



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

NORMEIDE PEDREIRA DOS SANTOS FRANÇA

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE HTLV-1 E TUBERCULOSE EM UM
CENTRO DE REFERÊNCIA EM SALVADOR-BA**

TESE DE DOUTORADO

Salvador – Bahia - Brasil

2015

NORMEIDE PEDREIRA DOS SANTOS FRANÇA

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE HTLV-1 E TUBERCULOSE EM UM
CENTRO DE REFERÊNCIA EM SALVADOR-BA**

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Doutor em Medicina e saúde Humana.

Orientadora:

Prof^ª. Dra. Maria Fernanda Rios Grassi

Co-orientador:

Prof. Dr. Bernardo Galvão Castro

Salvador – Bahia - Brasil

2015

Nome: FRANÇA, Normeide Pedreira dos Santos

Título: Incidência de tuberculose em uma coorte de indivíduos infectados com o vírus linfotrófico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) em Salvador, Brasil: 2002-2012.

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Doutor em Medicina e saúde Humana.

Aprovado em: 22 de outubro de 2014

Banca examinadora

Prof. Dr. : JAMOCYR MOURA MARINHO

Titulação: DOUTOR EM MEDICINA INTERNA

Instituição: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP)

Prof. Dra. : REGINA TERSE TRINDADE RAMOS

Titulação: DOUTORA EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

Instituição: Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Prof. Dr. : ALMERIO DE SOUZA MACHADO JÚNIOR

Titulação: DOUTOR EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

Instituição: Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Prof. Dra. : DIANA BRASIL PEDRAL SAMPAIO

Titulação: DOUTORA EM MEDICINA INTERNA

Instituição: Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Prof. Dr. : EDUARDO MARTINS NETTO

Titulação: DOUTOR EM MEDICINA INTERNA

Instituição: Universidade Federal da Bahia (UFBA)

"Aprender é a única coisa de que a
mente nunca se cansa, nunca tem medo e
nunca se arrepende"

Leonardo Da Vinci

Dedico este trabalho aos meus amores:

Meus pais

José Rios dos Santos

Joelita Pedreira dos Santos

Meu marido

Marcus Túlio Nunes França

Meus filhos

Victória Pedreira dos Santos França

Matheus Pedreira dos Santos França

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

EBMSP – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

FBDC – Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz – Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz.

FONTES DE FINANCIAMENTO

PROCAD /CAPES

Bolsas de iniciação científica:

Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia (**FAPESB**)

Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) – Fundação Oswaldo Cruz
(**FIOCRUZ**) – BA – Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz

EQUIPE

- Normeide Pedreira dos Santos França – doutoranda

- Maria Fernanda Rios Grassi – orientadora

- Bernardo Galvão Castro – co-orientador

- Monique Lírio Cantharino de Carvalho - bolsista de Iniciação Científica EBMSP/FAPESB, participou da coleta dos dados e da elaboração do banco de dados e dos artigos.

- Louran Andrade Reis Passos - bolsista de Iniciação Científica EBMSP/FAPESB, participou da coleta dos dados e da elaboração do banco de dados e dos artigos.

- Leonardo Pereira Santana - bolsista de Iniciação Científica EBMSP/FAPESB, participou da coleta dos dados e da elaboração do banco de dados e dos artigos.

- Noilson Gonçalves - Técnico em laboratório da EBMSP – responsável pela testagem dos soros para HTLV e para HIV e participou da elaboração do banco de dados do CHTLV.

- Afrânio Lineu Kritski – colaborador, participou da elaboração dos artigos.

- Juarez Dias – colaborador, participou do manejo dos bancos de dados do Sinan-Bahia e da elaboração dos artigos.

- Maria Conceição Almeida Chagas – participação nas análises estatísticas, elaboração do banco de dados e elaboração dos artigos.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Profa. DR^a. MARIA FERNANDA RIOS GRASSI minha orientadora, a minha admiração, reconhecimento e gratidão pelos ensinamentos.

“Toda pessoa sempre tem as marcas das lições diárias de outras tantas pessoas”

(Gonzaguinha – “Caminhos do Coração”)

OUTROS AGRADECIMENTOS

Ao prof. Dr. Bernardo Galvão Castro pela co-orientação.

Aos membros da banca por aceitarem avaliar e contribuir com o meu trabalho.

Aos autores dos artigos que embasaram o meu trabalho e que hoje me honram com as suas presenças nesta banca.

Aos professores da pós-graduação da EBMSP que, desde o Mestrado vem compartilhando os seus conhecimentos, viabilizando a minha evolução na área da pesquisa.

Aos estudantes de graduação em Medicina e bolsistas do PIBIC Monique Lírio Cantharino de Carvalho, Louran Andrade Reis Passos e Leonardo Pereira Santana, pela sua participação na coleta de dados e na elaboração do banco de dados e dos artigos.

A Maria Conceição Almeida Chagas por suas sugestões e contribuição nas análises estatísticas e elaboração de artigo.

A Noilson Lázaro de Souza Gonçalves, técnico em laboratório (CHTLV/EBMSP) pelo auxílio com o banco de dados do CHTLV e com a testagem anônima dos soros para HIV.

Ao prof. Dr. Afrânio Lineu Kritski (UFRJ) pelas valiosas contribuições e sugestões durante a elaboração deste trabalho.

Ao Dr. Juarez Dias (Vigilância Epidemiológica da Secretaria da Saúde do Estado da Bahia) pelas contribuições com o manejo do banco de dados do Sinan-Ba e sugestões durante a elaboração deste trabalho.

À Dra Márcia Mazzei (DIVEP) pela disponibilização dos dados do Sinan-Ba.

A Sônia Rangel (CHTLV/EBMSP) pela retirada dos prontuários do arquivo do CHTLV.

A Alejandro Bernal, amigo de todas as horas, pelo apoio incondicional em todos os meus projetos de vida.

A Ádhila Vaneza, minha secretária, por ter exercido a difícil tarefa de administrar uma agenda complicada em função dos compromissos do doutorado e do tempo dedicado à escrita deste trabalho.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente contribuíram para que este trabalho fosse possível.

LISTA DE FIGURAS

1 Figura I – Estrutura do HTLV.....	21
2 Figura II – Interação HTLV – 1 e célula hospedeira.....	23
3 Figura III – Classificação da população do estudo.....	39

LISTA DE TABELAS

1 Tabela I – Prevalência do HTLV-1	28
2 Tabela II – Morbidade e/ou mortalidade.....	31
3 Tabela III – Aspectos imunológicos.....	33
4 Tabela IV – Distribuição anual dos resultados da sorologia.....	40
5 Tabela V – Incidência de Tuberculose e risco relativo.....	41
6 Tabela VI – Características epidemiológicas.....	41
7 Tabela VII – Características e desfechos da TB.....	43
8 Tabela VIII – Completude das variáveis sociodemográficas.....	45
9 Tabela IX – Completude das variáveis clínicas.....	47
10 Tabela X – Completude das variáveis diagnósticas e de acompanhamento.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome (Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida)
ATLL	Leucemia/linfoma de células T do adulto
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CHTLV	Centro Integrado e Multidisciplinar de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
EBMSP	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ensaios imunoabsorventes ligados a enzimas)
FAPESB	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia
PROCAD	Programa Nacional de Cooperação Acadêmica
FIOCRUZ-BA	Fundação Oswaldo Cruz - Bahia
HAM/TSP	paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1
HIV	Human Immunodeficiency Vírus (Vírus da Imunodeficiência Humana)
HTLV	Vírus linfotrópico de células T humanas
HTLV-1	Vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1
HTLV-2	Vírus linfotrópico de células T humanas tipo 2
HTLV1/2	Vírus linfotrópico de células T humanas tipos 1 e 2
HTLV-1/TB	Coinfecção HTLV-1 e tuberculose
HTLV-1+/TB+	Com tuberculose e com infecção pelo HTLV-1
HTLV-1-/TB+	Com tuberculose e sem infecção pelo HTLV-1

LASP	Laboratório Avançado de Saúde Pública da Fiocruz
LCR	Líquido Cefalorraquidiano / líquido
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PIBIC	Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose
PPD	proteína purificada derivada de tuberculina
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose
TB/HIV	Coinfecção HIV e tuberculose
TST	Teste cutâneo da tuberculina

RESUMO

A associação HTLV-1/TB tem sido recentemente descrita, com estudos divergentes e aspectos que permanecem desconhecidos em países onde ambas as infecções são endêmicas.

Objetivos: rever e avaliar as evidências científicas dessa associação, avaliar as características clínicas e epidemiológicas e determinar a densidade de incidência de TB em pacientes coinfectados HTLV-1/TB e o risco relativo de TB para aqueles infectados pelo HTLV-1.

Métodos: estudo de coorte retrospectiva baseado nos registros de pacientes acompanhados em um centro de referência para HTLV (CHTLV) e na notificação de casos de TB no Sistema de Informação de Agravos de Notificação—Sinan entre 2002 e 2012. A densidade de incidência em indivíduos soropositivos ou negativos para HTLV-1 foi calculada como o número de novos casos de TB/1.000 pessoas-ano de seguimento. **Resultados:** De uma coorte de 6.495 pacientes, 1.711 estavam infectados pelo HTLV-1. Um total de 73 casos de TB ocorreu durante o período do estudo: 33 em infectados pelo HTLV-1 e 40 no grupo não infectado, com uma prevalência de 1,9 e 0,8%, respectivamente. A densidade de incidência (DI) para o grupo HTLV-1/TB foi 3,3 pessoas-ano/1.000 indivíduos e 1,1 pessoa-ano/1.000 indivíduos no grupo não exposto. O risco relativo de TB no grupo de pacientes infectados pelo HTLV-1 foi 2,6 (IC 95% 1,6 – 4,2). Comparado ao grupo não infectado, os indivíduos infectados pelo HTLV-1 tiveram maior idade ($p = 0,005$), menor nível educacional ($p=0,02$), e maior recorrência de TB ($p=0,09$). **Conclusões:** Pacientes infectados pelo HTLV-1 são mais susceptíveis à TB.

Palavras-chave: vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1), HTLV-1, tuberculose, incidência, risco relativo.

ABSTRACT

Background: The HTLV-1/TB association has been recently described, with divergent studies and aspects still unknown in countries where both infections are endemics. **Objectives:** review and assess the scientific evidences of this association, assess the clinical and epidemiological characteristics and determine the incidence density of TB in the HTLV-1/TB coinfection and the relative risk to those infected by HTLV-1. A associação HTLV-1/TB tem sido recentemente descrita, com estudos divergentes e aspectos que permanecem desconhecidos em países onde ambas as infecções são endêmicas. **Methods:** Retrospective cohort study based on cross-match of registries of patients followed on a referral center for HTLV (CHTLV) and on the notification TB cases from the Information System on Diseases of Compulsory Declaration (Sistema de Informação de Agravos de Notificação—Sinan) from 2002 to 2012. TB incidence density in both seropositive and seronegative HTLV-1 subjects was calculated as the number of new-TB-cases per 1,000 person-years of follow-up. **Results:** From a cohort of 6,495 patients, 1,711 were infected with HTLV-1. A total of 73 TB cases occurred during study period: 33 in the HTLV-1-infected and 40 in the uninfected group, with a prevalence of 1.9 and 0.8%, respectively. The incidence density (ID) for HTLV-1 / TB group was 3.3 person years per 1,000 individual and 1.1 person years per 1,000 individuals in the group with isolated TB. The relative risk of TB in the group of patients infected with HTLV-1 was 2.3 (CI 95% 1.5 - 3.7). Comparing to TB uninfected group, TB infected by HTLV-1 individuals had higher age ($p = 0.005$) lower educational levels ($p=0.02$), and higher recurrence of TB ($p=0.09$). **Conclusions:** Patients infected with HTLV-1 are more susceptible to TB. The epidemiological characteristics of HTLV/TB coinfecting subjects overlaps the epidemiological features of individuals infected only with HTLV-1, highlighting the neglected feature of both infections.

Keywords: human T-lymphotropic virus type 1, HTLV-1, tuberculosis, incidence, risk relative

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 OBJETIVOS.....	18
2.1 Geral.....	18
2.2 Específicos.....	18
3 JUSTIFICATIVA.....	19
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	20
4.1 HTLV-1.....	20
4.2 Vigilância Epidemiológica da Tuberculose (TB).....	24
4.3 Coinfecção Tuberculose/HTLV – 1.....	25
5 CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS	34
5.1 Área e população do estudo.....	34
5.2 Desenho do estudo e coleta de dados.....	34
5.3 Seleção da amostra.....	36
5.3.1 Critérios de inclusão.....	36
5.3.2 Critérios de exclusão.....	36
5.4 Análise e interpretação de dados.....	36
5.5 Procedimentos metodológicos para avaliação da qualidade dos dados do Sinan.....	37
5.6 Aspectos éticos.....	37
6 INSTITUIÇÕES COLABORADORAS E FINANCIAMENTO.....	38
7 RESULTADOS.....	39
7.1 Avaliação da qualidade dos dados epidemiológicos e clínicos.....	44
8 DISCUSSÃO.....	49
9 CONCLUSÕES.....	53
10 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	54
11 PERSPECTIVAS.....	55
REFERÊNCIAS.....	56
ANEXOS.....	66

1. INTRODUÇÃO

O vírus linfotrófico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) foi o primeiro retrovírus associado a patologias em humanos. Infecta em torno de 10 milhões de pessoas no mundo (Gessain & Cassar, 2012), sobretudo em países em desenvolvimento (Mueller, 1991). O Brasil, por sua grande população, pode ser um dos países de maior número absoluto de infectados (Gessain & Cassar, 2012). Salvador-Bahia é a cidade brasileira com a maior prevalência de HTLV-1: 1,35% em doadores de sangue (Galvão-Castro et al., 1997), 0,88% em gestantes (Bittencourt et al., 2001; Magalhães, 2007) e 1,74% na população geral (Dourado, Alcantara et al., 2003).

O HTLV-1 é reconhecido como o agente etiológico da leucemia/linfoma de células T do adulto - ATLL (Seiki et al., 1984), da paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP) (Gessain et al., 1985) e da uveíte associada ao HTLV (Mochizuki et al., 1992). Também tem sido descrita a associação deste vírus a outras doenças infecciosas e imunomediadas, incluindo a tuberculose (TB), em países endêmicos para as duas infecções, como no Brasil, Peru e Japão, cenários da maioria dos estudos abordando a associação HTLV-1/TB (Verdonck et al., 2007; Verdonck et al., 2008; Moreira, Ribeiro et al., 1993; Marinho et al., 2005; de Lourdes Bastos, 2009; Matsuzaki et al., 1993). Contrariamente aos resultados encontrados nos estudos do Japão, Peru e Brasil, os estudos realizados na África (Guinea-Bissau e Senegal) e nos Estados Unidos não encontraram associação entre HTLV-1 e TB (Kaplan et al., 1994; Norrgren et al., 2008; Murphy et al., 1997).

A literatura científica sobre a fisiopatologia desta coinfeção ainda é escassa. No Japão, em adultos não infectados pelo *M. tuberculosis*, a reação de hipersensibilidade tardia à proteína purificada derivada de tuberculina (PPD) foi menos frequente e com menor endureção em infectados pelo HTLV-1, principalmente em indivíduos com 60 anos ou mais (Tachibana et al., 1988). Também há evidência de redução da resposta *in vitro* a antígenos de memória, inclusive ao PPD, na infecção pelo HTLV-1 (Mascarenhas, 2006) e de aumento da morbimortalidade da tuberculose em indivíduos coinfectados HTLV-1/TB.

Apesar da divergência entre os estudos realizados até o momento, já foi demonstrada uma maior prevalência da infecção pelo HTLV-1 em pacientes com TB e é provável que as alterações imunes induzidas pelo HTLV-1 elevem a incidência de TB.

O objetivo deste trabalho foi determinar a incidência de tuberculose em uma coorte de indivíduos infectados com o HTLV-1 em Salvador, Brasil entre 2002 e 2012, assumindo a

hipótese de que a infecção pelo HTLV-1 eleva o risco de adquirir TB. Buscou-se determinar o risco relativo e a densidade de incidência de TB em uma coorte constituída por pacientes infectados pelo HTLV-1, pesquisa inversa às descritas anteriormente, as quais avaliaram a prevalência da infecção pelo HTLV-1 em pacientes com TB. Os resultados encontrados poderão contribuir para mudanças no protocolo de assistência a pessoas infectadas pelo HTLV-1, incluindo estratégias para o diagnóstico precoce de TB, como já ocorre na infecção pelo HIV, o que pode reduzir os desfechos desfavoráveis e melhorar o prognóstico para os pacientes coinfectados HTLV-1/TB.

2. OBJETIVOS

3.1 Geral

- Determinar a densidade de incidência de TB em indivíduos infectados pelo HTLV-1 e o risco relativo destes pacientes apresentarem TB.

3.2 Específicos

- Avaliar a qualidade dos dados epidemiológicos e clínicos incluídos neste trabalho, através da avaliação da completude das fichas de notificação e acompanhamento de TB do Sinan em capitais brasileiras com alta incidência da doença, incluindo Salvador-Bahia;

- Descrever as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes coinfectados HTLV-1/TB e compará-las com pacientes com tuberculose e não infectados pelo HTLV-1.

3. JUSTIFICATIVA

Este trabalho justifica-se pela alta prevalência da infecção pelo HTLV-1 e da TB em Salvador – Bahia e porque os estudos realizados até o momento mostraram maior prevalência de HTLV-1 em pacientes com TB, entretanto não se conhece a incidência da TB entre indivíduos infectados pelo HTLV-1.

4. REVISÃO DE LITERATURA

Foram consultadas retrospectivamente até o ano 1980 as bases de dados PubMed, MedLine, LILACS/Scielo e Cochrane Library em meio eletrônico, usando os descritores *Infecção pelo HTLV-1; Vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1; paraparesia espástica tropical; Tuberculose* e seus correspondentes em inglês e espanhol.

