculosis and CD4-Cell Count Dynamic on HAART in Senegal. Open AIDS J 3:63–70 https://doi.org/10.2174/1874613600903010063 PMID: 20148061
10. Andersen AB, Range NS, Changalucha J, PrayGod G, Kidola J, Faurholt-Jepsen D, et al (2012) CD4 lymphocyte dynamics in Tanzanian pulmonary tuberculosis patients with and without hiv co-infection. BMC Infect Dis 12:66 https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-66 PMID: 22436147
11. Ku NS, Oh JO, Shin SY, Kim SB, Kim H, Jeong SJ, et al (2013) Effects of Tuberculosis on the Kinetics of CD4 + T Cell Count Among HIV-Infected Patients Who Initiated Antiretroviral Therapy Early After Tuberculosis Treatment. AIDS Res Hum Retroviruses 29:226–230 https://doi.org/10.1089/AID.2012.0192 PMID: 22881387
12. Cunha R, Maruza M, Montarroyos UR, et al (2017) Survival of people living with HIV who defaulted from tuberculosis treatment in a cohort, Recife, Brazil. BMC Infect Dis 17:137 https://doi.org/10.1186/ s12879-016-2127-5 PMID: 28187753
13. BRASIL.2019. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil/ Ministério da Saúde S de V em SD de V das DT-BM da S 2019. 364p. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, 2ª. MS, Brasil´ıa
14. Lanza ST, Rhoades BL (2013) Latent Class Analysis: An Alternative Perspective on Subgroup Analysis in Prevention and Treatment. Prev Sci 14:157–168 https://doi.org/10.1007/s11121-011-0201-1 PMID: 21318625

15. Cingolani A, Lepri AC, Castagna A, et al (2012) Impaired CD4 T-cell count response to combined antire- troviral therapy in antiretroviral-naive HIV-infected patients presenting with tuberculosis as AIDS-defin- ing condition. Clin Infect Dis 54:853–861 https://doi.org/10.1093/cid/cir900 PMID: 22157323

16. Siika AM, Yiannoutsos CT, Wools-Kaloustian KK, Musick BS, Mwangi AW, Diero LO, et al (2013) Active Tuberculosis Is Associated with Worse Clinical Outcomes in HIV-Infected African Patients on Antiretro- viral Therapy. PLoS One. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053022 PMID: 23301015

17. Zeng M, Haase AT, Schacker TW (2012) Lymphoid tissue structure and HIV-1 infection: Life or death for T cells. Trends Immunol 33:306–314 https://doi.org/10.1016/j.it.2012.04.002 PMID: 22613276

18. Estes JD, Haase AT, Schacker TW (2008) The role of collagen deposition in depleting CD4+ T cells and limiting reconstitution in HIV-1 and SIV infections through damage to the secondary lymphoid organ niche. Semin Immunol 20:181–186 https://doi.org/10.1016/j.smim.2008.04.002 PMID: 18595731

19. Karo B, Krause G, Castell S, et al (2017) Immunological recovery in tuberculosis/HIV co-infected patients on antiretroviral therapy: Implication for tuberculosis preventive therapy. BMC Infect Dis 17:1–9

20. Tola HH, Tol A, Shojaeizadeh D, Garmaroudi G (2015) Tuberculosis treatment non-adherence and lost to follow up among TB patients with or without HIV in developing countries: A systematic review. Iran. J. Public Health PMID: 26060770

21. Gesesew HA, Ward P, Woldemichael K, Mwanri L (2017) Prevalence, trend and risk factors for antire- troviral therapy discontinuation among HIV-infected adults in Ethiopia in 2003–2015. PLoS One 12:1– 16 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179533 PMID: 28622361

22. Rodrigues ILA, Monteiro LL, Pacheco RHB, da Silva SÉ D (2010) Abandono do tratamento de tubercu- lose em co-infectados TB/HIV. Rev da Esc Enferm 44:383–387 https://doi.org/10.1590/s0080- 62342010000200020 PMID: 20642050