4.1 HTLV-1

O vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) pertence à família *Retroviridae*, gênero *Deltaretrovirus*. Sua estrutura é esférica e mede cerca de 110-140 nm de diâmetro. A estrutura externa é coberta por espículas e composta por um envelope formado por uma bicamada lipídica que possui duas subunidades protéicas, as glicoproteínas de superfície (gp46) e transmembranas (gp21). Apresenta um *core* central denso (80 a 100nm), o qual constitui o nucleocapsídeo e contém duas cópias idênticas do RNA viral associado ao complexo replicase e protease, envolvendo as proteínas p15, p24 e p19, proteínas da matriz, do capsídeo e do nucleocapsídeo, respectivamente. O complexo replicase é composto pelas enzimas transcriptase reversa, RNase e integrase. O genoma do HTLV-1 (**Figura I**) é constituído por quatro genes, gag, env e pol, codificadores de proteínas do vírus e apresenta uma região denominada de pX, codificadora das proteínas regulatórias não estruturais, Tax e Rex. Na forma proviral, o genoma viral é rodeado por duas seqüências terminais longas repetidas denominadas “*long terminal repeats*” (LTR), que controlam a integração e a expressão proviral. Esta região LTR tem sido utilizada para caracterização genotípica dos subtipos de HTLV (Kohtz, Altman et al., 1988).

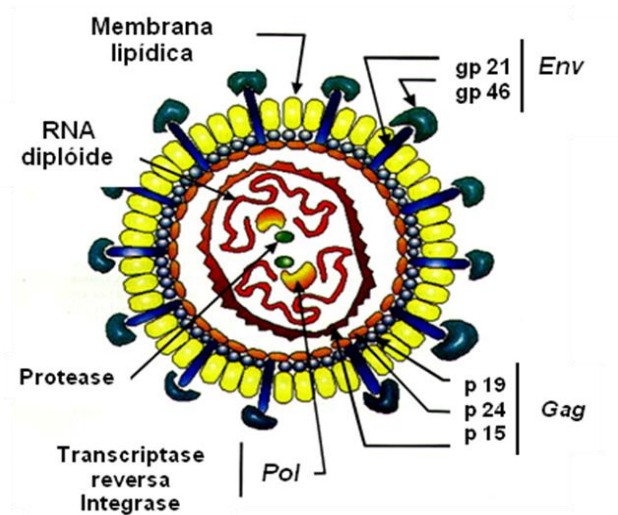


Figura I. Estrutura do HTLV (Fonte: Zaninovic, 1996)

Primeiro retrovírus associado a patologias em humanos, o HTLV-1 foi isolado no Caribe em 1980, a partir de células mononucleares de um paciente com linfoma cutâneo de células T (Poiesz, Ruscetti et al., 1980). No ano seguinte, um outro retrovírus, o HTLV-2 foi isolado de um paciente com tricoleucemia (Kalyanaraman, Sarngadharan et al., 1982) e mais recentemente, foram isolados o HTLV-3 (Calattini, Chevalier et al., 2005) e o HTLV-4 (Wolfe, Heneine et al., 2005), ainda não associados a patologias. A infecção pelo HTLV-1 é a mais prevalente e apresenta distribuição mundial, enquanto o HTLV-2 é mais frequente entre usuários de drogas injetáveis e na população indígena (Ferreira, Planelles et al., 1997).

O HTLV-1 infecta em torno de 10 milhões de pessoas no mundo (Gessain & Cassar, 2012), sobretudo em países em desenvolvimento (Mueller, 1991). A infecção é mais prevalente nas ilhas do Sudeste do Japão, onde cerca de 20% da população está infectada, na África Equatorial, América Central e América do Sul (Mueller, 1991).

O Brasil, em função da sua grande população, pode representar um dos países de maior número absoluto de infectados. A análise de sequências virais sul-africanas e brasileiras mostra que algumas delas encontram-se no mesmo agrupamento filogenético, sugerindo que o vírus tenha sido introduzido no Brasil por ocasião do tráfico de escravos (Alcantara, De Oliveira et al., 2006; Mota, 2006). O HTLV-1 foi identificado pela primeira vez no Brasil em 1986, entre imigrantes japoneses e seus descendentes, na cidade de Campo Grande no Mato Grosso do Sul (Kitagawa, Fujishita et al., 1986).

Estudo coordenado pelo Ministério da Saúde em 1993 envolveu cerca de cinco mil doadores de sangue em cinco capitais e encontrou uma prevalência variável de acordo com a

região geográfica: 0,1% em Manaus e Florianópolis, 0,33% em Recife e Rio de Janeiro e 1,35% em Salvador, cidade que apresentou a maior prevalência da infecção entre doadores de sangue no Brasil (Galvão-Castro, Loures et al., 1997). Posteriormente, estudo realizado em Salvador determinou uma prevalência de infecção pelo HTLV-1 de 1,76% para a população geral (1,2% entre os homens e 2% entre as mulheres), com maior frequência em indivíduos de menor escolaridade e menor renda familiar, atingindo 9,3% nas mulheres acima de 50 anos de idade (Dourado, Alcantara et al., 2003; Mota, 2006). A taxa de infecção em gestantes é de 0,9% (Bittencourt, Dourado et al., 2001; Magalhães, 2007).

Como ocorre com outros retrovírus, o HTLV-1 é capaz de persistir no indivíduo infectado, o que torna viável a sua transmissão pela via vertical, mais frequente em áreas endêmicas através do aleitamento materno e alcançando 20% das crianças amamentadas por mães soropositivas para o HTLV-1 (Saji, Tokugawa et al., 1989). A transmissão transplacentária é rara, e pode ser viabilizada por fatores como a ruptura prolongada de membranas durante o trabalho de parto, altos títulos de anticorpos para o HTLV-1 e baixa condição sócio-econômica da mãe (Wiktor, Pate et al., 1997). A transmissão horizontal pode ocorrer por transfusão sanguínea, compartilhamento de agulhas contaminadas entre usuários de drogas, acidentes pérfuro-cortantes e pela via sexual, esta última quatro vezes mais frequente do homem para a mulher (Kaplan, Litchfield et al., 1991). A transmissão por transplantes de órgãos também já foi descrita (Mateos et al., 2005).

A infecção das células alvo resulta da interação envolvendo a proteína viral de superfície (gp46), a superfície da membrana celular e receptores de superfície (**Figura II**). Após esta interação, a proteína transmembrana (gp21) promove a fusão do envelope viral com a membrana celular, o genoma viral é liberado no interior da célula e a fita simples de RNA viral é transcrita reversamente a um DNA de fita dupla, através da transcriptase reversa. Esta fita de DNA viral é transportada para o núcleo e inserida em locais inespecíficos no DNA celular, pela proteína viral integrase e é então chamado DNA proviral (Seiki, Eddy et al. 1984), capaz de infectar novas células.

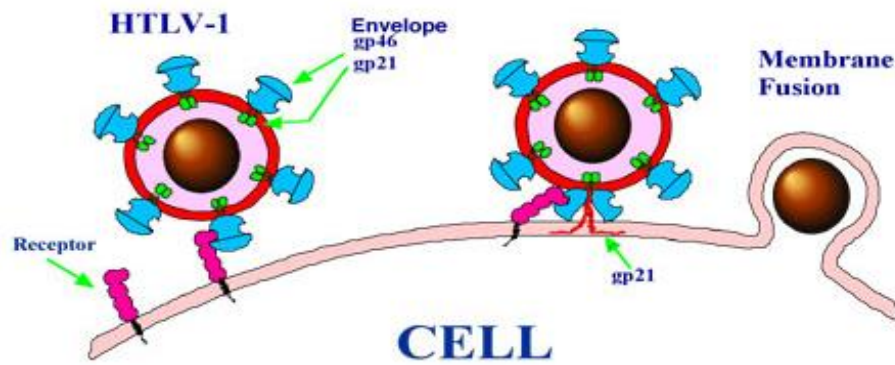


Figura II. Interação HTLV-1 e célula hospedeira.

A principal alteração imune da infecção pelo HTLV-1 é a proliferação espontânea dos linfócitos T (Popovic, Lange-Wantzin et al., 1983; Popovic, Flomenberg et al., 1984), definida como a capacidade de proliferação destes *in vitro*, na ausência de estímulos antigênicos (Kramer, Jacobson et al., 1989). Apesar do tropismo preferencial por linfócitos T CD4, o HTLV-1 também pode infectar linfócitos T CD8, macrófagos, células da glia e células dendríticas (Popovic, Lange-Wantzin et al., 1983; Macatonia, Cruickshank et al., 1992). As subpopulações de linfócitos T CD4 e T CD8 estão envolvidas, principalmente os linfócitos T CD4+CD45RO+, que são responsáveis pela resposta aos antígenos de memória como citomegalovírus, candidina, toxóide tetânico e tuberculina, entre outros. Indivíduos infectados pelo HTLV-1 apresentam, *in vitro*, uma menor resposta aos antígenos de memória, inclusive à proteína purificada do *M. Tuberculosis* - PPD (Mascarenhas, 2006).

O HTLV-1 é reconhecido como o agente etiológico da leucemia/linfoma de células T do adulto - ATLL (Seiki et al., 1984), da paraparesia espástica tropical/ mielopatia associada ao HTLV-1 – HAM/TSP (Gessain et al., 1985) e da uveíte associada ao HTLV (Mochizuki, Yamaguchi et al., 1992), entretanto, apenas 5 a 10% dos indivíduos infectados desenvolverão estas patologias (Uchiyama, Yodoi et al., 1977; Hollsberg and Hafler, 1993). Além disso, encontra-se associado com a patogênese de outras doenças, como artrites (Kitajima, Maruyama et al., 1989), polimiosite (Morgan, Rodgers-Johnson et al., 1989), pneumonia linfocítica intersticial (Setoguchi, Takahashi et al., 1991), dermatite infecciosa (Lagrenade, Hanchard et al., 1990) e outros processos imunomediados como a síndrome seca (Carneiro-Proietti, Ribas et al., 2002). Um número crescente de evidências tem sugerido que a infecção pelo HTLV-1 pode causar algum grau de imunossupressão (Goon et al., 2004), com uma maior frequência de estromboloidíase disseminada (Porto, Muniz et al., 2002) e sarna

norueguesa (Takeshita & Takeshita, 2000; Brites, Weyll et al., 2002; Blas, Bravo et al., 2005) nos indivíduos infectados. Um aumento no risco para infecção pelo HTLV-1 em pacientes com hanseníase foi descrito no Congo, Costa do Marfim, Japão e Zaire (Verdier, Denis et al., 1990; Kashala, Marlink et al., 1994). Também já foi demonstrada uma maior prevalência da infecção por HTLV-1 em pacientes com tuberculose em países endêmicos para as duas infecções, como no Brasil e Peru.

4.2 Vigilância Epidemiológica da Tuberculose (TB)

Até meados da década de 1980 a TB esteve sob controle nos países desenvolvidos, porém, com o surgimento da epidemia de HIV/Aids, houve um recrudescimento do número de casos de TB e na década de 1990 foi considerada epidemia na Ásia, África e América Latina, afetando um terço da população mundial (WHO, 1998). Em 1993 foi declarada uma emergência global pela Organização Mundial da Saúde (Dye, Scheele et al. 1999). Entre os anos 90 e 2012, a prevalência de TB obteve queda global de 37%, entretanto, o alvo de redução de 50% até o ano de 2015 estabelecido pela OMS está longe de ser atingido. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2012 ocorreram 8,6 milhões de casos novos de TB no mundo (mais de 95% em países do terceiro mundo), com 1,3 milhões de óbitos por esta causa (WHO, 2013).

A infecção pelo HIV aumenta em três vezes o risco de desfecho desfavorável da TB (Sanchez, Bartholomay et al. 2012), inclusive falha terapêutica, multirresistência (Campos, Suarez et al., 2003) e mortalidade, esta última podendo atingir até 55% (Oliveira et al., 2004).

No Brasil, as taxas de TB tem reduzido desde o fim da década de 1990, quando ocorriam 50 casos/100.000 habitantes (Xavier & Barreto, 2007), entretanto, ainda figura entre os 22 países com maior incidência de tuberculose. Em 2003, o coeficiente de incidência da TB no Brasil foi de 44,4/100.000 habitantes, passando a 35,4/100.000 habitantes em 2013 (71.123 casos novos de TB), representando uma redução de 20,4% (Brasil, 2014). A Bahia é o terceiro estado brasileiro em número absoluto de casos, com coeficiente de incidência de 32,1/100.000 habitantes em 2013 e sua capital Salvador com 62,3/100.000 habitantes (Brasil, 2014).

Por se tratar de doença transmissível de grande impacto na saúde pública, a vigilância da TB é muito importante para o alcance das metas de redução desta doença. A tuberculose,

em todas as suas formas clínicas, está incluída na lista de doenças de notificação compulsória do Brasil desde 1998 (Brasil, 2003). A notificação deve abranger todos os casos de TB e é feita pelas unidades assistenciais através da ficha individual de notificação do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Sinan), o qual coleta e processa os dados em todo o território nacional desde a década de 90 (Laguardia, Carvalho et al., 2004; Sinan, 2004). Além disso, a investigação e o acompanhamento dos casos são realizados através da ficha individual de investigação e do boletim de acompanhamento de tuberculose. O formulário de notificação negativa deve ser preenchido na ausência de suspeita da doença, objetivando o controle da subnotificação. A alimentação do banco de dados do Sinan pelos municípios é obrigatória, com suspensão de repasse de recursos econômicos caso o sistema não seja alimentado por dois meses consecutivos (Brasil, 2003). Informações de baixa qualidade limitam a análise de dados dos sistemas de informação em saúde e podem comprometer as ações do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT). Por este motivo, as áreas técnicas do Sinan acompanham o percentual de preenchimento dos campos das fichas de notificação (completude) e determinam os parâmetros para avaliação qualitativa da completude do banco de dados: categoria 1 quando há 0 a 25% de completude, categoria 2 (25,1% e 50%), categoria 3 (50,1% e 75%) e categoria 4 entre 75,1% e 100% de completude). A classificação anteriormente proposta pelo Sinan categorizava como excelente o preenchimento acima de 90% dos campos, regular entre 70 e 89% e ruim abaixo de 70% (Brasil, 2011).

A completude pode ser considerada um marcador de qualidade, possibilitando conhecer a dinâmica da doença, definir prioridades de intervenção e avaliar o impacto das ações desenvolvidas. Estudo de vigilância da TB evidenciou baixa qualidade de vigilância em um terço dos municípios brasileiros no período de 2001 a 2003 (Braga, 2007). Entre 2004 e 2007 o governo investiu em capacitações e mais recursos para o sistema de informação do PNCT (Santos, 2007), mas, apesar disso, Moreira e Maciel demonstraram que, paradoxalmente, municípios prioritários apresentam baixa completude das fichas de notificação (Moreira & Maciel, 2008).

4.3 Coinfecção Tuberculose/HTLV-1

A literatura tem evidenciado uma maior prevalência da infecção por HTLV-1 em pacientes com TB em países endêmicos para as duas infecções.

Foram selecionados 19 artigos após leitura dos resumos, os quais foram agrupados de acordo com os aspectos abordados, em: prevalência da infecção pelo HTLV-1 em pessoas com TB, morbimortalidade na coinfeção e aspectos imunológicos envolvidos na coinfeção HTLV-1/TB. Doze artigos investigaram prevalência, quatro morbimortalidade; em três ambas as abordagens estavam presentes e seis pesquisaram aspectos imunológicos. Todos os artigos se baseavam na pesquisa de HTLV-1 em pacientes com TB; não foram encontrados artigos que investigassem a incidência de TB em indivíduos infectados pelo HTLV-1.

Havia oito estudos de corte transversal, sete de coorte e quatro do tipo caso-controle. Quanto à origem dos artigos, a maioria era procedente da América do Sul: sete do Brasil e três do Peru. Havia ainda cinco do Japão, um dos Estados Unidos e três da África (dois da Guiné-Bissau e um do Senegal).

A prevalência da coinfeção HTLV-1/TB variou de 1,49% a 11,4%, sendo a menor em Goiânia, no Brasil (Kozłowski et al, 2014) e a mais alta no Peru, em familiares de pacientes com HTLV e que estavam coinfectados HTLV-1/TB (Verdonck et al, 2008). As maiores prevalências foram observadas no Brasil, Peru e Japão.

No Peru, entre 5,8 e 11,4% dos indivíduos com TB estavam infectados pelo HTLV-1 (Verdonck et al. 2007; Verdonck et al. 2008). No Brasil, um dos estudos pioneiros realizados na década de 1990 em Salvador, cidade com maior prevalência de HTLV-1 no país (1,76% na população geral) evidenciou que esta infecção estava presente em 11,1% dos pacientes com TB e em 1,8% dos controles (Moreira, Ribeiro et al., 1993). Recentemente, dois outros estudos também conduzidos em Salvador, confirmaram estes resultados. O primeiro (Marinho et al., 2005) avaliou 753 pacientes ambulatoriais de cinco distritos de saúde de Salvador sendo 375 com diagnóstico de TB pulmonar (casos) e 378 sem tuberculose (controles) e verificou uma prevalência de infecção pelo HTLV-1 de 4,3% em contraste com 1,3% nos controles, representando OR de 3.01 (95% CI, 1.06-8.58). O outro pesquisou a prevalência de HTLV-1 em 607 pacientes hospitalizados entre 2006 e 2007 em uma unidade de referência para doenças respiratórias e encontrou 360 com TB (casos) e 247 sem TB (controles), com 10,8% de infectados pelo HTLV-1 entre os casos e 4.5% entre os controles e sem associação HTLV-1/TB entre os participantes HIV positivos (de Lourdes Bastos, 2009).

Em área endêmica para HTLV no Japão, Matsuzaki et al, examinaram 2.847 homens que fizeram exame de saúde do trabalhador e encontraram 74 casos de TB em 2.569 HTLV-1 negativos e 17 casos em 278 indivíduos HTLV-1 positivos (OR 3.1 95% CI (1.1-3.3) $p < 0.05$).

Contrariamente aos estudos brasileiros, peruanos e japoneses, os estudos conduzidos na África (Senegal e Guiné-Bissau) não encontraram diferenças estatísticas que pudessem

evidenciar risco aumentado para a coinfeção HTLV-1/TB. Estudo realizado no Senegal, área de baixa prevalência de HTLV-1, envolveu pacientes com TB e encontrou coinfeção em 1.5% destes e 1.1% de soropositividade para o HTLV-1 entre os controles, não demonstrando associação entre esta infecção e o desenvolvimento de TB (Kaplan et al., 1994). Na Guiné-Bissau, país endêmico para o HTLV-1, o efeito imunossupressor do HTLV-1 isolado não foi suficiente para aumentar o risco de TB, entretanto, o HTLV-1 aumentou o risco desta infecção entre os infectados pelo HIV (Norrgrén et al, 2008).

Nos Estados Unidos há relato de associação HTLV-2/TB (4,6% de TB e 1,4% nos controles, $p < 0,01$), o que não foi observado em relação ao HTLV-1 (Murphy et al., 1997).

Os trabalhos relacionados à prevalência da coinfeção estão detalhados na **tabela I**.

Tabela I – Prevalência do HTLV-1 em pacientes com Tuberculose no mundo

Autor/ano	Região/ País de origem	Tipo do estudo	amostra	Resultados principais
Moreira et al, 1993	Salvador / Brasil	Caso-controle	337 pacientes com comorbidades, (90 com TB) e 327 controles (indivíduos saudáveis)	Grupo com comorbidades: 18,4% de HTLV-1+ Controles negativos: 1,8% de HTLV-1+ Grupo de TB: 11.1%
Matsuzaki et al, 1993	Areas endêmicas de HTLV-1 no Japão	Corte transversal	2,847 homens que fizeram exames de triagem de saúde do trabalhador	Grupo HTLV-1-: 2.88% com passado de TB (74/2569) Grupo HTLV-1+: 6.1% com passado de TB (17/278) (ajuste OR 3.1 95% CI (1.1-3.3))
Kaplan et al, 1994	Senegal	Caso-controle	197 casos (TB + em hospital), 181 controles (pacientes TB - em hospital)	Casos: 1.5% of HTLV-1 Controles: 1.1% of HTLV-1
Pedral-Sampaio et al, 1997	Salvador/Brasil	Corte transversal	378 pacientes hospitalizados para tratamento de TB	HTLV-1 +: 8.5% HTLV-1 / 2 +: 0.5% HIV-1 / HTLV-1: 2.4%
Murphy et al, 1997	Estados Unidos da America	Coorte	154 HTLV-1 + 387 HTLV-2 + 799 controles não infectados pelo HTLV	HTLV-1 + group: 3.2% de TB (ajuste OR: 3.3 (CI 99% 0.8-14.2)) Grupo HTLV-2+: 4.6% de TB (ajuste OR: 3.9 (CI 99% 1.3-11.6 p <0.01)) Grupo controle: 1.4%
Verdonck et al 2004	Peru	Corte transversal	193 pacientes hospitalizados por TB	7.3% infectados com HTLV-1
Marinho et al, 2005	Salvador/Brasil	Corte transversal	375 casos (TB +) 378 controles (TB -)	Case: 4.27% HTLV-1 Controles: 1.32% de HTLV-1 em controles (ajuste OR: 3.01 (95% CI, 1.06 -8.58))

Verdonck et al 2007	Peru	Corte transversal	311 pacientes ambulatoriais com TB	HTLV-1+: 5.8% HTLV-2+: 0%
Verdonck et al 2008	Peru	Corte transversal	1233 familiares de pacientes com HTLV-1: 394 HTLV-1 + e 839 HTLV-	Grupo HTLV-1+: 11.4% de TB Grupo HTLV-1-: 4.3% de TB (x^2 , P <0.001).
Norrgren et al 2008	Guiné-Bissau	Coorte	2127 população geral 280 com TB +	Grupo TB: 11.4% HTLV-1+ (32/280) População geral: 3.5% HTLV-1+ (OR = 1.61, 95% IC 0.95 - 2.70, P = 0.074). Grupo TB+/HIV+: 22% HTLV-1+ População geral/HIV+: 12,3% HTLV-1+ (OR = 2.41, 95% IC 1.26 - 4.61, p=0.008)
De Lourdes-Bastos et al, 2009	Salvador/Brasil	Caso-controle	Casos: 360 pacientes hospitalizados com história de TB+ Controles: 247 pacientes hospitalizados TB -	Casos: 10.8% HTLV-1+; Controles: 4.5% HTLV-1+ OR = 2.57 (95% IC, 1.22 - 5.33)
Kozłowski et al, 2013	Goiânia/Brasil	Corte transversal	402 pacientes ambulatoriais e hospitalizados por TB+	1.49% HTLV1/2+ Esta prevalência foi maior do que a observada em doadores de sangue no local (0.13%; 95% CI: 0.11-0.17; Kozłowski AG, observações não publicadas)

TB = Tuberculose; HTLV-1 = Vírus Linfotrófico de células T Humanas tipo 1; HIV 2 = Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 2; HTLV-1/2 = Vírus Linfotrófico de células T Humanas tipos 1 e 2; HIV = Vírus da Imunodeficiência Humana; (-) = Negativo; (+) = Positivo IC = intervalo de confiança

Além do aumento de infecção pelo HTLV-1 em indivíduos com TB, outros estudos encontraram forte associação entre a infecção por HTLV-1 e a mortalidade em pacientes hospitalizados por TB. Em Salvador a infecção ao HTLV-1 foi associada à mortalidade por TB em 25% dos casos, em contraste com 8% nos controles sem retrovírus (Pedral-Sampaio, Martins Netto et al., 1997). No Peru, também se encontrou associação significativa entre a morte por TB e a infecção pelo HTLV-1: em 2004 foi descrita por Verdonck et al. a associação entre morte durante hospitalização (ajustada OR 9.4; CI 2.2–40.6), meningite por TB (ajustada OR 3.8; CI 1.3–11.5) e *status* desconhecido para HIV (ajustada OR 0.2; CI 0.04–0.6) (Verdonck et al., 2004). Em 2007 foram observadas mais baciloscopias classificadas como 3+ em pacientes infectados pelo HTLV-1 (53%) quando comparados aos HTLV-1 negativos (21%) e um maior relato de morte na família por TB nos HTLV-1 positivos (31%) do que entre os negativos (8%), com OR 5.4, 95%CI 1.7–16.8 $p < 0.009$ (Verdonck et al., 2007). Ainda no Peru foi estudada a associação entre HTLV-1 e história de TB ativa entre familiares de pacientes infectados pelo HTLV-1 e foram identificadas a infecção pelo HTLV-1, a idade e a relação com o caso índice como fatores associados com a história da TB (Verdonck et al., 2008).

Estes trabalhos sugerem que não apenas a infecção pelo HIV, mas também a infecção pelo HTLV-1 pode agravar o curso clínico da tuberculose e aumentar a mortalidade.

Apesar desse aumento na mortalidade observado no Brasil e no Peru, o aumento na morbimortalidade na Guiné-Bissau se restringiu a pacientes que, além da associação HTLV-1/TB eram coinfectados pelo HIV (**tabela II**).

Tabela II – Morbidade e/ou mortalidade na coinfeção HTLV-1 e tuberculose

Autor/ano	Região / país	Tipo do estudo	Amostra	Resultados principais
Pedral-Sampaio et al, 1997	Salvador/Brasil	Corte transversal	378 pacientes hospitalizados para tratamento de TB	Mortalidade: Retrovirus (-): 25/319 (8%); HTLV-1(+): 8/32 (25%); HIV-1(+): 6/18 (33%); HIV-1(+)/ HTLV-1(+): 5/9 (56%).
Verdonck et al 2004	Peru	Corte transversal	193 pacientes hospitalizados por TB	Mortalidade: HTLV-1(+): ajuste OR 9.4 (95% IC 2.2 – 40.6)
Verdonck et al 2007	Peru	Corte transversal	311 pacientes ambulatoriais com TB	Não houve maior morbidade no grupo HTLV-1(+); mais baciloscopias (3+): 53% em HTLV-1(+) e 21% em HTLV-1(-) (p=0.006)
Norrgrén et al, 2010	Guiné-Bissau	Coorte	280 pacientes hospitalizados com TB pulmonar	Mortalidade: HIV(-): 18.6/100 pessoas-ano; HIV-2(+)/ HTLV-1(-): 39.5/100 pessoas-ano; HIV-2(+)/HTLV-1(+): 113.6/100 pessoas-ano; (RR 4.7, 95% IC 1.5–14.4;p <0.01).

TB = Tuberculose; HTLV-1 = Vírus Linfotrófico de células T Humanas tipo 1; HIV 2 = Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 2; (-) = Negativo; (+) = Positivo IC = intervalo de confiança

Em relação aos aspectos imunológicos envolvidos na coinfeção HTLV-1/TB, alguns estudos tem demonstrado alterações *in vivo* e *in vitro*. No sul do Japão, área endêmica para HTLV-1, Tachibana et al. mediram a hipersensibilidade tardia para a proteína purificada derivada de tuberculina (PPD) em adultos saudáveis sem história prévia de infecção pelo *M. tuberculosis*, observando que participantes infectados pelo HTLV-1 apresentaram menor frequência de enduração (15%) após exposição ao PPD, em comparação com não infectados (46%). Além disso, o tamanho do eritema nos pacientes com HTLV-1 foi de cerca de 70% em relação aos controles. Essas alterações foram mais intensas entre os indivíduos com 60 anos ou mais e os autores concluíram que indivíduos infectados pelo HTLV-1 tem algum grau de imunossupressão subclínica que aumenta com a idade, levantando a possibilidade de que indivíduos infectados pelo HTLV-1, particularmente depois dos 60 anos, possuem uma disfunção imunológica que aumenta a predisposição para a tuberculose (Tachibana et al., 1988).

Em Salvador foi descrita a diminuição da resposta *in vitro* aos antígenos de memória, inclusive ao PPD em indivíduos infectados pelo HTLV-1 (Mascarenhas, 2006).

Mais recentemente, também em Salvador, foi observada menor produção de TNF- α em indivíduos coinfectados HTLV-1/TB. Neste mesmo estudo, a positividade do teste tuberculínico na coinfeção foi elevada e similar à observada em controles não infectados pelo HTLV-1 e com tuberculose (de Lourdes Bastos, 2012).

Os estudos sobre alterações imunológicas na coinfeção HTLV-1/TB estão detalhados **na tabela III**.

Tabela III – Aspectos imunológicos envolvidos na coinfeção de HTLV-1 e Tuberculose

Referência	Região / país	Tipo do estudo	Amostra	Tipo de avaliação imune	Achados imunológicos
Tachibana et al., 1988	Miyazaki / Japão	Caso-controle	39 HTLV-1 + e 87 controles não infectados	Teste cutâneo de tuberculose (PPD)	Redução da resposta ao PPD em HTLV-1+, principalmente entre > 60 anos
Welles et al., 1994	Miyazaki / Japão	Corte transversal	150 HTLV-1+ (25 com <i>flower cells</i> e 125 com linfócitos normais) 378 soronegativos	Teste cutâneo de tuberculose (PPD)	HTLV-1+: risco relativo de 2.6 para baixa resposta ao PPD (HTLV-1 com <i>flower cells</i> RR 3.4)
Hisada et al., 1999	Miyazaki / Japão	Caso-controle	60 HTLV-1+ e 68 controles não infectados expostos ao <i>M. tuberculosis</i> ou vacinados com BCG	Teste cutâneo de tuberculose (PPD)	Baixa resposta ao PPD em HTLV-1+, não relacionada com o gênero. Entre controles, menor reatividade em homens.
Suzuki et al., 1999	Miyazaki / Japão	Corte transversal	59 indivíduos vacinados com BCG (30 HTLV-1+, 29HTLV-1-)	resposta <i>in vitro</i> ao PPD	Ausência da restauração da resposta ao PPD <i>in vitro</i> na presença de IL-12 e IL-4 em HTLV + com PPD-, comparado ao grupo HTLV- PPD-
Mascarenhas et al., 2006	Salvador/ Brasil	Caso-controle	58 indivíduos HTLV-1+ assintomáticos e 10 controles não infectados	resposta <i>in vitro</i> ao PPD em sujeitos com e sem linfoproliferação espontânea	Redução da resposta ao PPD em HTLV +, comparado aos controles
De Lourdes Bastos et al., 2012	Salvador/ Brasil	Caso-controle	13 HTLV-1+/TB+ e 25 controles HTLV-1-/TB+	resposta <i>in vitro</i> ao PPD	Produção semelhante de IFN- γ e baixa de TNF- α em HTLV-1+/TB+, comparado ao HTLV-1-/TB +

5. CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Área e População do estudo

O estudo foi realizado no Centro Integrado e Multidisciplinar de HTLV (CHTLV) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), em Salvador – Bahia, ambulatório público que presta assistência a indivíduos infectados pelo HTLV e seus familiares desde 2002.

A população foi constituída por todos os indivíduos que realizaram sorologia para HTLV-1/2 [ELISA (Cambridge Biotech Corp. Worcester, MA) e Western Blot (HTLV blot 2.4, Genelab, Singapore)] no CHTLV entre janeiro de 2002 e abril de 2012. Esta população era composta principalmente por doadores de sangue, gestantes, pacientes com sintomas neurológicos e seus familiares encaminhados da rede pública, bancos de sangue, maternidades ou referidos por outros médicos.

5.2 Desenho do estudo e coleta de dados

Estudo de coorte retrospectiva, para avaliar a incidência de tuberculose (TB) em indivíduos que realizaram sorologia para HTLV no Centro de HTLV (CHTLV) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador-BA.

Os dados foram coletados entre abril de 2010 e dezembro de 2013. Realizou-se uma busca nos registros do laboratório de análises clínicas do CHTLV a fim de identificar os indivíduos que realizaram ELISA e Western Blot para HTLV no período de 2002 a 2010. Foram excluídos os resultados indeterminados e os demais indivíduos identificados foram divididos em dois grupos de acordo com o *status* sorológico para HTLV: positivo ou negativo.

Foram utilizados os bancos de dados do CHTLV, do Sinan e do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) para identificar notificações e mortes por TB entre os pacientes que fizeram sorologias para HTLV no CHTLV entre 01 de janeiro de 2002 e 30 de dezembro de 2012. Estes dados, originalmente organizados em planilhas de Excel, foram

tratados, com exclusão dos nomes duplicados. Para obter maior confiabilidade, foram excluídos dos nomes e sobrenomes a acentuação e as preposições (“de”, “da”, “das”, “dos”) e identificadas possíveis diversidades de grafias para um mesmo nome ou sobrenome (escritos com i ou e, í ou y, o ou u, s ou z, v ou w, consoantes dobradas, como ll, nn, ss, dentre outras situações), sendo todos checados por data de nascimento, nome da genitora e município de procedência, o que também foi utilizado para identificação dos homônimos. Após tratamento dos bancos originais de dados, as planilhas foram convertidas em tabelas DBF (ferramenta para administrar bancos de dados) contendo dados de identificação: nome completo e data de nascimento e foram gerenciadas pelo software Microsoft Visual Foxpro 6.0. Foi utilizada estratégia de “*linkage*” (relacionamento de registros) visando identificar por nome completo e data de nascimento todos os pacientes que realizaram sorologias no CHTLV entre as notificações de TB e nos registros do SIM correspondentes ao período do estudo. Para realizar esta busca utilizou-se SQL (*Structured Query Language*), uma linguagem padrão para banco de dados relacional.

Uma vez identificados os pacientes coincidentes entre os bancos do CHTLV e do Sinan, as fichas de notificação foram consultadas para coletar informações epidemiológicas e clínicas destes. Dados adicionais, referentes às características clínicas da coinfeção, história de TB em contactantes familiares, quimioprofilaxia para TB, *status* sorológico para o HIV, renda mensal, número de parceiros sexuais, etilismo, tabagismo e comorbidades foram pesquisados nos prontuários dos pacientes matriculados no CHTLV. Foi considerada coorte exposta os pacientes infectados pelo HTLV-1 e com tuberculose (HTLV-1+/TB+) e não exposta os pacientes com tuberculose, porém negativos para o HTLV-1 (HTLV-1-/TB+). As variáveis consideradas de interesse para o estudo foram: idade à época de notificação de TB, gênero, raça/cor, estado civil, escolaridade, renda mensal, procedência (capital ou interior do estado), institucionalização, etilismo, tabagismo, comorbidades (diabetes, HIV/Aids), tipo de entrada, exame radiológico do tórax, PPD, forma da tuberculose, cultura do escarro, histopatologia, baciloscopia de entrada, baciloscopias de acompanhamento do tratamento (2º e 6º mês) e situação de encerramento do caso de TB.

Para pesquisa da infecção pelo HIV nos expostos e não expostos, foram consultadas as fichas de notificação de TB e os prontuários dos pacientes matriculados no CHTLV. Na ausência desta informação nestas fontes, foram localizadas as amostras de soro no laboratório do CHTLV e realizada testagem anônima não vinculada, procedimento previsto no projeto apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

5.3 Seleção da amostra

Por se tratar de estudo sem precedentes, portanto com incidência desconhecida, optou-se por amostra de conveniência, estudando todos os pacientes da coorte pré-existente.