23. Rehm J, Samokhvalov A V, Neuman MG, Room R, Parry C, Lö nnroth K, et al (2009) The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. BMC Public Health 9:450 https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-450 PMID: 19961618

24. Slama K, Tachfouti N, Obtel M, Nejjari C (2013) Factors associated with treatment default by tuberculo- sis patients in Fez, Morocco. East Mediterr Heal J 19:687–693 PMID: 24975352

25. Silva MR, Pereira JC, Costa RR, Dias JA, Guimarães MDC, Leite ICG (2017) Drug addiction and alco- holism as predictors for tuberculosis treatment default in Brazil: A prospective cohort study. Epidemiol Infect 145:3516–3524 https://doi.org/10.1017/S0950268817002631 PMID: 29173226

26. Prado TN do, Rajan J V., Miranda AE, Dias E dos S, Cosme LB, Possuelo LG, et al (2017) Clinical and epidemiological characteristics associated with unfavorable tuberculosis treatment outcomes in TB-HIV co-infected patients in Brazil: a hierarchical polytomous analysis. Brazilian J Infect Dis 21:162–170

27. Kittikraisak W, Burapat C, Kaewsa-ard S, Watthanaamornkiet W, Sirinak C, Sattayawuthipong W, et al (2009) Factors associated with tuberculosis treatment default among HIV-infected tuberculosis patients in Thailand. Trans R Soc Trop Med Hyg 103:59–66 https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.09.003 PMID: 18937958

28. Maruza M, Albuquerque MFPM, Coimbra I, Moura LV, Montarroyos UR, Miranda Filho DB, et al (2011) Risk factors for default from tuberculosis treatment in HIV-infected individuals in the state of Pernam- buco, Brazil: a prospective cohort study. BMC Infect Dis 11:351 https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-351 PMID: 22176628

29. Leung CC, Yew WW, Chan CK, et al (2015) Smoking adversely affects treatment response, outcome and relapse in tuberculosis. Eur Respir J 45:738–745 https://doi.org/10.1183/09031936.00114214 PMID: 25359352

30. Daniel OJ, Oladapo OT, Alausa OK (2006) Default from Tuberculosis Treatment Programme in Sagamu, Nigeria. Niger J Med 15:63–67 https://doi.org/10.4314/njm.v15i1.37119 PMID: 16649455

31. Tachfouti N, Slama K, Berraho M, Elfakir S, Benjelloun MC, El Rhazi K, et al (2013) Determinants of tuberculosis treatment default in Morocco: results from a national cohort study. Pan Afr Med J 14:121 https://doi.org/10.11604/pamj.2013.14.121.2335 PMID: 23734266

32. Zhang Q, Gaafer M, El Bayoumy I (2014) Determinants of default from pulmonary tuberculosis treat- ment in kuwait. ScientificWorldJournal 2014:672825 https://doi.org/10.1155/2014/672825 PMID: 24955415

33. Albuquerque M, Ximenes R, Silva N, Souza W, Dantas A, Dantas O, et al (2007) Factors associated with treatment failure, dropout, and death in a cohort of tuberculosis patients in Recife, Pernambuco State, Brazil. Cad Saúde Pública 23:1573–82 https://doi.org/10.1590/s0102-311x2007000700008 PMID: 17572806

34. Umeokonkwo CD, Okedo-Alex IN, Azuogu BN, Utulu R, Adeke AS, Disu YO (2020) Trend and determi- nants of tuberculosis treatment outcome in a tertiary hospital in Southeast Nigeria. J Infect Public Health 13:1029–1033 https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.10.012 PMID: 31818711

35. Teferi MY, El-Khatib Z, Boltena MT, Andualem AT, Asamoah BO, Biru M, et al (2021) Tuberculosis treatment outcome and predictors in africa: A systematic review and meta-analysis. Int J Environ Res Public Health. https://doi.org/10.3390/ijerph182010678 PMID: 34682420

36. Grinsztejn B, Veloso V, Friedman R, Moreira R, Luz P, Campos D et al (2013) Early mortality and cause of deaths in patients using HAART in Brazil and the United States. AIDS 23:2107–2114