5.3.1 Critérios de inclusão

- Todos os indivíduos matriculados no CHTLV da EBMSM com infecção confirmada por HTLV-1;
- Todos os indivíduos submetidos a sorologia para HTLV no CHTLV no período de 2002 a 2010 com resultado negativo.

5.3.2 Critério de exclusão

- Todos os indivíduos submetidos a sorologia para HTLV no CHTLV entre 2002 e 2010 com resultado indeterminado ou positivo para HTLV-2.

5.4 Análise e interpretação dos dados

- Hipótese nula: a infecção pelo HTLV-1 não modifica o risco de adquirir TB.
- Hipótese alternativa: na infecção pelo HTLV-1 há um risco elevado de adquirir TB.

Para fins de análise, foram considerados expostos os pacientes com resultados sorológicos positivos para HTLV-1 e não expostos aqueles que tiveram sorologias negativas para este retrovírus. Aqueles com sorologia indeterminada ou positiva para o HTLV-2 foram excluídos.

A variável independente foi sorologia positiva para HTLV-1 e o desfecho de interesse foi tuberculose, definida como notificação de caso no Sinan.

A partir das datas de realização da sorologia para HTLV (entrada na coorte) e da notificação de TB (apresentação do desfecho), foram calculadas as frequências e a densidade de incidência (pessoa-tempo) para ambos os grupos: casos e controles, utilizando casos novos

de TB/1.000 pessoas-ano de seguimento e o risco relativo de aquisição de TB para infectados pelo HTLV-1.

Para análise utilizou-se para significância estatística $p < 0,05$. Os dados coletados foram expressos em medidas de tendência central (média, proporções), de dispersão (desvio padrão) e de posição (escala interquartil). Foi utilizado o teste t de Student para testar as diferenças entre as médias e o teste X^2 para as proporções.

5.5 Procedimentos metodológicos para avaliação da qualidade dos dados do Sinan

Foi selecionada uma capital de cada região brasileira, além de Salvador, para avaliar a completude dos dados da notificação de TB, utilizando-se como critério de eleição a alta incidência regional de TB, informação disponível no Sinan. Para avaliar a qualidade dos dados clínicos e epidemiológicos, foi examinada, em janeiro de 2012, a completude das fichas de notificação e acompanhamento da TB nos relatórios de tabulação do Sinan, com geração automática de tabelas. Foram coletados dados referentes ao período de janeiro de 2001 a março de 2011, período para o qual os relatórios do Sinan já se encontravam finalizados. As variáveis estudadas foram categorizadas em três grupos: i) sociodemográficas (gênero, faixa etária e institucionalização), ii) clínicas (tipo de entrada, forma, se extrapulmonar 1 (apenas uma forma extrapulmonar) ou extrapulmonar 2 (formas extrapulmonares associadas) e aids); iii) diagnósticas, incluindo acompanhamento e encerramento dos casos (baciloscopias 1 e 2, baciloscopias do 2º e do 6º mês, cultura de escarro, HIV e situação de encerramento).

5.6 Aspectos éticos

A coleta em banco de dados do laboratório e prontuários foi autorizada pela coordenação do CHTLV e os bancos de dados do Sinan e do SIM foram disponibilizados pela Secretaria da Saúde do Estado da Bahia (Sesab). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências (parecer nº 029/2010).

6 INSTITUIÇÕES COLABORADORAS E FINANCIAMENTO

Este estudo está inserido em um programa de “Colaboração entre Programas de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) e Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) para desenvolvimento da Pós-graduação e pesquisa em infecções por HTLV-1 e Tuberculose” e está vinculado à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES/MEC) / Programa Nacional de Cooperação Acadêmica (PROCAD).

Os custos desta pesquisa foram inteiramente cobertos pelo PROCAD/CAPES.

As bolsas de iniciação científica foram viabilizadas pela Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB) e pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) – Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) – BA – Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz.

7 RESULTADOS

O estudo identificou 6.620 testes sorológicos para HTLV realizados no CHTLV entre 2002 e 2010, sendo 4.784 negativos (72,26%), 1.735 positivos (26,20%) e 98 indeterminados (1,48%). Foram excluídos 125 pacientes: 98 com resultado indeterminado, 3 sem data de realização da sorologia e 24 positivos para o HTLV-2, conforme critérios para amostragem. A amostra final foi constituída por 6.495 indivíduos, sendo 1.711 com sorologia positiva (1.703 positivos para HTLV-1 e 8 positivos para HTLV-1/HTLV-2 - população exposta) e 4.784 com sorologia negativa (população não exposta).

Entre as sorologias positivas para HTLV a prevalência do HTLV-1 correspondeu a 98,61% (1.711/1735), a do HTLV-2 foi 1,38% (24/1735), e 0,46% das sorologias tiveram resultado positivo para ambos.

Através da busca nos registros do Sinan entre 2002 e 2012 foram localizadas as notificações de 73 casos de TB sendo 33 no grupo de expostos (casos) e 40 no grupo de não expostos (controles), conforme dados contidos na **figura III**. Não houve caso de TB nos grupos HTLV-2+ e HTLV-1+/HTLV-2+.

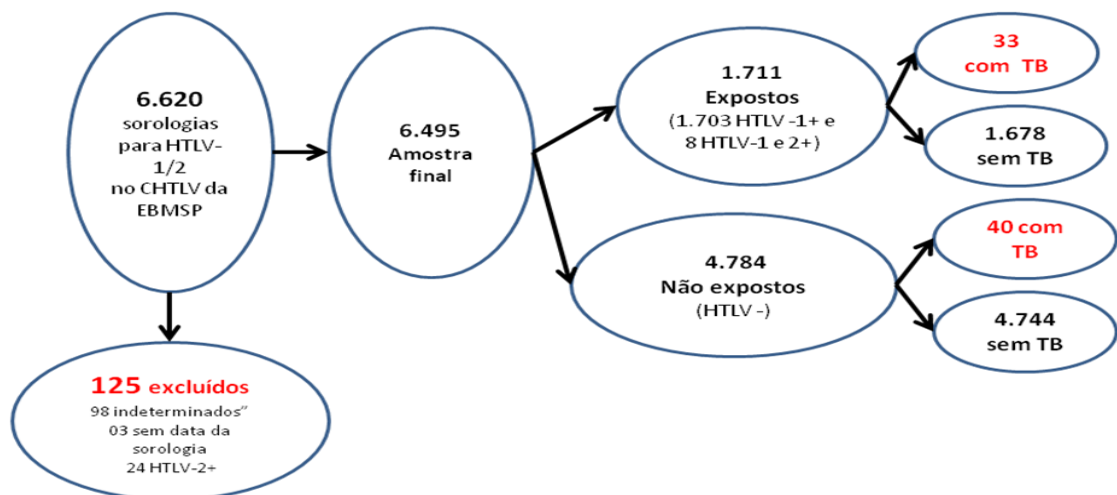


Figura III. Classificação da população do estudo, de acordo com os resultados dos testes para HTLV e notificação de TB.

Os resultados das sorologias foram distribuídos por ano, para calcular a densidade de incidência, excluindo-se aqueles “indeterminados”, e estão apresentados na **tabela IV**.

Tabela IV - Distribuição anual dos resultados das sorologias para HTLV realizadas no CHTLV no período de 2002 a 2010 (já excluídos os resultados indeterminados).

Ano	Número de Sorologias Realizadas	HTLV- HTLV- HTLV-1 e			Negativos
		1 +	2 +	HTLV-2 +	
2002	1461	127	4	3	1326
2003	1170	190	0	0	973
2004	698	241	4	0	447
2005	356	193	1	1	161
2006	1033	185	4	1	835
2007	734	142	2	0	589
2008	261	141	4	0	112
2009	281	142	3	2	131
2010	247	140	2	1	101
2011	225	81	0	0	90
2012	151	121	0	0	19
Ano desconhecido	3	0	0	0	3
Total	6620	1703	24	8	4787

HTLV-1+ = infectado pelo vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1; HTLV-1- = não infectado pelo vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1.

A densidade de incidência para o grupo HTLV-1+/TB+ foi 3,3 pessoas-ano/1.000 e para os não expostos 1,1 pessoa-ano /1.000 indivíduos. O risco relativo geral de TB para o grupo coinfectado HTLV-1/TB foi 2,6 (IC 95% 1,6-4,2). Com a estratificação da amostra por idade, foi encontrado um maior risco de TB para indivíduos com idade entre 31 e 50 anos (3,4 IC 95% 1,6-7,2). No grupo dos não expostos, para esta mesma faixa etária, foi de 1/1.000 indivíduos, conforme informações contidas na **tabela V**.

Tabela V. Incidência de Tuberculose e risco relativo estratificado por idade.

Idade	Grupo infectado pelo HTLV-1 (população exposta)			Grupo infectado pelo HTLV-1 (população não exposta)			RR	CI 95%
	casos de TB	Pessoa- ano	DI /1000	casos de TB	Pessoa- ano	DI /1000		
0 a 30 anos	4	2.254	1.8	19	19.845	1.1	1.9	0,6- 5,5
31 a 50 anos	15	4.477	3.4	12	12.058	1.0	3.4	1,6- 7,2
> 50 anos	14	3.263	4.3	9	4.737	1.9	2.3	1,0- 5,2
Todos	33	9.994	3.3	40	36.640	1.1	2.6	1,6- 4,2

Idade ao diagnóstico. HTLV-1 = vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1; TB = tuberculose; DI= densidade de incidência; RR- risco relativo, ajustado usando o teste Mantel-Hansel IC:ervalo de confiança.

O gênero feminino foi mais frequente para ambos os grupos, e a escolaridade foi mais baixa para os expostos, em comparação com os não expostos (**tabela VI**).

Tabela VI - Características epidemiológicas dos 73 pacientes com diagnóstico de TB de acordo com o *status* sorológico para o HTLV-1

Características	HTLV-1+		HTLV-1-		valor de p*
	n=33	%	n=40	%	
Idade (anos) Média ± SD	49.7 ±16.4		38.6 ±15.9		0.005
Feminino	22	66.7	23	57.5	0.43
Nível de educação					0.009
Primeiro grau incompleto	17	54.8	2	21.7	
Primeiro grau completo	10	32.3	7	30.4	
Segundo grau	4	12.9	11	47.8	

Idade ao diagnóstico de TB. HTLV-1+ = infectado pelo vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1; HTLV-1- = não infectado pelo vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 TB= tuberculose;*Pearson Chi square, P<0.05.

Em relação às características clínicas de TB (**tabela VII**), a frequência de exame radiológico do tórax com alterações sugestivas de TB foi similar em ambos os grupos. O percentual de pacientes com recorrência de TB e/ou reentrada para tratamento após falha foi mais alto nos pacientes infectados pelo HTLV-1 (21.2%) comparado aos não infectados (12.5%), contudo esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,09$). As apresentações clínicas da TB (pulmonar/extrapulmonar) foram similares para ambos os grupos. Não houve diferença significativa nos desfechos dos casos de TB (cura, falha terapêutica e mortalidade) entre os expostos e os não expostos, embora dois indivíduos infectados pelo HTLV-1 tenham morrido devido à TB. O PPD foi realizado por 21.2% dos indivíduos expostos e 30% dos não expostos. A proporção de resultado forte reator foi de 75.1% (4 de 7) nos expostos e 83% (10 de 12) nos não expostos. A sorologia para HIV foi positiva para 6.0% dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 *versus* 12.5% dos indivíduos não infectados pelo HTLV-1 ($p=0.45$).

Tabela VII- Características e desfechos da TB em pacientes infectados pelo HTLV-1 comparados aos controles

Variáveis associadas à TB	HTLV-1+		HTLV-1-		valor de p [#]
	(n=33)		(n=40)		
	N	%	n	%	
Status à admissão					0.09
Caso novo	19	57.6	32	80	
Readmissão	7	21.2	5	12.5	
Exame radiológico do tórax					0.55
Suspeito*	28	84.9	30	75	
Normal	2	6.0	5	12.5	
Outros	3	9.1	5	12.5	
Formas clínicas de TB					0.71
Pulmonar	28	84.8	31	77.5	
Extra-pulmonar	5	15.2	7	17.5	
Ambas	-	-	2	5	
Desfechos de TB					0.54
Cura /mudança de diagnóstico	22	66.7	29	72.5	
Abandono / morte / transferência	2	6.1	4	10	
Outros	9	27.3	7	17.5	
PPD					ND
Não reator	2	6.1	1	2.5	
>5 and<10mm	1	3	1	2.5	
>10mm	4	12.1	10	25	
Não realizado	26	78.8	28	70	
Sorologia para HIV					0.45
Positiva	2	6.0	5	12.5	
Negativa	29	89	34	85	
Não realizada	2	6.0	1	2.5	

HTLV-1 = vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1; TB= tuberculose; PPD = proteína purificada derivada de tuberculina; HIV = vírus da imunodeficiência humana; *opacidade heterogênea do parênquima pulmonar, cavitação, nódulos, consolidação; #Pearson X²; P<0.05; ND = não determinado.

Outras variáveis foram pesquisadas nos indivíduos com TB, independente do status sorológico para HTLV, como renda mensal, tabagismo, etilismo, diabetes e número de parceiros sexuais, porém havia baixa completude nas fichas, inviabilizando análise estatística.

Nos prontuários dos indivíduos coinfectados HTLV-1/TB não havia informações sobre TB prévia à notificação, quimioprofilaxia para TB, esquema terapêutico prescrito e contactantes familiares com TB.

A taxa de mortalidade por TB foi de 6% (2/33) entre os indivíduos expostos (HTLV positivos) e não houve registro de morte por TB nos não expostos (grupo HTLV negativo).

7.1 Avaliação da qualidade dos dados epidemiológicos e clínicos

Durante o período do estudo foram notificados 35.629 casos de tuberculose em Salvador, 86.930 no Rio de Janeiro, 4.406 em Cuiabá, 24.954 em Porto Alegre e 18.637 em Belém, correspondendo a soma destas notificações a 17,62% de todas as notificações do Brasil no período (968.091 notificações). Dentre as variáveis sociodemográficas, o preenchimento dos campos correspondentes a sexo e faixa etária variou de 99,94% a 100% (completude 4) nas capitais estudadas, enquanto para o quesito institucionalizado a completude variou de 36,61% em Belém (completude 2) a 52,75% em Porto Alegre (completude 3), de acordo com os dados apresentados na **tabela VIII**.

Tabela VIII - Completude das variáveis sociodemográficas nas fichas de notificação de tuberculose em Salvador, Rio de Janeiro, Cuiabá, Porto Alegre e Belém, no período de 2001 a 2011.

Variável	Município									
	Salvador		Rio de Janeiro		Cuiabá		Porto Alegre		Belém	
	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%
	Preenchido		Preenchido		Preenchido		Preenchido		Preenchido	
Faixa Etária	35618	99.97	86918	99.99	4406	100	24945	99.96	18627	99.94
Sexo	35611	99.95	86900	99.96	4405	99.98	24954	100	18637	99.99
Institucionalizado	13201	37.05	33994	39.10	2130	48.34	13164	52.75	6824	36.61
Total de	35629		86930		4406		24954		18637	
Notificações										

Fonte: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde/Sistema de Informação de Agravos de Notificação; dados adaptados pelos autores.

Em relação às variáveis clínicas, os campos correspondentes à forma da tuberculose foram preenchidos entre 99,21% e 99,99% e tipo de entrada 88,05% a 99,92% nas capitais avaliadas, alcançando completude 4. No quesito aids, o percentual de preenchimento variou de 25,75% em Salvador (completude 2) a 64,87% em Porto Alegre (completude 3). O campo “se extrapulmonar 1” entre 13,59% em Cuiabá (completude 1) e 28,51% em Porto Alegre (completude 2) e “extrapulmonar 2” obteve completude 1 em todas as capitais, variando de 0,93% em Salvador a 3,47% em Porto Alegre (**Tabela IX**).

Tabela IX - Completude das variáveis clínicas nas fichas de notificação de tuberculose em Salvador, Rio de Janeiro, Cuiabá, Porto Alegre e Belém, no período de 2001 a 2011.

Variável	Município									
	Salvador		Rio de Janeiro		Cuiabá		Porto Alegre		Belém	
	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%
	preenchido		preenchido		preenchido		preenchido		Preenchido	
Tipo de Entrada	31370	88.05	85933	98.85	4392	99.68	24936	99.92	18485	99.18
Forma	35517	99.68	86929	99.99	4402	99.91	24947	99.97	18490	99.21
AIDS	9174	25.75	24543	28.23	1752	39.76	16188	64.87	4955	26.6
Extrapulmonar 1	5246	14.72	15812	18.19	599	13.59	7114	28.51	3414	18.32
Extrapulmonar 2	331	0.93	1186	1.36	43	0.97	867	3.47	301	1.61
Total de Notificações	35629		86930		4406		24954		18637	

Fonte: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde/Sistema de Informação de Agravos de Notificação; dados adaptados pelos autores.

No grupo das variáveis diagnósticas e de acompanhamento e encerramento dos casos, conforme demonstrado na **tabela X**, a completude da 1ª baciloscopia do escarro ficou entre 71,1% no Rio de Janeiro e 83,77% em Belém; para a 2ª baciloscopia do escarro entre 19,66% em Salvador e 34,93% em Cuiabá. A completude da baciloscopia do 2º mês variou de 3,86% no Rio de Janeiro a 50,68% em Cuiabá e para a baciloscopia do 6º mês entre 2,33% no Rio de Janeiro e 38,47% em Cuiabá. No quesito HIV o preenchimento variou de 16,02% em Salvador a 75,48% em Porto Alegre e para a situação de encerramento ficou entre 59,04% no Rio de Janeiro e 93,88% em Porto Alegre.

Tabela X - Completude das variáveis diagnósticas e de acompanhamento nas fichas de notificação de tuberculose em Salvador, Rio de Janeiro, Cuiabá, Porto Alegre e Belém, no período de 2001 a 2011.

Variável	Município									
	Salvador		Rio de Janeiro		Cuiabá		Porto Alegre		Belém	
	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%
	Preenchido		Preenchido	Preenchido		Preenchido	Preenchido		Preenchido	
1ª. baciloscopia do escarro	29006	81.41	61812	71.10	3523	79.96	19366	77.60	15613	83.77
2ª. baciloscopia do escarro	7006	19.66	20698	23.80	1539	34.93	6361	25.49	6056	32.49
Baciloscopia do 2º mês	8951	25.12	3364	3.86	2233	50.68	7542	30.22	5603	30.06
Baciloscopia do 6º mês	7151	20.07	2031	2.33	1695	38.47	4879	19.55	4150	22.27
Cultura escarro	2885	8.10	6906	7.94	383	8.69	3421	13.71	1129	6.05
HIV	5709	16.02	26526	30.51	1932	43.85	18836	75.48	5076	27.23
Situação de encerramento	27860	78.19	51329	59.04	3775	85.68	23427	93.88	16681	89.50
Total de Notificações	35629		86930		4406		24954		18637	

Fonte: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde/Sistema de Informação de Agravos de Notificação; dados adaptados pelos autores.

8 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo de coorte retrospectiva para avaliar o risco de desenvolvimento de TB em indivíduos infectados pelo HTLV-1 em um país com alta carga das duas doenças.

Os resultados encontrados demonstram que indivíduos infectados pelo HTLV-1 tem duas vezes mais risco de desenvolvimento de TB do que controles não infectados, durante um período de dez anos de seguimento. Estes achados são particularmente relevantes porque até o momento todos os estudos direcionados à associação HTLV-1/TB tem sido conduzidos em populações com diagnóstico estabelecido de TB. Há resultados contraditórios: enquanto estudos encontraram um aumento de prevalência da coinfeção HTLV-1 e *M. tuberculosis* outros não encontraram esta associação.

A incidência de TB encontrada para o grupo infectado pelo HTLV-1 foi 3,3/1.000. Maior risco de TB foi encontrado em indivíduos com idade entre 31 e 50 anos. A densidade de incidência no grupo não exposto (indivíduos com TB, não infectados pelo HTLV-1) alcançou 1,1/1.000, a qual pode representar uma incidência maior do que a população geral. Entretanto, o grupo de indivíduos não infectados pelo HTLV-1 foi constituído principalmente por doadores de sangue, mulheres grávidas e pacientes com sintomas neurológicos, para os quais foi recomendada uma testagem sorológica para HTLV-1. Além disso, os pacientes foram procedentes principalmente de Salvador, no nordeste do Brasil, área de altos níveis de TB, com uma incidência anual de 62,3/100.000 habitantes para a população geral, comparado com uma incidência nacional de 35,4/100.000 habitantes (Brasil, 2014).

As principais diferenças encontradas no presente estudo entre a população exposta e a não exposta são referentes às características sociodemográficas. O perfil epidemiológico dos pacientes com a coinfeção HTLV-1/TB encontrado neste estudo, com uma média de idade de 50 anos ao diagnóstico de TB, baixa escolaridade e predomínio em mulheres, é consistente com as características epidemiológicas da infecção pelo HTLV-1, evidenciadas por estudo de base populacional conduzido em Salvador, o qual demonstrou prevalência de infecção pelo HTLV-1 de 1,76%, sendo 1,2% entre homens e 2% entre mulheres, com maior prevalência em indivíduos com baixa escolaridade, baixa renda e idade avançada, alcançando 6,3% em homens e 9,3% em mulheres acima dos 50 anos (Dourado, 2003). Baixa renda tem sido associada ao aumento de susceptibilidade à TB no Brasil.

A carga de TB varia de acordo com a região geográfica do Brasil. A Bahia é o terceiro estado em número absoluto de casos, e Salvador é a segunda capital do Nordeste entre as maiores incidências da doença. É possível que a baixa renda e baixa escolaridade dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 favoreça um aumento da frequência de TB.

Avaliando os aspectos clínicos da tuberculose nos grupos de pacientes, as formas clínicas (pulmonar ou extrapulmonar) e o número de exames radiológicos do tórax mostrando anormalidades sugestivas de TB foram similares entre os grupos. Um maior número de indivíduos no grupo infectado pelo HTLV-1 teve recorrência de TB ou retornou para tratamento, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Por outro lado, alterações imunológicas induzidas pelo HTLV-1 podem também preceder o aumento de susceptibilidade à TB. Resultado forte reator para o PPD foi mais frequentemente observado entre indivíduos com sorologia negativa para HTLV-1 (25%) comparado com 12,1% dos pacientes HTLV-1+/TB+, indicando uma baixa resposta aos antígenos do *Mycobacterium tuberculosis* em indivíduos infectados pelo HTLV-1. Resultados semelhantes foram descritos em uma coorte de pacientes infectados pelo HTLV-1 no Japão e em indivíduos assintomáticos infectados pelo HTLV-1 em Salvador. Entretanto, neste estudo, o PPD foi realizado em apenas um terço dos sujeitos em ambos os grupos.

Em relação ao HIV, o percentual de indivíduos infectados por esse vírus no grupo HTLV-1/TB foi 6%, e o do grupo não exposto foi 12%, similar às taxas gerais de HIV em pacientes com TB (<http://www.vigilanciaemsaude.ba.gov.br/sites/default/files/Boletim-Tuberculose-2014.pdf>).

Adicionalmente, importantes informações sobre o escarro (no momento do diagnóstico e após iniciar o tratamento) e a cultura do *M. tuberculosis* não puderam ser obtidas devido a espaços em branco no preenchimento das fichas do Sinan, as quais podem refletir lacunas também na assistência. A baixa completude dessas fichas certamente atrapalha o conhecimento do real impacto da coinfeção entre HTLV-1 e *M. tuberculosis* (Santos et al., 2013).

Em resumo, o risco de desenvolvimento de TB é maior em pessoas vivendo com HTLV-1 do que entre aqueles sem esta infecção. A maior susceptibilidade é para mulheres, acima dos 50 anos, com baixa escolaridade. A associação entre as duas doenças está fortemente associada a grande vulnerabilidade social, reforçando o caráter de doenças negligenciadas para ambas as infecções. Entretanto, a razão para o aumento da

susceptibilidade de indivíduos infectados pelo HTLV-1 à TB permanece desconhecida, uma vez que a resposta protetora contra o *M. tuberculosis* depende da ação dos macrófagos ativadas pelo INF- γ e o vírus induz proliferação de linfócitos T, ativação de células T CD4⁺ especializadas na resposta tipo 1 a qual produz INF- γ e TNF (Santos, 2004; Coutinho, 2014). Estudos para avaliar a resposta imune em um grande número de pessoas com a coinfeção HTLV-1/*M. tuberculosis* devem ser conduzidos para responder a esta questão.

O estudo sobre a completude do Sinan alcançou um expressivo número de notificações (17.62% de todas as notificações de TB no período, no Brasil) e encontrou dados que demonstram uma baixa qualidade na vigilância da TB nas capitais avaliadas, concordando com estudo de Braga (2007), o qual concluiu que cerca de um terço dos municípios brasileiros apresenta condições semelhantes.

Os melhores índices de completude foram referentes às variáveis sociodemográficas sexo e faixa etária, sendo excelentes em todas as capitais. Referente às variáveis clínicas, de grande importância para o prognóstico e o acompanhamento dos casos, o campo referente à forma teve completude excelente em todas as capitais e o tipo de entrada foi regular em Salvador, enquanto foi classificado como excelente nas demais capitais. Em relação à 1ª baciloscopia, o preenchimento foi regular em todas as capitais avaliadas.

Tiveram avaliação ruim em todas as capitais, os seguintes campos: institucionalizado, aids, se extrapulmonar 1, se extrapulmonar 2, 2ª baciloscopia do escarro, baciloscopia do 2º e do 6º mês e cultura de escarro, variáveis de grande importância no acompanhamento da doença. A maior deficiência no preenchimento das variáveis foi observada para o campo extrapulmonar 2 (completude próximo a zero em Salvador e máxima em Porto Alegre, onde foi inferior a 4%).

As variáveis de controle de tratamento e cura (baciloscopia do 2º e do 6º mês) não foram adequadamente informadas, o que pode dificultar as ações de acompanhamento e a comprovação de cura bacteriológica daqueles que tiveram baciloscopia diagnóstica positiva.

A situação de encerramento é o principal campo para avaliação do programa de TB. Neste estudo, a completude deste dado foi ruim para Rio de Janeiro e Belém, regular para Salvador e Cuiabá e excelente apenas para Porto Alegre.

É relevante mencionar que a TB esteve sob controle até meados da década de 80, quando, coincidindo com a epidemia de HIV/aids, ressurgiu com um aumento de 12% no número de casos em países desenvolvidos, sendo instituída na rotina a investigação da

presença da comorbidade TB-Aids. Apesar disso, a pesquisa encontrou completude ruim no preenchimento do quesito aids em todas as capitais avaliadas e no quesito HIV, apenas uma capital (Porto Alegre) está classificada como regular, encontrando-se todas as outras no padrão ruim. Esta baixa qualidade da informação pode comprometer as ações de tratamento e controle dos casos de coinfeção, os quais requerem atenção especial, devido à maior morbimortalidade.

Ainda citando estudo de Braga (2007), também no presente trabalho os locais com mais casos da doença (Rio de Janeiro e Salvador) apresentam ações de controle insuficientes, traduzidas pela baixa qualidade na completude das notificações e acompanhamento dos casos de TB.

Uma possível explicação para a baixa completude dos campos de informações pode ser a percepção distorcida de qualidade de assistência apresentada por muitos profissionais da equipe de saúde, os quais veem este preenchimento apenas como serviço burocrático. Esta é uma visão equivocada, uma vez que são estas informações os principais norteadores no planejamento das ações de controle da doença. Outra explicação para a baixa completude pode estar relacionada a uma inadequada assistência aos pacientes com TB, associada à coleta insuficiente de dados, com omissão de informações importantes como história pregressa e TB, contato com TB no domicílio e realização de exames.

Assim, é recomendável que os municípios capacitem seus recursos humanos a coletar e organizar melhor os dados e os sensibilizem a compreender a importância de melhorar o gerenciamento e o monitoramento dos sistemas de informação para alcançar a meta de controle da TB.

9 CONCLUSÕES

- Há um aumento estatisticamente significativo no risco de TB entre pacientes infectados pelo HTLV-1; este risco é maior ainda nos pacientes com mais de 40 anos
- Não ocorreu caso de TB entre os pacientes HTLV-2 +
- A completude das fichas de notificação de TB nas cinco capitais avaliadas foi inferior à recomendada pelo Ministério da Saúde.

10 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Algumas limitações podem ser enumeradas: trata-se de um estudo retrospectivo baseado em fonte de dados com informações escassas (fichas de notificação e acompanhamento de tuberculose do Sinan e prontuários dos pacientes matriculados no CHTLV); além disso, as características da população do estudo não permitem generalização dos resultados, por haver similaridade entre as populações mais acometidas pelo HTLV-1 e pela TB (vulnerabilidade socioeconômica). Uma outra fragilidade deste estudo é o fato de que a metodologia usada, associada à dinâmica da tuberculose no Brasil, não permite afirmar que estes pacientes não desenvolveram TB em momentos anteriores ou posteriores ao período do estudo. Adicionalmente, não foi possível determinar se em algum momento houve migração dos indivíduos da coorte não exposta para o grupo dos expostos.

11 PERSPECTIVAS

- Avaliar períodos anteriores a 2002 e posteriores a 2012 envolvendo a mesma população deste estudo para identificar casos de TB ocorridos nestes pacientes fora do período delimitado para este estudo;
- Estudar os aspectos imunológicos ligados à coinfeção.

REFERÊNCIAS

ALCANTARA, L. C., T. DE OLIVEIRA, et al. Tracing the origin of Brazilian HTLV-1 as determined by analysis of host and viral genes. **Rev. Aids** 20 (5): 780-2, 2006.

ALMEIDA MA, ALENCAR GP. Informações em Saúde: Necessidade de Introdução de Mecanismos de Gerenciamento dos Sistemas. **Informe Epidemiológico do SUS – IESUS**, vol 9, n°. 4, outubro/dezembro, 2000.

ASOU, N., T. KUMAGAI, et al. HTLV-I seroprevalence in patients with malignancy. **Cancer** 58(4): 903-7, 1986.

AZRAN, I., Y. SCHAVINSKY-KHRAPUNSKY, et al. Role of Tax protein in human T-cell leukemia virus type-I leukemogenicity. **Retrovirology** 1(1): 20, 2004.

BAHIA- DIVEP (Diretoria de Vigilância Epidemiológica da Bahia). **Boletim Epidemiológico** da Tuberculose – Bahia, 2011. Disponível em: http://www.suvisa.ba.gov.br/sites/default/files/Boletim%20TB%20dez2011_0_0.pdf Acesso em 24 de maio de 2012.

BASTOS ML, SANTOS SB, SOUZA A, FINKMOORE B, BISPO O, BARRETO T, et al. Influence of HTLV-1 on the clinical, microbiologic and immunologic presentation of tuberculosis. **BMC Infect Dis**, 12:199, 2012.

BITTENCOURT AL, DOURADO I, FILHO PB, SANTOS M, VALADAO E, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection among pregnant women in northeastern Brazil. **J Acquir Immune Defic Syndr** 26: 490-494, 2001.

BLAS, M., F. BRAVO, et al. Norwegian scabies in Peru: the impact of human T cell lymphotropic virus type I infection. **Am J Trop Med Hyg** 72(6): 855-7, 2005.

BRAGA JU. Vigilância epidemiológica e o sistema de informação da tuberculose no Brasil, 2001-2003. **Rev Saúde Pública**, v.41, Supl. 1,77-88, 2007.

BRASIL. DATASUS (Departamento de Informática do SUS). Datasus [homepage na internet]. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?idb2010/d0202.def> Acesso em 24 Jan de 2012

BRASIL. DATASUS (Departamento de Informática do SUS). Datasus [homepage na internet]. Brasília: Ministério da Saúde. Informações de Saúde. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>) Acesso em 15 de Setembro de 2013.

BRASIL. DATASUS (Departamento de Informática do SUS). Datasus [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. Taxa de Incidência de Tuberculose. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2011/d0202.def> Acesso em 31 de janeiro de 2012

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTAL DA SAÚDE. Datasus (Departamento de Informática do SUS). Datasus [homepage na internet]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/se/datasus/area.cfm?id_area=802 Acesso em 31 de janeiro de 2012

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Gabinete do Ministro. **Portaria GM/MS Nº 2325 de 08 de dezembro de 2003**. Define a relação de doenças de notificação compulsória para todo território nacional. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2003/GM/GM-2325.htm> Acesso em 24 Jan de 2012.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portal da Saúde notícias. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=1165 Acesso em 24 Jan de 2012.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Volume 44 Nº 02 – 2014. Disponível em: <http://www.vigilanciaensaude.ba.gov.br/sites/default/files/Boletim-Tuberculose-2014.pdf> Acesso em 04 de outubro de 2014.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

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.

BRASIL. PORTAL DA SAÚDE [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. **Nota técnica nº 15 CGPNCT/DEVEP/SVS/MS. Informa sobre os Municípios prioritários para tuberculose no Brasil**. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tecnica_prioritarios.pdf

BRASIL. PORTAL DA SAÚDE [homepage na Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. Notícias. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=1165

BRASIL. PORTAL DA SAÚDE [homepage na Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. **O que é o Sinan**. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/index.php?name=Tnet> Acesso em 24 Jan de 2012.

BRASIL. **Portaria GM/MS nº 2325 de 08 de dezembro de 2003.** Define a relação de doenças de notificação compulsória para todo território nacional. Diário Oficial da União. Brasília, nº 240, p. 81, 10 de dezembro de 2003. Seção 1.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Relatórios - Manual de operação.** Sinan. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. Disponível em <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/index.php?name=completitude#>. Acesso em 24 Jan de 2012.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação.** Sinan: Relatórios gerenciais. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. Disponível em <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/index.php?name=completitude#>. Acesso em 24 Jan de 2012.

BRITES C, WEYLL M, PEDROSO C, BADARO R. Severe and Norwegian scabies are strongly associated with retroviral (HIV-1/HTLV-1) infection in Bahia, Brazil. **Rev. Aids** 16:1292-3, 2002.

CALATTINI S, CHEVALIER SA, DUPREZ R, BASSOT S, FROMENT A, MAHIEUX R, et al. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. **Retrovirology** 2(1): 30, 2005.

CAMPOS PE, SUAREZ PG, SANCHEZ J, ZAVALA D, AREVALO J, TICONA E, NOLAN CM, HOOTON TM, HOLMES KK. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in HIV-Infected Persons, Peru. **Emerg Infect Dis.** 2003 December; 9(12): 1571–1578, 2003.

CARNEIRO-PROIETTI AB, RIBAS JG, CATALAN-SOARES BC, MARTINS ML, BRITO-MELO GE, MARTINS-FILHO OA, et al. Infection and disease caused by the human T cell lymphotropic viruses type I and II in Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop** 35(5): 499-508, 2002.

CARVALHO EM, BACELLAR O, PORTO AF, BRAGA S, GALVAO-CASTRO B, NEVA F, POPOVIC M, FLOMENBERG N, VOLKMAN DJ, MANN D, FAUCI AS, DUPONT B, et al. Alteration of T-cell functions by infection with HTLV-I or HTLV-II. **Science** Oct 26; 226(4673): 459-62, 1984.

CARVALHO EM, BACELLAR O, PORTO AF, BRAGA S, GALVÃO-CASTRO B, NEVA F. Cytokine profile and immunomodulation in asymptomatic human T-lymphotropic virus type 1-infected blood donors. **J Acquir Immune Defic Syndr** 27(1): 1-6, 2001.