37. Albuquerque MFPM, Coimbra I, Batista J d'Arc, Maruza M, Ximenes RAA, Lacerda HR, et al (2014) Empirical treatment for TB in HIV: lessons from a cohort study of people living with HIV treated in Recife, Brazil. BMC Public Health 14:1–9

38. Escada RO da S, Velasque L, Ribeiro SR, Cardoso SW, Marins LMS, Grinsztejn E, et al (2017) Mortal- ity in patients with HIV-1 and tuberculosis co-infection in Rio de Janeiro, Brazil—associated factors and causes of death. BMC Infect Dis 17:373 https://doi.org/10.1186/s12879-017-2473-y PMID: 28558689

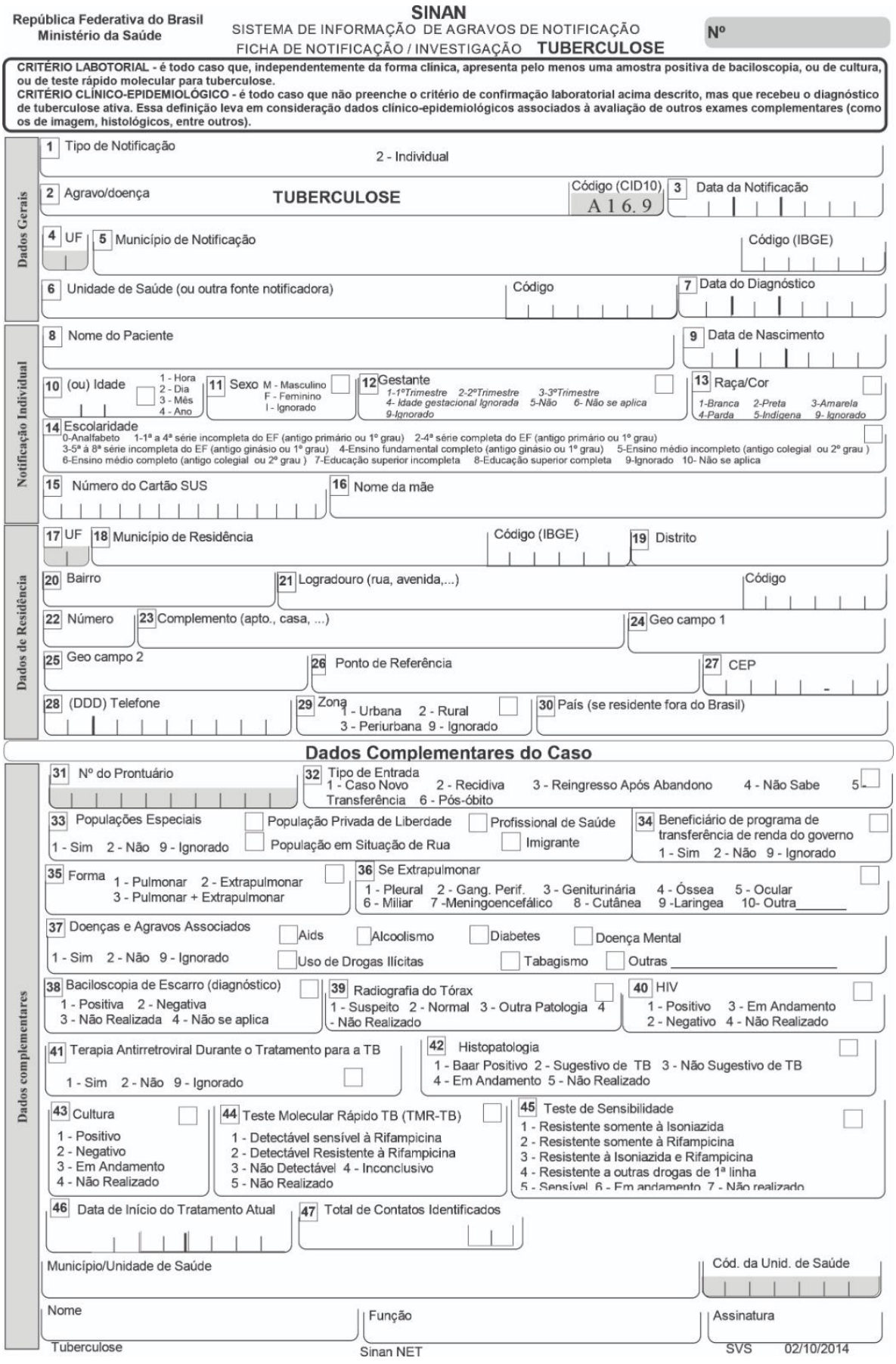
39. Patroclo MADA Medronho RDA (2007) Evolution of CD4+ T-cell count among AIDS patients in socially unequal contexts. Cad Saude Publica 23:1955–1963