CASKEY MF, MORGAN DJ, PORTO AF, GIOZZA SP, MUNIZ AL, et al. Clinical manifestations associated with HTLV type I infection: a cross-sectional study. **AIDS Res Hum Retroviruses** 23: 365-371, 2007.

CASSEB J, CATERINO-DE-ARAÚJO A, HONG MA, SALOMÃO S, GALLO D, HENDRY RM, DUARTE AJS. Prevalence of HTLV-I and HTLV-II infections among HIV-

1-infected asymptomatic individuals in São Paulo, Brazil. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo** 39(4): 213-215, 1997.

COUTINHO R, JR., GRASSI MF, KORNGOLD AB, OLAVARRIA VN, GALVAO-CASTRO B, et al. Human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) proviral load induces activation of T-lymphocytes in asymptomatic carriers. **BMC Infect Dis** 14: 453, 2014.

DE LOURDES BM, OSTERBAUER B, MESQUITA DL, CARRERA CA, ALBUQUERQUE MJ, SILVA L, et al. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in hospitalized patients with tuberculosis. **Int J Tuberc Lung Dis** 13(12):1519–1523, 2009.

DE THÉ G, BOMFORD R. An HTLV-I vaccine: why, how, for whom?. **AIDS Res. Hum. Retrovir.** 9, 381–386, 1993.

DOURADO I, ALCANTARA LC, BARRETO ML, DA GLORIA TM, GALVAO-CASTRO B. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. **J Acquir Immune Defic Syndr** 34(5): 527-31, 2003.

FERREIRA OC, PLANELLES V JR, ROSENBLATT JD. Human T-cell leukemia viruses: epidemiology, biology, and pathogenesis. **Blood Rev** 11(2): 91-104, 1997.

GALVAO-CASTRO B, LOURES L, RODRIQUES LG, SERENO A, FERREIRA JUNIOR OC, FRANCO LG, et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. **Transfusion** 37(2): 242-3, 1997.

GESSAIN A, BARIN F, VERNANT JC, GOUT O, MAURS L, CALENDER A, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. **Lancet** 2(8452): 407-10, 1985.

GESSAIN A, CASSAR O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. **Front Microbiol**, 3:388, 2012.

GOON PK, IGAKURA T, HANON E, MOSLEY AJ, BARFIELD A, BARNARD AL, et al. Human T Cell Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I)-Specific CD4⁺ T Cells: Immunodominance Hierarchy and Preferential Infection with HTLV-I. **The Journal Immunology**, 172:1735-1743, 2004.

HOLLSBERG P, HAFLER DA. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection. **N Engl J Med** 328(16): 1173-82, 1993.

HISADA M, STUVER SO, OKAYAMA A, MUELLER NE. Gender difference in skin reactivity to purified protein derivative among carriers of HTLV-I in Japan. **J Acquir Immune Defic Syndr**, Nov 1;22(3):302-7, 1999.

JACOBSON S, SHIDA H, et al. Circulating CD8+ cytotoxic T lymphocytes specific for HTLV-I pX in patients with HTLV-I associated neurological disease. **Nature** 348(6298): 245-8, 1999.

KALYANARAMAN VS, SARNGADHARAN MG, ROBERT-GUROFF M, MIYOSHI I, GOLDE D, GALLO RC. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. **Science** 218(4572): 571-3, 1982.

KANNAGI M, HARADA S, et al. Predominant recognition of human T cell leukemia virus type I (HTLV-I) pX gene products by human CD8+ cytotoxic T cells directed against HTLV-I-infected cells. **Int Immunol** 3(8): 761-7, 1991.

KAPLAN JE, CAMARA T, HANNE A, GREEN D, KHABBAZ R, LEGUENNO B. Low prevalence of human T lymphotropic virus type I among patients with tuberculosis in Senegal. **J Acquir Immune Defic Syndr**. Apr;7(4):418-20, 1994.

KASHALA O, MARLINK R, ILUNGA M, DIESE M, GORMUS B, XU K, MUKEBA P, KASONGO K, ESSEX M. Infection with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and human T cell lymphotropic viruses among leprosy patients and contacts: correlation between HIV-1 cross-reactivity and antibodies to lipoarabinomannan. **J Infect Dis** 169(2): 296-304, 1994.

KITAGAWA T, FUJISHITA M, TAGUCHI H, MIYOSHI I, TADOKORO H. Antibodies to HTLV-I in Japanese immigrants in Brazil. **Jama** 256(17): 2342, 1986.

KITAJIMA I, MARUYAMA I, MARUYAMA Y, IJICHI S, EIRAKU N, MIMURA Y, et al. Polyarthritis in human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy. **Arthritis Rheum** 32(10): 1342-4, 1989.

KOHTZ DS1, ALTMAN A, KOHTZ JD, PUSZKIN S. Immunological and structural homology between human T-cell leukemia virus type I envelope glycoprotein and a region of human interleukin-2 implicated in binding the beta receptor. **J Virol** 62(2): 659-62, 1988.

KOZLOWSKI AG, CARNEIRO MA, DE MATOS MA, TELES SA, ARAUJO JA, OTSUKI K, et al. Prevalence and genetic characterisation of HTLV-1 and 2 dual infections in patients with pulmonary tuberculosis in Central-West Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz** Feb;109(1):118-21, 2014.

KRÄMER A, JACOBSON S, REUBEN JF, MURPHY EL, WIKTOR SZ, CRANSTON B, FIGUEROA JP, HANCHARD B, MCFARLIN D, BLATTNER WA. Spontaneous lymphocyte proliferation in symptom-free HTLV-I positive Jamaicans. *Lancet* 2(8668): 923-4, 1989.

LAGRENADE L, HANCHARD B, FLETCHER V, CRANSTON B, BLATTNER W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. **Lancet** 336(8727): 1345-7, 1989.

LAGUARDIA J, DOMINGUES CMA, CARVALHO C, LAUERMAN CR, MACÁRIO E. Sistema de Informação de Agravos de desafios no desenvolvimento em saúde Notificação (Sinan): de um sistema de informação. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 13, n.3, 135 – 147, 2004.

MACATONIA SE, CRUICKSHANK JK, RUDGE P, KNIGHT SC. Dendritic cells from patients with tropical spastic paraparesis are infected with HTLV-1 and stimulate autologous lymphocyte proliferation. **AIDS Res Hum Retroviruses** 8(9): 1699-706, 1992.

MAGALHÃES, T. S. Prevalência da infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) tipo-1 em gestantes de uma cidade do Recôncavo Baiano. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** [online]. vol.29, n.3, pp. 166-166, 2007.

MANNS A, HISADA M, LA GRENADE L. Human T-lymphotropic virus type I infection. **Lancet** 353(9168): 1951-8, 1999.

MARINHO J, GALVAO-CASTRO B, RODRIGUES LC, BARRETO ML. Increased risk of tuberculosis with human T-lymphotropic virus-1 infection: a case-control study. **J Acquir Immune Defic Syndr** 40(5): 625-8, 2005.

MARSH, B. J. Infectious complications of human T cell leukemia/lymphoma virus type I infection. **Clin Infect Dis** 23(1): 138-45, 1996.

MASCARENHAS RE, BRODSKYN C, BARBOSA G, CLARENCIO J, ANDRADE-FILHO AS, FIGUEIROA F, et al. Peripheral blood mononuclear cells from individuals infected with human T-cell lymphotropic virus type 1 have a reduced capacity to respond to recall antigens. **Clin Vaccine Immunol** 13(5): 547-52, 2006.

MATEOS AV, ECHEVARRÍA AA, BAZACO JM, ARIN IA, EGURROLA JAZ, PEÑA CP. Infección por HTLV Post-trasplante Renal. **Arch Esp Urol**. 58:1064-8, 2005.

MATSUZAKI T, OTOSE H, HASHIMOTO K, SHIBATA Y, ARIMURA K, OSAME M. Diseases among men living in human T-lymphotropic virus type I endemic areas in Japan. **Intern Med** Aug; 32(8):623-8, 1993.

MENNA-BARRETO M, MACHADO DC. Tuberculous meningoencephalomyelitis and coinfection with HTLV-I + HTLV-II: case report. **Arq Neuropsiquiatr**. Mar;64(1):125-7. Epub 2006 Apr 5.

MOCHIZUKI M, YAMAGUCHI K, TAKATSUKI K, WATANABE T, MORI S, TAJIMA K. HTLV-I and uveitis. **Lancet** 339(8801): 1110, 1992.

MOREIRA CMM, MACIEL ELN. Completude dos dados do Programa de Controle da Tuberculose no Sistema de Informação de Agravos de Notificação no Estado do Espírito Santo, Brasil: uma análise do período de 2001 a 2005. **J Bras Pneumol.**, n.34, v.4, 225-229, 2008.

- MOREIRA EDJR, RIBEIRO TT, SWANSON P, SAMPAIO FC, MELO A, BRITES C, et al. Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus type I/II in northeastern Brazil. **J Acquir Immune Defic Syndr** 6(8): 959-63, 1993.
- MORGAN OS, RODGERS-JOHNSON P, MORA C, CHAR G. HTLV-1 and polymyositis in Jamaica. **Lancet** 2(8673): 1184-7, 1989.
- MOTA ACDA. **Estudo de caso-controle dos determinantes da infecção pelo HTLV-I/II em doadores de sangue no estado da Bahia**. Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana. Tese.Doutorado (2006) Salvador, EBMS: 100, 2006. 81f.
- MOTA FF, VIEIRA-DA-SILVA LM, PAIM, JS, COSTA MCN. Distribuição espacial da mortalidade por tuberculose em Salvador, Bahia, Brasil, **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 19(4):915-922, jul-ago, 2003.
- MUELLER, N. The epidemiology of HTLV-I infection. **Cancer Causes Control** 2(1): 37-52, 1991.
- MURPHY EL, FRIDEY J, SMITH JW, ENGSTROM J, SACHER RA, MILLER K, et al. HTLV-associated myelopathy in a cohort of HTLV-I and HTLV-II-infected blood donors. The REDS investigators. **Neurology** 1997 Feb; 48(2):315-20, 1997.
- NAKADA K, KOHAKURA M, KOMODA H, HINUMA Y. High incidence of HTLV antibody in carriers of *Strongyloides stercoralis*. **Lancet** 1(8377): 633, 1984.
- NAKAMURA T, NISHIURA Y, ICHINOSE K, SHIRABE S, TSUJINO A, GOTO H, et al. Spontaneous proliferation of and cytokine production by T cells adherent to human endothelial cells in patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy. **Intern Med** 1996 Mar;35(3):195-9, 1996.
- NORRGREN HR, BAMBA S, LARSEN O, DA SILVA Z, AABY P, KOIVULA T, ANDERSSON S. Increased Prevalence of HTLV-1 in Patients With Pulmonary Tuberculosis Coinfected With HIV, but Not in HIV-Negative Patients With Tuberculosis. **J Acquir Immune Defic Syndr**, 2008.
- NORRGREN H, BAMBA S, DA SILVA ZJ, KOIVULA T, ANDERSSON S. Higher mortality in HIV-2/HTLV-1 co-infected patients with pulmonary tuberculosis in Guinea-Bissau, West Africa, compared to HIV-2-positive HTLV-1-negative patients. **Int J Infect Dis** Sep;14 Suppl 3:e142-e147, 2010.
- OLIVEIRA HB, MARÍN-LEÓN L, CARDOSO JC. Perfil de mortalidade de pacientes com tuberculose relacionada à comorbidade tuberculose-aids. **Rev Saude Publica**. 38(4):503-10, 2004.
- PARKER CE, DAENKE S, NIGHTINGALE S, BANGHAM CR. Activated, HTLV-1-specific cytotoxic T-lymphocytes are found in healthy seropositives as well as in patients with tropical spastic paraparesis. **Virology** 188(2): 628-36, 1992.

PEDRAL-SAMPAIO DB, MARTINS NETTO E, PEDROSA C, BRITES C, DUARTE M, HARRINGTON W JR. Co-Infection of Tuberculosis and HIV/HTLV Retroviruses: Frequency and Prognosis Among Patients Admitted in a Brazilian Hospital. **Braz J Infect Dis** 1(1): 31-35, 1997.

POIESZ BJ, RUSCETTI FW, GAZDAR AF, BUNN PA, MINNA JD, GALLO RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **Proc Natl Acad Sci U S A** 77(12): 7415-9, 1980.

PORTO MA, MUNIZ A, OLIVEIRA JJ, CARVALHO EM. Clinical and immunological consequences of the association between HTLV-1 and strongyloidiasis. **Rev Soc Bras Med Trop**, Nov;35(6):641-9, 2002.

POPOVIC M, LANGE-WANTZIN G, SARIN PS, MANN D, GALLO RC. Transformation of human umbilical cord blood T cells by human T-cell leukemia/lymphoma virus. **Proc Natl Acad Sci USA** 80(17): 5402-6, 1983.

POPOVIC M, FLOMENBERG N, et al. Alteration of T-cell functions by infection with HTLV-I or HTLV-II. **Science** 226(4673): 459-62, 1984.

PORTO MA, MUNIZ A, et al. Clinical and immunological consequences of the association between HTLV-1 and strongyloidiasis. **Rev Soc Bras Med Trop** 35(6): 641-9, 2002.

RICHARDSON JH, EDWARDS AJ, et al. In vivo cellular tropism of human T-cell leukemia virus type 1. **J Virol** 64(11): 5682-7, 1990.

ROBINSON, RD, LINDO JF, et al. Immunoepidemiologic studies of *Strongyloides stercoralis* and human T lymphotropic virus type I infections in Jamaica. **J Infect Dis** 169(3): 692-6, 1994.

SAJI F, TOKUGAWAY, KAMIURA S, SAMEJIMAY, OHASHI K, AZUMA C, TANIZAWA O. Vertical transmission of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I): detection of proviral DNA in HTLV-I carrier grávida. **J Clin Immunol** 9(5): 409-14, 1989.

SANCHEZ M, BARTHOLOMAY P, ARAKAKI-SANCHEZ D, ENARSON D, BISSELL K, BARREIRA D, et al. Outcomes of TB treatment by HIV status in national recording systems in Brazil, 2003-2008. **PLoS One**, 7(3):e33129, 2012.

SANTOS J. Brazilian response to tuberculosis control [Artigo em Português]. **Rev Saude Publica**. 41 Suppl 1:89-94, 2007.

SANTOS NP, LÍRIO M, PASSOS LAR, DIAS JP, KRITSKI AL, GALVÃO-CASTRO B et al. Completude das fichas de notificações de tuberculose em cinco capitais do Brasil com elevada incidência da doença. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. 39(2), 221-225, 2013.
SANTOS SB, PORTO AF, MUNIZ AL, DE JESUS AR, MAGALHAES E, et al. Exacerbated inflammatory cellular immune response characteristics of HAM/TSP is observed in a large proportion of HTLV-I asymptomatic carriers. **BMC Infect Dis** 4: 7, 2004.

- SATO Y AND SHIROMA Y. Concurrent infections with *Strongyloides* and T-cell leukemia virus and their possible effect on immune responses of host. **Clin Immunol Immunopathol** 52(2): 214-24, 1989.
- SEIKI M, EDDY R, SHOWS TB, YOSHIDA M. et al. Nonspecific integration of the HTLV provirus genome into adult T-cell leukaemia cells. **Nature** 309(5969): 640-2, 1984.
- SETOGUCHI Y, TAKAHASHI S, NUKIWA T, KIRA S. Detection of human T-cell lymphotropic virus type I-related antibodies in patients with lymphocytic interstitial pneumonia. **Am Rev Respir Dis** 144(6): 1361-5, 1991.
- SUZUKI M, DEZZUTTI CS, OKAYAMA A, TACHIBANA N, TSUBOUCHI H, MUELLER N, et al. Modulation of T-cell responses to a recall antigen in human T-cell leukemia virus type 1-infected individuals. **Clin Diagn Lab Immunol** Sep;6(5):713-7, 1999.
- TACHIBANA N, OKAYAMA A, ISHIZAKI J, YOKOTA T, SHISHIME E, MURAI K, et al. Suppression of tuberculin skin reaction in healthy HTLV-I carriers from Japan. **Int J Cancer** 42(6): 829-31, 1988.
- TAKESHITA, T. AND H. TAKESHITA Crusted (Norwegian) scabies in a patient with smoldering adult T-cell leukemia. **J Dermatol** 27(10): 677-9, 2000.
- UCHIYAMA T, YODOI J, SAGAWA K, TAKATSUKI K, UCHINO H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. **Blood** 50(3): 481-92, 1977.
- VERDIER, M., F. DENIS, et al. Antibodies to human T lymphotropic virus type 1 in patients with leprosy in tropical areas. **J Infect Dis** 161(6): 1309-10, 1990.
- VERDONCK BR, HENRIQUEZ CC, ECHEVARRIA ZJ, HUAYANAY FL, AGAPITO PJ, CAIRAMPONA MR et al. Asociación entre infección por el virus linfotrópico humano de células T Tipo I (HTLV-I) y mortalidad en pacientes hospitalizados con tuberculosis. **Rev Med Hered**, 15: 197–202, 2004.
- VERDONCK K, GONZALEZ E, HENOSTROZA G, NABETA P, LLANOS F, CORNEJO H, et al. HTLV-1 infection is frequent among out-patients with pulmonary tuberculosis in northern Lima, Peru. **Int J Tuberc Lung Dis**, 11:1066–1072, 2007.
- VERDONCK K, GONZALEZ E, SCHROOTEN W, VANHAM G, GOTUZZO E. HTLV-1 infection is associated with a history of active tuberculosis among family members of HTLV-1-infected patients in Peru. **Epidemiol Infect**, Aug;136(8):1076-83, 2008.
- WELLES SL, TACHIBANA N, OKAYAMA A, SHIOIRI S, ISHIHARA S, MURAI K, et al. Decreased reactivity to PPD among HTLV-I carriers in relation to virus and hematologic status. **Int J Cancer**, Feb 1;56(3):337-40, 1994.
- WOLFE ND, HENEINE W, CARR JK, GARCIA AD, SHANMUGAM V, TAMOUFE U, et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. **Proc Natl Acad Sci U S A** 102(22): 7994-9, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis control: report. Geneva: World Health Organization; 1998. Disponível em http://whqlibdoc.who.int/hq/1998/WHO_TB_98.237.pdf Acesso em 30 Jan de 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) REPORT. Global tuberculosis control: report. Geneva: World Health Organization. 2011. Dispõe sobre estratégias para o controle da tuberculose. [homepage on the internet]. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ Acesso em 30 Jan de 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Report Tuberculosis 2013: Geneva: World Health Organization; 2013. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf acesso em 05 Out de 2014.

XAVIER MIM, BARRETO ML. Tuberculose na cidade de Salvador, Bahia, Brasil: o perfil na década de 1990. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 23(2):445-453, fev, 2007.

YAKOVA, M., A. LEZIN, et al. Increased proviral load in HTLV-1-infected patients with rheumatoid arthritis or connective tissue disease. **Retrovirology** 2(1): 4, 2005.

YASUNAGA J. MATSUOKA M. Human T-cell leukemia virus type I induces adult T-cell leukemia: from clinical aspects to molecular mechanisms. **Cancer Control**. 14:133-40, 2007.

YOSHIDA M, MIYOSHI I, HINUMA Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. **Proc Natl Acad Sci U S A** 79: 2031-2035, 1982.

ANEXOS

ANEXO I - MANUSCRITO - ARTIGO EM PREPARAÇÃO

TUBERCULOSIS INCIDENCE IN A COHORT OF INDIVIDUALS INFECTED WITH /HUMAN T-LYMPHOTROPIC VIRUS TYPE 1 (HTLV-1) IN SALVADOR, BRAZIL: 2002-2012

Maria Fernanda Rios Grassi^{1,2}, Normeide Pedreira dos Santos², Monique Lírio³, Afrânio Lineu Kritski⁴, Maria Conceição Almeida Chagas⁵, Leonardo Pereira Santana^{1,2}, Noilson Lázaro^{1,2}, Juarez Dias^{2,6}, Eduardo Martins Netto³, Bernardo Galvão-Castro^{1,2}.

- 1- Laboratório Avançado de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz- Bahia, Brazil
- 2- Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Bahia, Brazil
- 3- Hospital Universitário professor Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia, Bahia, Brazil
- 4- Programa Acadêmico de Tuberculose, Faculdade de Medicina; Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
- 5- Laboratório de Epidemiologia, Fundação Oswaldo Cruz- Bahia, Brazil
- 6- Departamento de Vigilância Epidemiológica - Secretaria da Saúde do Estado da Bahia, Bahia, Brazil

Corresponding author: Maria Fernanda Rios Grassi

E-mail: grassi@bahia.fiocruz.br,

Rua Waldemar Falcão, 121, Candeal - Salvador/BA- Brazil

CEP: 40296-710

Phone: +55 (71) 3176-2200 –

FAX: +55 (71) 3176-2327

Funding: This study was supported by the Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia – (FAPESB). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist

MFRG and NPS contributed equally to this study

ABSTRACT

Background: There are few data regarding the association between human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and tuberculosis (TB) in countries where both infections are endemics.

Methods: Retrospective cohort study based on cross-match of registries of patients followed on a referral center for HTLV (CHTLV) and on the notification TB cases from the Information System on Diseases of Compulsory Declaration (Sistema de Informação de Agravos de Notificação—Sinan) from 2002 to 2012. TB incidence density in both seropositive and seronegative HTLV-1 subjects was calculated as the number of new-TB-cases per 1,000 person-years of follow-up.

Results: From a cohort of 6,495 patients, 1,711 were infected with HTLV-1. A total of 73 TB cases occurred during study period: 33 in the HTLV-1-infected and 40 in the uninfected group, with a prevalence of 1.9 and 0.8%, respectively. The incidence density (ID) for HTLV-1/TB group was 3.3 person years per 1,000 individual and 1.1 person years per 1,000 individuals in the group with isolated TB. The relative risk of TB in the group of patients infected with HTLV-1 was 2.3 (CI 95% 1.5 - 3.7). Comparing to TB uninfected group, TB infected by HTLV-1 individuals had higher age ($p = 0.005$) lower educational levels ($p=0.02$), and higher recurrence of TB ($p=0.09$).

Conclusions: Patients infected with HTLV-1 are more susceptible to TB. The epidemiological characteristics of HTLV/TB coinfecting subjects overlaps the epidemiological features of individuals infected only with HTLV-1, highlighting the neglected feature of both infections.

Keywords: human T-lymphotropic virus type 1, HTLV-1, tuberculosis, incidence, risk relative

1 INTRODUCTION

Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infects around 10 million people worldwide, who are mostly concentrated within endemic areas in developing countries. Brazil is one of the largest endemic areas of HTLV-1 in the world[1]. This virus is recognized as the etiological agent of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL)[2], HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) [3] and HTLV-1-associated uveitis[4],

which together affect between 5-10% of all HTLV-1 infected individuals [5]. Other clinical manifestations, such as arthritis and overactive bladder, are also frequently present in infected individuals, attesting to the systemic nature of this viral infection [6].

Some reports have indicated that HTLV-1 may promote immunosuppression, as an association has been observed between HTLV-1 and Norwegian scabies [7,8], disseminated strongyloidiasis [9] and infective dermatitis [10]. Moreover, healthy HTLV-1 carriers exhibit a suppressed response to the tuberculin skin test (TST) [11] and their cells fail to respond *in vitro* to recall antigens, including recombinant purified protein derivative (PPD) [12]. Previous studies that investigated the association between tuberculosis (TB) and HTLV-1 in areas endemic for both infections found a higher prevalence of HTLV-1 infection in patients diagnosed with tuberculosis (TB) compared with their relatives or with control groups with other clinical conditions [13-17]. Conversely, other studies did not detect a significant prevalence of HTLV-1 in TB groups compared with controls [18,19]. Moreover, scattered reports have shown contradictory results with respect to the clinical outcomes of patients infected with both HTLV-1 and TB. While some authors have described higher mortality in co-infected patients compared to those with only TB [20,21], others found no differences regarding mortality or clinical characteristics [22].

Salvador, capital of the state of Bahia, located in the Northeastern region of Brazil, has been described as the epicenter of the HTLV-1 endemic in the country, with a high prevalence of infection in blood donors (1.35%) [23], in pregnant women (0.88%) [24] and in the general population (1.74%) [25]. The state of Bahia has the third highest number of cases of TB in the country, and the incidence in Salvador reaches 62.3/100,000 inhabitants. Taking into account the fact that both infections typically affect economically vulnerable populations, we hypothesized that the incidence of TB may be higher in those individuals infected with HTLV-1 in areas where both infections are endemic. Accordingly, the present study aimed to estimate the incidence of TB in a cohort of individuals infected with HTLV-1, compared with non-infected persons, over a ten-year period.

2 PATIENTS AND METHODS

2.1 Area and Study Population

The individuals evaluated in the present study visited the HTLV Reference Center (CHTLV) of the Bahiana School of Medicine and Public Health (EBMSP), in Salvador – Brazil, between January 2002 and April 2012. CHTLV is a free public outpatient clinic that has provided comprehensive care to HTLV-infected individuals and their relatives since 2002. Serological testing for HTLV-1/2 was conducted for 6,620 individuals at CHTLV throughout the period of study. This population consisted mainly of blood donors, pregnant women and patients with neurological symptoms, as well as their families, who were referred by blood banks, prenatal physicians or clinicians from the public health system. All individuals who underwent serologic testing for HTLV during the period of the study were included. Individuals with indeterminate serology, as well as those who tested positive for HTLV-2 and whose date of testing was not recorded, were excluded. HTLV-1 infection status was diagnosed using ELISA (Cambridge Biotech Corp., Worcester, MA) and confirmed by Western Blot analysis (HTLV blot 2.4, MP Diagnosis, Singapore). The EBMSP Institutional Review Board approved the present study.

2.2 Study design and data collection

This retrospective cohort study was based on patient records from CHTLV and on the TB registry from the Information System on Diseases of Compulsory Declaration (Sistema de Informação de Agravos de Notificação—Sinan). TB notification has been mandatory in Brazil since 1998. The number of TB cases reported on SINAN database was 74,454 in Bahia state between January, 2002 and May, 2010. Case of tuberculosis was definite as a patient who experienced respiratory symptoms and had a smear-positive test for *Mycobacterium tuberculosis*. TB diagnosis was also considered in presence of a positive culture or clinical history of TB associated with complementary tests, for example a suggestive chest X-ray with heterogeneous opacity of the lung parenchyma, cavitation, nodules or consolidations[26]. Search for TB case notifications was done in Sinan database using SQL (Structured Query Language for use in relational databases) to identify patients with records at both CHTLV and in the Sinan registry by employing a "linkage" strategy (record linkage). The key variables considered were patient full name, date of birth and mother's full name. Following patient identification, the epidemiological and clinical variables of interest were: age at time of TB diagnosis, gender, education level, admission status (new case, relapse), result of chest X-ray,

TST result, clinical form of tuberculosis (pulmonary or extrapulmonary), HIV status and TB treatment outcome.

2.3 Statistical Analysis

For purposes of analysis, subjects were classified into two groups according to the results of serology for HTLV-1. The independent variable was HTLV-1 and the outcome was the diagnosis of TB. The data were expressed as mean and standard deviation, proportions, measures of central tendency and interquartile range. In order to test the differences between means Student t was used and for proportions, the chi-square test. As measures of frequency, incidence density for both groups was calculated: coinfecting (HTLV-1 +/TB +) and TB only (HTLV-1 - / TB +) and the relative risk of TB in those infected with HTLV-1. The date of the serology was considered as the moment of entry into the cohort. The TB disease incidence density in both HTLV-1-infected and uninfected groups was calculated as the number of new-TB cases per 1,000 person-years of follow-up. The analysis was further stratified by the age and the crude incidence density was adjusted using Mantel-Hansel test. A $P < 0.05$ was considered statistically significant. All analyzes were performed using STATA 13 statistical software (Stata Corp, College Station, TX, USA).

3 RESULTS

From January 2002 to April 2012, 6,620 individuals were tested for HTLV-1/2 at the CHTLV, of which 125 were excluded (Figure 1). The number of individuals infected with HTLV-1 was 1,711 (1,703 with HTLV-1 and eight co-infected with both HTLV-1 and HTLV-2), while 4,784 had negative HTLV-1 serology. The final sample consisted of 6,495 individuals, with a total of 46,634 person-years of follow-up (mean 6.4 ± 2.7 years). A total of 73 cases of TB occurred during the period studied: 33 among patients infected with HTLV-1 and 40 in the uninfected group, with a prevalence of 1.9% and 0.8%, respectively. No TB cases were found among patients coinfecting with both HTLV-1 and HTLV-2. The overall incidence density for the HTLV-1 / TB group was 3.3 person-years per 1,000 individuals and 1.1 person-years per 1,000 individuals in the non-infected control group. The overall relative risk of TB in the HTLV-1-infected group was 2.6 (CI 95% 1.6 – 4.2). When the sample was

stratified by age, a significantly higher relative risk of TB (3.4, CI 95% 1.6-7.2) was found only in individuals aged 31 to 50 (Table 1).

A majority of individuals in the HTLV-1 /TB group (54.8%) had not completed primary school, while this proportion was 21.7% in the TB group ($p = 0.009$), (Table 2).

Table 3 delineates the clinical characteristics of all individuals with TB. The frequency of chest X-ray suggestive of TB was similar among groups, while the percentage of patients with recurrence of TB and / or re-entry after dropout from treatment was slightly higher in those infected with HTLV-1 (21.2%) compared to the HTLV-uninfected group (12.5%), yet without statistical significance ($p=0.09$). The clinical presentations of TB (pulmonary/ extra pulmonary) were similar in all individuals. No significant differences in TB outcomes (cure, treatment dropout or mortality) were observed in the co-infected and TB-only group, although two individuals infected with HTLV-1 died due to TB. TST was performed for 21.2% of individuals infected with HTLV-1 and 30% of individuals with TB. The proportion of strong reactor result was 75.1% (4 of 7) in the group infected with HTLV-1 and 83% (10 of 12) in the non-infected group. HIV serology was positive for 6.0% of individuals infected with HTLV-1 versus 12.5% of individuals with isolated TB ($p=0.45$).

4 DISCUSSION

This is the first retrospective cohort study to assess the risk of developing TB in HTLV-1-infected individuals in a high TB burden country. The results found herein demonstrated that individuals infected with HTLV-1 have almost three times more risk of developing TB than uninfected controls during a 10-year period of follow-up. These findings are particularly relevant because until now, all studies addressing HTLV-1 and TB association have been carried out in populations with established diagnosis of TB. In addition, results were contradictory, while studies found an increased prevalence of coinfection between HTLV-1 and *M. tuberculosis* [13-17] others failed to find such association [18,19]. The overall TB incidence found was 3.3 per 1,000 person years for HTLV-1-infected group. Higher risk of TB was found mainly in individuals aged between 31 to 50 years. A case-control study carried out in Salvador-Bahia found that the risk of patients with TB diagnosis be infected with HTLV-1 was three times higher compared with patients without TB diagnosis matched by age and sex [16]. In the control group (HTLV-1 uninfected individuals) of the present

study, incidence density reached 1.1 per 1,000 person years, which might represent a higher incidence than that found in the general population. However, uninfected individuals group were mostly blood donors, pregnant women and patients with neurological symptoms for whom a serological HTLV-1 test had been recommended. Moreover, individuals' enrolled in this study were mostly from Salvador, Northeastern Brazil, which is considered a high-level TB transmission area. The annual TB incidence rate for this city in the general population was 62.3/100,000 habitants [27], compared with national Brazilian incidence of 35.4 per 100,000 inhabitants in 2012 [28].

The main differences found in the present study between patients of HTLV-1+/TB and TB alone groups were related to sociodemographic characteristics. The epidemiological profile of patients with HTLV-1 / *Mycobacterium tuberculosis* co-infection found in this study, with a mean age of 50 years at the time of TB diagnosis, lower educational level and predominantly female, is consistent with the epidemiological characteristics of HTLV-1 infection, evidenced by a population-based study conducted in Salvador. The overall prevalence of HTLV-1 was 1.76% (1.2% among men and 2% among women), with higher prevalence in individuals with less education, lower income, and greater age, reaching 6.3% in men and 9.3% in women over 51 years[25]. Lower income is also associated with increased susceptibility to TB in Brazil [29]. TB burden vary according to geographic region. Bahia is the third state in the absolute number of cases, and Salvador is the second capital of the Northeast with the highest incidence of TB. It is possible that poverty and low education experienced by individuals infected with HTLV-1 favors a higher frequency of TB.

Evaluating the clinical features of TB infection in the groups, the clinical forms (pulmonary or extra pulmonary), the number of chest-X-rays showing radiological abnormalities suggestive of TB were similar between both groups. A greater number of individuals in the group infected by HTLV-1 had recurrence of disease or returned to treatment after default, but this difference was not statistically significant.

In the other hand, immunologic changes induced by HTLV-1 might also lead to increased susceptibility to TB. A positive TST results were more frequently observed among individuals serologically negative for HTLV-1 (25%), compared with 12.1% of patients HTLV-1 +/TB +, indicating a lower response to antigens of *Mycobacterium tuberculosis*. However, only one third of the subjects in both groups had results of TST in medical their records. Similar results have been described in a cohort of patients infected with HTLV-1 in

Japan [14] and in asymptomatic individuals infected with HTLV-1 in Salvador [15]. In opposition, another study did not show any difference in the frequency of patients who respond to the TST when the TB/HTLV-1 and TB groups were compared [22]. Regarding HIV-1, the percentage of individuals infected by this virus in the HTLV-1 / TB group was 6% less than in the group with TB alone (12%) and similar to the overall rate of HIV in patients with tuberculosis [27]. In addition, important information such as smear (at the time of diagnosis and after initiation of treatment), culture of *M. tuberculosis* could not be obtained due to lack of information in the notification forms. The low completeness of these forms certainly hinders the knowledge of the real impact of coinfection between HTLV-1 and *M. tuberculosis* [29].

The reason of increased susceptibility of individuals infected with HTLV-1 to TB remains unknown, once the protective response against *M. tuberculosis* depends on the action of macrophages activated by INF- γ and the virus induces T lymphocytes proliferation, activation of CD4⁺ T-cell especially of the type 1, which produces high levels of INF- γ and TNF [30,31]. It has been suggested that the increased susceptibility of HTLV-1 infected patients to acquire TB may be due to impaired TNF- α production. Further studies evaluating the immune response in a greater number of individuals with HTLV-1 / *M. tuberculosis* coinfection should be conducted to investigate this question.

In summary, the risk of developing TB was almost three times greater in people living with HTLV-1 than among those without virus infection. HTLV-1-infected susceptible individuals are more commonly female, over the age of 50 years and with lower income and education showing an overlay to the unique epidemiological features of HTLV-1. The association between the two diseases strongly associated with greater social vulnerability reinforces the character of neglected diseases of both infections. The results highlighted herein indicates that in endemic countries for both infection, active search for symptomatic respiratory HTLV-1 infected patients should be conducted. As for HIV-infected patients, prophylaxis for latent TB should be considered if HTLV-1-infected individuals have a TST ≥ 5 mm or reduction of TST to <5 mm without treatment or prophylaxis and have household or institutional contacts with patients with active TB, independently of TST. In addition, prophylaxis is also recommended for those individuals with chest X-ray indicating the presence of radiological scar of TB, with no previous treatment for TB.