40. Lawn SD, Badri M, Wood R, Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART: long term incidence and risk factors in a South African cohort. Aids 2005; 19 (18):2109–2116 https://doi.org/10. 1097/01.aids.0000194808.20035.c1 PMID: 16284460

41. Hermans SM, Kiragga AN, Schaefer P, et al. Incident tuberculosis during antiretroviral therapy contrib-utes to suboptimal immune reconstitution in a large urban HIV clinic in sub-Saharan Africa. PLoS One 2010; 5(5):e10527 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010527 PMID: 20479873

42. Wolday D, Legesse D, Kebede Y, Siraj DS, McBride JA, Striker R. Immune recovery in HIV-1 infected patients with sustained viral suppression under long-term antiretroviral therapy in Ethiopia. PLoS One. 2020 Oct 22; 15 (10):e0240880. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240880 PMID: 33091053; PMCID: PMC7580989

ANEXO C – Ficha de notificação Tuberculose



República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

SINAN
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO
FICHA DE NOTIFICAÇÃO / INVESTIGAÇÃO **TUBERCULOSE**

Nº

CRITÉRIO LABOTORIAL - é todo caso que, independentemente da forma clínica, apresenta pelo menos uma amostra positiva de baciloscopia, ou de cultura, ou de teste rápido molecular para tuberculose.
CRITÉRIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO - é todo caso que não preenche o critério de confirmação laboratorial acima descrito, mas que recebeu o diagnóstico de tuberculose ativa. Essa definição leva em consideração dados clínico-epidemiológicos associados à avaliação de outros exames complementares (como os de imagem, histológicos, entre outros).

Dados Gerais

1 Tipo de Notificação — 2 - Individual

2 Agravo/doença — TUBERCULOSE — Código (CID10) A16.9 — 3 Data da Notificação

4 UF — 5 Município de Notificação — Código (IBGE)

6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora) — Código — 7 Data do Diagnóstico

Notificação Individual

8 Nome do Paciente — 9 Data de Nascimento

10 (ou) Idade — 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano — 11 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado — 12 Gestante *1-1ºTrimestre 2-2ºTrimestre 3-3ºTrimestre 4- Idade gestacional Ignorada 5-Não 6- Não se aplica 9-Ignorado* — 13 Raça/Cor *1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9- Ignorado*

14 Escolaridade
0-Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau)
3-5ª à 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau)
6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10- Não se aplica

15 Número do Cartão SUS — 16 Nome da mãe

Dados de Residência

17 UF — 18 Município de Residência — Código (IBGE) — 19 Distrito

20 Bairro — 21 Logradouro (rua, avenida,...) — Código

22 Número — 23 Complemento (apto., casa, ...) — 24 Geo campo 1

25 Geo campo 2 — 26 Ponto de Referência — 27 CEP

28 (DDD) Telefone — 29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado — 30 País (se residente fora do Brasil)

Dados Complementares do Caso

Dados complementares

31 Nº do Prontuário — 32 Tipo de Entrada 1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3 - Reingresso Após Abandono 4 - Não Sabe 5 - Transferência 6 - Pós-óbito

33 Populações Especiais — 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado — População Privada de Liberdade — Profissional de Saúde — População em Situação de Rua — Imigrante

34 Beneficiário de programa de transferência de renda do governo — 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

35 Forma — 1 - Pulmonar 2 - Extrapulmonar 3 - Pulmonar + Extrapulmonar

36 Se Extrapulmonar — 1 - Pleural 2 - Gang. Perif. 3 - Geniturinária 4 - Óssea 5 - Ocular 6 - Miliar 7 -Meningoencefálico 8 - Cutânea 9 -Laringea 10- Outra_____

37 Doenças e Agravos Associados — 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado — Aids — Alcoolismo — Diabetes — Doença Mental — Uso de Drogas Ilícitas — Tabagismo — Outras _____

38 Baciloscopia de Escarro (diagnóstico) — 1 - Positiva 2 - Negativa 3 - Não Realizada 4 - Não se aplica

39 Radiografia do Tórax — 1 - Suspeito 2 - Normal 3 - Outra Patologia 4 - Não Realizado

40 HIV — 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Em Andamento 4 - Não Realizado

41 Terapia Antirretroviral Durante o Tratamento para a TB — 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

42 Histopatologia — 1 - Baar Positivo 2 - Sugestivo de TB 3 - Não Sugestivo de TB 4 - Em Andamento 5 - Não Realizado

43 Cultura — 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Em Andamento 4 - Não Realizado

44 Teste Molecular Rápido TB (TMR-TB) — 1 - Detectável sensível à Rifampicina 2 - Detectável Resistente à Rifampicina 3 - Não Detectável 4 - Inconclusivo 5 - Não Realizado

45 Teste de Sensibilidade — 1 - Resistente somente à Isoniazida 2 - Resistente somente à Rifampicina 3 - Resistente à Isoniazida e Rifampicina 4 - Resistente a outras drogas de 1ª linha 5 - Sensível 6 - Em andamento 7 - Não realizado

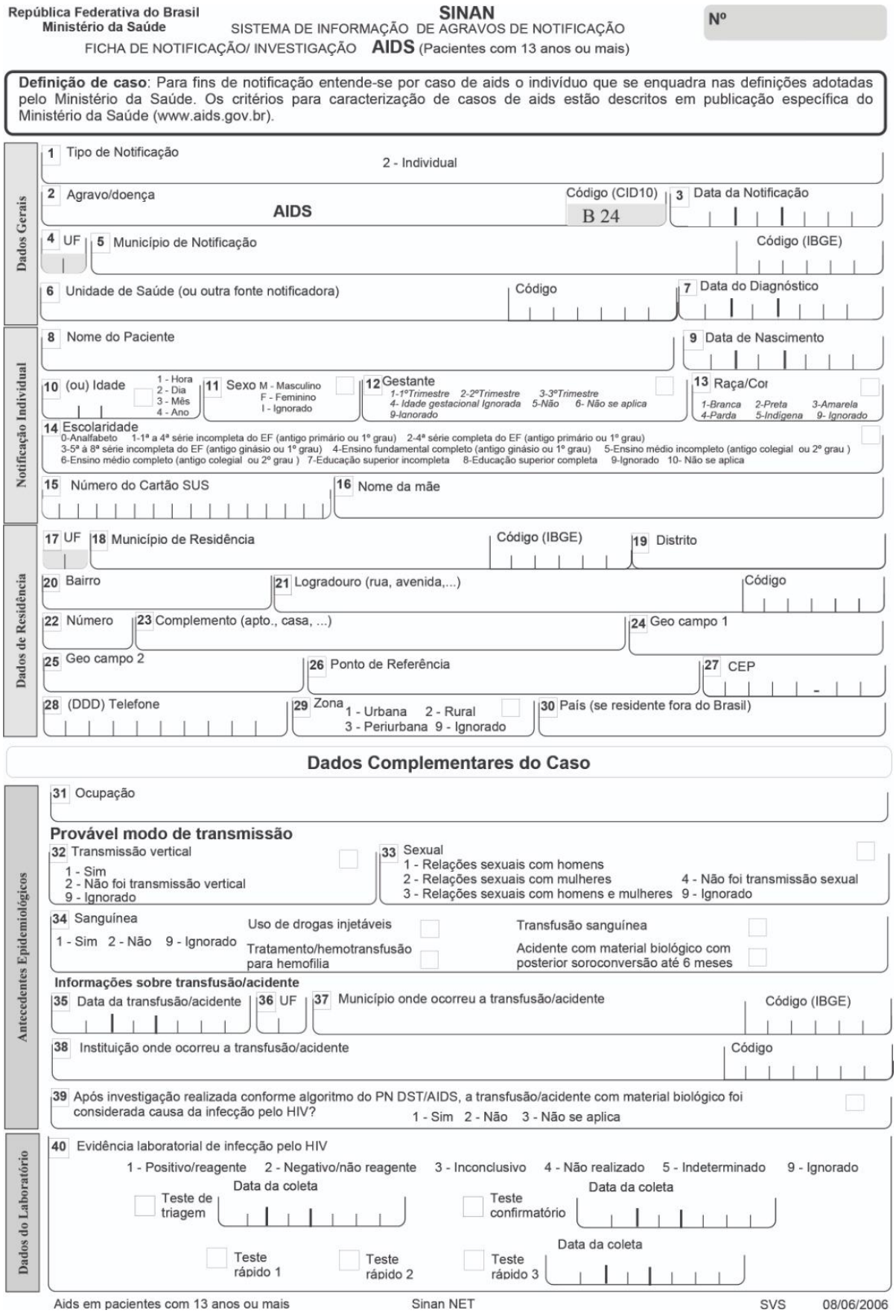
46 Data de Início do Tratamento Atual — 47 Total de Contatos Identificados

Município/Unidade de Saúde — Cód. da Unid. de Saúde

Nome — Função — Assinatura

Tuberculose — Sinan NET — SVS 02/10/2014

ANEXO D – Ficha de Notificação Aids



República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

SINAN
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO
FICHA DE NOTIFICAÇÃO/ INVESTIGAÇÃO **AIDS** (Pacientes com 13 anos ou mais)

Nº

Definição de caso: Para fins de notificação entende-se por caso de aids o indivíduo que se enquadra nas definições adotadas pelo Ministério da Saúde. Os critérios para caracterização de casos de aids estão descritos em publicação específica do Ministério da Saúde (www.aids.gov.br).

Dados Gerais

1 Tipo de Notificação — 2 - Individual

2 Agravo/doença — AIDS — Código (CID10) B 24 — 3 Data da Notificação

4 UF — 5 Município de Notificação — Código (IBGE)

6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora) — Código — 7 Data do Diagnóstico

Notificação Individual

8 Nome do Paciente — 9 Data de Nascimento

10 (ou) Idade — 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano — 11 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado — 12 Gestante 1-1ºTrimestre 2-2ºTrimestre 3-3ºTrimestre 4- Idade gestacional Ignorada 5-Não 6- Não se aplica 9-Ignorado — 13 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9- Ignorado

14 Escolaridade
0-Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª à 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10- Não se aplica

15 Número do Cartão SUS — 16 Nome da mãe

Dados de Residência

17 UF — 18 Município de Residência — Código (IBGE) — 19 Distrito

20 Bairro — 21 Logradouro (rua, avenida,...) — Código

22 Número — 23 Complemento (apto., casa, ...) — 24 Geo campo 1

25 Geo campo 2 — 26 Ponto de Referência — 27 CEP

28 (DDD) Telefone — 29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado — 30 País (se residente fora do Brasil)

Dados Complementares do Caso

Antecedentes Epidemiológicos

31 Ocupação

Provável modo de transmissão

32 Transmissão vertical
1 - Sim
2 - Não foi transmissão vertical
9 - Ignorado

33 Sexual
1 - Relações sexuais com homens
2 - Relações sexuais com mulheres
3 - Relações sexuais com homens e mulheres
4 - Não foi transmissão sexual
9 - Ignorado

34 Sanguínea
1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

Uso de drogas injetáveis

Tratamento/hemotransfusão para hemofilia

Transfusão sanguínea

Acidente com material biológico com posterior soroconversão até 6 meses

Informações sobre transfusão/acidente

35 Data da transfusão/acidente — 36 UF — 37 Município onde ocorreu a transfusão/acidente — Código (IBGE)

38 Instituição onde ocorreu a transfusão/acidente — Código

39 Após investigação realizada conforme algoritmo do PN DST/AIDS, a transfusão/acidente com material biológico foi considerada causa da infecção pelo HIV? 1 - Sim 2 - Não 3 - Não se aplica

Dados do Laboratório

40 Evidência laboratorial de infecção pelo HIV
1 - Positivo/reagente 2 - Negativo/não reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado 5 - Indeterminado 9 - Ignorado

Teste de triagem — Data da coleta

Teste confirmatório — Data da coleta

Teste rápido 1

Teste rápido 2

Teste rápido 3 — Data da coleta

Aids em pacientes com 13 anos ou mais — Sinan NET — SVS — 08/06/2006

Critérios de definição de casos de aids

41 Critério Rio de Janeiro/Caracas 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

- ☐ Sarcoma de Kaposi (10)
- ☐ Tuberculose disseminada/extra-pulmonar/não cavitária (10)
- ☐ Candidose oral ou leucoplasia pilosa (5)
- ☐ Tuberculose pulmonar cavitária ou não especificada (5)
- ☐ Herpes zoster em indivíduo menor ou igual a 60 anos (5)
- ☐ Disfunção do sistema nervoso central (5)
- ☐ Diarréia igual ou maior a 1 mês (2)
- ☐ Febre maior ou igual a 38ºC por tempo maior ou igual a 1 mês (2)*
- ☐ Caquexia ou perda de peso maior que 10% (2)*
- ☐ Astenia maior ou igual a 1 mês (2)*
- ☐ Dermatite persistente (2)
- ☐ Anemia e/ou linfopenia e/ou trombocitopenia (2)
- ☐ Tosse persistente ou qualquer pneumonia (2)*
- ☐ Linfadenopatia maior ou igual a 1cm, maior ou igual a 2 sítios extra-inguinais e por tempo maior ou igual a 1 mês (2)

**Excluída a tuberculose como causa*

42 Critério CDC adaptado 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

- ☐ Câncer cervical invasivo
- ☐ Candidose de esôfago
- ☐ Candidose de traquéia, brônquios ou pulmão
- ☐ Citomegalovirose (exceto fígado, baço ou linfonodos)
- ☐ Criptococose extrapulmonar
- ☐ Criptosporidiose intestinal crônica > 1 mês
- ☐ Herpes simples mucocutâneo > 1 mês
- ☐ Histoplasmose disseminada
- ☐ Isosporidiose intestinal crônica > 1 mês
- ☐ Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- ☐ Linfoma não Hodgkin e outros linfomas
- ☐ Linfoma primário do cérebro
- ☐ Micobacteriose disseminada exceto tuberculose e hanseníase
- ☐ Pneumonia por *Pneumocystis carinii*
- ☐ Reativação de doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite)
- ☐ Salmonelose (sepse recorrente não-tifóide)
- ☐ Toxoplasmose cerebral
- ☐ Contagem de linfócitos T CD4+ menor que 350 cel/mm³

43 Critério óbito -
Declaração de óbito com menção de aids, ou HIV e causa de morte associada à imunodeficiência, sem classificação por outro critério após investigação 1-Sim 2-Não 9-Ignorado ☐

Trat.

44 UF | **45** Município onde se realiza o tratamento | Código (IBGE) | **46** Unidade de saúde onde se realiza o tratamento | Código

Evolução

47 Evolução do caso
1 - Vivo 2 - Óbito por Aids 3 - Óbito por outras causas 9 - Ignorado

48 Data do Óbito

Investigador

Nome | Função

Assinatura

Aids em pacientes com 13 anos ou mais. Sinan NET SVS 08/06/2006