5 ACKNOWLEDGEMENTS

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB)-Programa de Núcleos Emergente (Pronem), Programa Nacional de Cooperação Acadêmica (PROCAD), CAPES, and Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) for financial support. LPS held a grant from Institutional program for Scientific Initiation (PIBIC) of the National Council of Technological and Scientific Development (CNPq). Adson Cristian Costa Araujo for the computer consulting for management of databases and linkage.

REFERENCES

1. Gessain A, Cassar O (2012) Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol* 3: 388.
2. Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y (1982) Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 79: 2031-2035.
3. Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, et al. (1985) Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 2: 407-410.
4. Mochizuki M, Yamaguchi K, Takatsuki K, Watanabe T, Mori S, et al. (1992) HTLV-I and uveitis. *Lancet* 339: 1110.
5. Hollsberg P, Hafler DA (1993) Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection. *N Engl J Med* 328: 1173-1182.
6. Caskey MF, Morgan DJ, Porto AF, Giozza SP, Muniz AL, et al. (2007) Clinical manifestations associated with HTLV type I infection: a cross-sectional study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 23: 365-371.
7. Brites C, Weyll M, Pedroso C, Badaro R (2002) Severe and Norwegian scabies are strongly associated with retroviral (HIV-1/HTLV-1) infection in Bahia, Brazil. *Aids* 16: 1292-1293.

8. Blas M, Bravo F, Castillo W, Castillo WJ, Ballona R, et al. (2005) Norwegian scabies in Peru: the impact of human T cell lymphotropic virus type I infection. *Am J Trop Med Hyg* 72: 855-857.
9. Sato Y, Shiroma Y (1989) Concurrent infections with *Strongyloides* and T-cell leukemia virus and their possible effect on immune responses of host. *Clin Immunol Immunopathol* 52: 214-224.
10. LaGrenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W (1990) Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet* 336: 1345-1347.
11. Tachibana N, Okayama A, Ishizaki J, Yokota T, Shishime E, et al. (1988) Suppression of tuberculin skin reaction in healthy HTLV-I carriers from Japan. *Int J Cancer* 42: 829-831.
12. Mascarenhas RE, Brodskyn C, Barbosa G, Clarencio J, Andrade-Filho AS, et al. (2006) Peripheral blood mononuclear cells from individuals infected with human T-cell lymphotropic virus type 1 have a reduced capacity to respond to recall antigens. *Clin Vaccine Immunol* 13: 547-552.
13. Verdonck K, Gonzalez E, Henostroza G, Nabeta P, Llanos F, et al. (2007) HTLV-1 infection is frequent among out-patients with pulmonary tuberculosis in northern Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis* 11: 1066-1072.
14. Verdonck K, Gonzalez E, Schrooten W, Vanham G, Gotuzzo E (2008) HTLV-1 infection is associated with a history of active tuberculosis among family members of HTLV-1-infected patients in Peru. *Epidemiol Infect* 136: 1076-1083.
15. Moreira ED, Jr., Ribeiro TT, Swanson P, Sampaio Filho C, Melo A, et al. (1993) Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus type I/II in northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 6: 959-963.
16. Marinho J, Galvao-Castro B, Rodrigues LC, Barreto ML (2005) Increased risk of tuberculosis with human T-lymphotropic virus-1 infection: a case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 40: 625-628.
17. de Lourdes Bastos M, Osterbauer B, Mesquita DL, Carrera CA, Albuquerque MJ, et al. (2009) Prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in hospitalized patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 13: 1519-1523.

18. Norrgren HR, Bamba S, Larsen O, Da Silva Z, Aaby P, et al. (2008) Increased prevalence of HTLV-1 in patients with pulmonary tuberculosis coinfecting with HIV, but not in HIV-negative patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 48: 607-610.
19. Kaplan JE, Camara T, Hanne A, Green D, Khabbaz R, et al. (1994) Low prevalence of human T-lymphotropic virus type I among patients with tuberculosis in Senegal. *J Acquir Immune Defic Syndr* 7: 418-420.
20. Pedral-Sampaio DB, Martins Netto E, Pedrosa C, Brites C, Duarte M, et al. (1997) Co-Infection of Tuberculosis and HIV/HTLV Retroviruses: Frequency and Prognosis Among Patients Admitted in a Brazilian Hospital. *Braz J Infect Dis* 1: 31-35.
21. Norrgren H, Bamba S, Da Silva ZJ, Koivula T, Andersson S (2010) Higher mortality in HIV-2/HTLV-1 co-infected patients with pulmonary tuberculosis in Guinea-Bissau, West Africa, compared to HIV-2-positive HTLV-1-negative patients. *Int J Infect Dis* 14 Suppl 3: e142-147.
22. Bastos Mde L, Santos SB, Souza A, Finkmoore B, Bispo O, et al. (2012) Influence of HTLV-1 on the clinical, microbiologic and immunologic presentation of tuberculosis. *BMC Infect Dis* 12: 199.
23. Galvao-Castro B, Loures L, Rodrigues LG, Sereno A, Ferreira Junior OC, et al. (1997) Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion* 37: 242-243.
24. Bittencourt AL, Dourado I, Filho PB, Santos M, Valadao E, et al. (2001) Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection among pregnant women in northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 26: 490-494.
25. Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, da Gloria Teixeira M, Galvao-Castro B (2003) HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr* 34: 527-531.
26. Castelo Filho A, Kritski AL, Barreto ÂW, Lemos ACM, Netto AR, et al. (2004) II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 30: S57-S86.
27. Brasil SdVeSMdS (2014) Boletim epidemiológico Tuberculose.
28. WHO (2013) Global Tuberculosis Report 2013.

29. Machado A, Jr., Finkmoore B, Emodi K, Takenami I, Barbosa T, et al. (2009) Risk factors for failure to complete a course of latent tuberculosis infection treatment in Salvador, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 13: 719-725.
30. Santos SB, Porto AF, Muniz AL, de Jesus AR, Magalhaes E, et al. (2004) Exacerbated inflammatory cellular immune response characteristics of HAM/TSP is observed in a large proportion of HTLV-I asymptomatic carriers. *BMC Infect Dis* 4: 7.
31. Coutinho R, Jr., Grassi MF, Korngold AB, Olavarria VN, Galvao-Castro B, et al. (2014) Human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) proviral load induces activation of T-lymphocytes in asymptomatic carriers. *BMC Infect Dis* 14: 453.

Table 1. Tuberculosis incidence density and relative risk stratified by age

	HTLV-1-infected group			HTLV-1 uninfected controls			RR	CI 95%
	TB cases	Person year	ID /1000	TB cases	Person year	ID /1000		
0 to 30ys	4	2,254	1.8	19	19,845	1.1	1.9	0.6-5.5
31 to 50ys	15	4,477	3.4	12	12,058	1.0	3.4	1.6-7.2
> 50ys	14	3,263	4.3	9	4,737	1.9	2.3	1.0-5.2
All	33	9,994	3.3	40	36,640	1.1	2.6	1.6-4.2

Age at the TB diagnosis. HTLV-1 = Human T-lymphotropic virus type 1; TB= tuberculosis; ID= Incidence densityRR- relative risk adjusted using Mantel-Hansel test CI: confidence interval

Table 2- Epidemiological characteristics of 73 patients with tuberculosis diagnosis according to HTLV-1 infection

Characteristics	HTLV-1-infected		HTLV-1-uninfected		p value*
	n=33	%	n=40	%	
Age (years) Mean \pm SD	49.7 \pm 16.4		38.6 \pm 15.9		0.005
Female	22	66.7	23	57.5	0.43
Educational level					0.009
Incomplete elementar	17	54.8	2	21.7	
Completed elementar	10	32.3	7	30.4	
High school graduate	4	12.9	11	47.8	

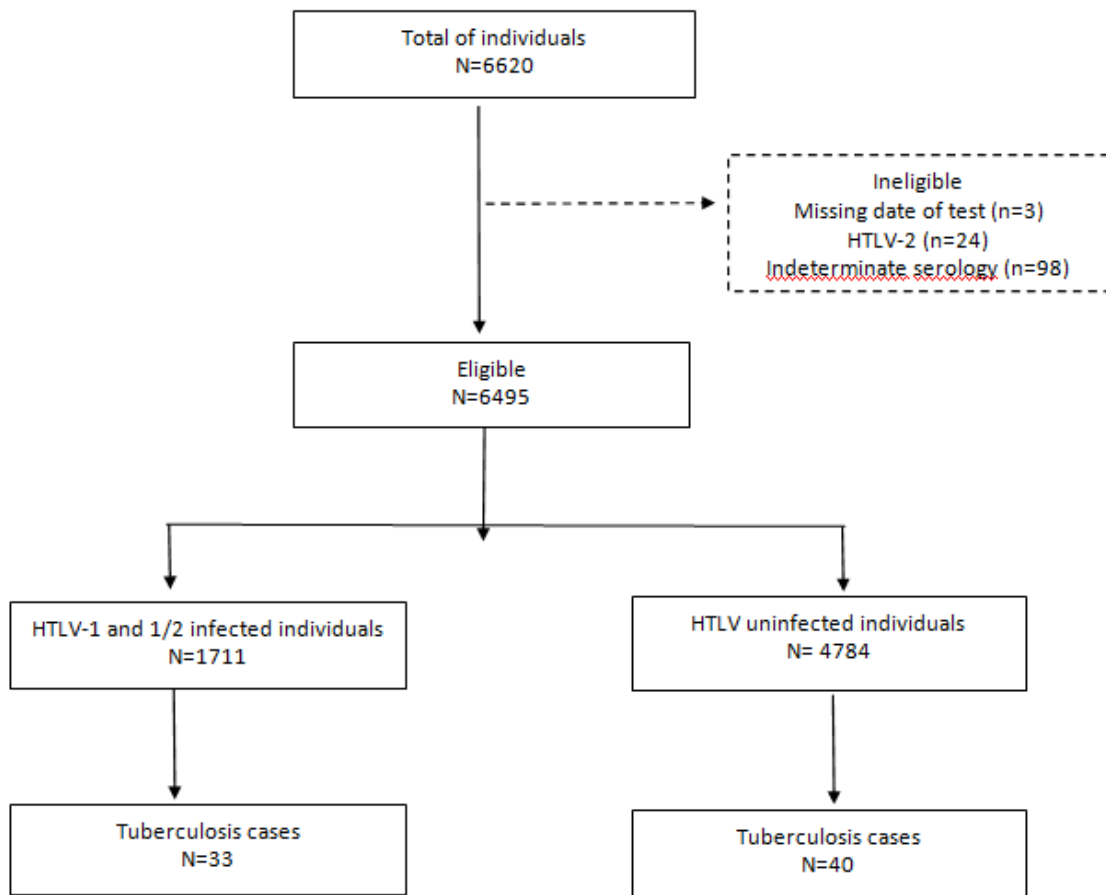
Age at the TB diagnosis. HTLV-1 = Human T-lymphotropic virus type 1; TB= tuberculosis; *Pearson Chi square, P<0.05.

Table 3 - Characteristics and outcomes of tuberculosis in patients infected with HTLV-1 compared to uninfected

Variables associated to TB	HTLV-infected		HTLV-1-uninfected		p value [#]
	(n=33)		(n=40)		
	N	%	n	%	
Admission status					0.09
New case	19	57.6	32	80	
Relapse / readmission	7	21.2	5	12.5	
Chest X ray					0.55
Suspect*	28	84.9	30	75	
Normal	2	6.0	5	12.5	
Others	3	9.1	5	12.5	
Clinical form of TB					0.71
Pulmonary	28	84.8	31	77.5	
Extra-pulmonary	5	15.2	7	17.5	
Both	-	-	2	5	
TB outcome					0.54
Healing / diagnosis change	22	66.7	29	72.5	
Abandonment / death / transfer	2	6.1	4	10	
Other	9	27.3	7	17.5	
TST					ND
Non reactor	2	6.1	1	2.5	
>5 and<10mm	1	3	1	2.5	
>10mm	4	12.1	10	25	
Not performed	26	78.8	28	70	
HIV serology					0.45
Positive	2	6.0	5	12.5	
Negative	29	89	34	85	
Not performed	2	6.0	1	2.5	

HTLV-1 = Human T-lymphotropic virus type 1; TB = Tuberculosis; TST = tuberculin skin test; HIV = human immunodeficiency virus; * heterogeneous opacity of the lung parenchyma, cavitation, nodules, consolidations. [#]Pearson Chi square, P<0.05.

Figure 1. Flow diagram of studied patients



ANEXO II: ARTIGO PUBLICADO

REVIEW

**HTLV-1 AND TUBERCULOSIS
ASSOCIATION**• *a review of the literature* •*Normeide Pedreira dos Santos^a**Monique Lírio^b**Rita Elizabeth Moreira Mascarenhas^c**Leonardo Pereira Santana^d**Bernardo Galvão-Castro^c**Maria Fernanda Rios Grassi^c*

Abstract

Objective: To review and evaluate the scientific evidences on the relationship between tuberculosis (TB) and HTLV-1 infection. Methods: Searches on MEDLINE, LILACS/SciELO and Cochrane Library databases were performed using the following keywords: HTLV-1 Infection, Human T-lymphotropic virus type 1; Paraparesis Tropical Spastic; Tuberculosis. The following data were evaluated: Study design, sample size, number of controls, frequency of HTLV-1 infection in patients with TB and uninfected controls, mortality in HTLV-1/TB coinfecting individuals compared with controls group, response *in vivo* and *in vitro* to PPD, frequency of individuals with tuberculin skin test (TST) positive or negative. Results: Nineteen articles were selected: twelve investigated prevalence, four mortality, three evaluated both prevalence and mortality and six described immunological findings. The majority of the studies was conducted in South America (Brazil and Peru), and Japan. Seven out of 12 studies found an increased risk of HTLV-1 in patients with TB diagnosis. The prevalence of HTLV-1/TB co-infection ranged from 1.49 % in Brazil to 11.4 % in patients in Peru. Two out of five studies found a higher mortality of patients with HTLV-1/TB co-infection compared to patients with TB alone. Three studies conducted in Africa

Corresponding author: Maria Fernanda Rios Grassi - grassi@bahia.fiocruz.br

- a. MD, PhD student. Program in Medicine and Human Health, Bahiana School of Medicine and Human Health, Salvador (BA) Brazil.
- b. MD, Resident of Infectious Diseases. Federal University of Bahia Salvador (BA) Brazil.
- c. PhD. Program in Medicine and Human Health, Bahiana School of Medicine and Human Health and Advanced Laboratory of Public Health, Research Center Gonçalves Moniz, Oswaldo Cruz Foundation-BA, Salvador (BA) Brazil.
- d. Medical Student, Bahiana School of Medicine and Human Health, Salvador (BA) Brazil.

(Guinea Bissau and Senegal) found no increase in the mortality of patients co-infected with TB and HTLV-1. A decreased response to PPD *in vitro* or *in vivo* was observed in co-infected individuals compared with patients with TB alone. Conclusion: Patients with TB diagnosis have a higher prevalence of HTLV-1, compared with uninfected controls. Co-infection HTLV-1/TB increases the mortality of TB.

Keywords: Human T-Lymphotropic Virus-1 (HTLV-1); Tuberculosis; Prevalence; Immune response; Review.

INTRODUCTION

The Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) was the first retrovirus associated with diseases in humans, isolated in 1980 from a patient with cutaneous T-cell lymphoma.⁽¹⁾ Two years later, HTLV-2 was isolated from a patient with hairy cell leukemia.⁽²⁾ More recently, two other retroviruses HTLV-3⁽³⁾ and HTLV-4⁽⁴⁾ were isolated, both restricted to West Africa, and until now with no proved association with diseases. The HTLV-1 is the most prevalent and has a universal distribution; it is estimated that 10 million people are infected worldwide with this virus.⁽⁵⁾ The endemic areas are Southeast Japan, where about 20% of the population is infected, Equatorial Africa, Central America and South America.⁽⁶⁾ Brazil may represent one of the countries with the highest absolute number of infected people,⁽⁵⁾ with a prevalence of the infection in blood donors ranging from 0.1% in Manaus and Florianópolis, 0.33% in Recife and Rio de Janeiro to 1.35% in Salvador.⁽⁷⁾ A population-based study conducted in Salvador determined a prevalence of 1.76% in the general population, reaching 9.3% in women above 50 years. In addition, this study found that the infection is more frequent in individuals with lower education and lower income.⁽⁸⁾

HTLV-1 is the etiologic agent of Adult T-cell leukemia-lymphoma – ATLL,⁽⁹⁾ HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP)⁽¹⁰⁾ and HTLV-associated uveitis.⁽¹¹⁾ However, only 5-10 % of infected individuals will develop one of these diseases.^(12,13) Furthermore, the

virus is associated with other diseases such as arthritis,⁽¹⁴⁾ polymyositis,⁽¹⁵⁾ lymphocytic interstitial pneumonia,⁽¹⁶⁾ infective dermatitis⁽¹⁷⁾ and other immune-mediated processes such as dry syndrome.⁽¹⁸⁾

A growing body of evidence suggests that HTLV-1 may cause some degree of immunosuppression,⁽¹⁹⁾ leading to a higher frequency of other infection diseases such as disseminated strongyloidiasis⁽²⁰⁾ and crusted scabies.^(21,22) It has also been reported an association between HTLV-1 and Tuberculosis (TB). An increased prevalence of the virus infection among individuals with active TB and higher mortality in co-infected individuals are described for several authors.⁽²³⁻²⁷⁾ However, contradictory results are reported in other studies.^(28,29)

The aim of this study was to review and evaluate the scientific evidences on the relationship between tuberculosis and HTLV - 1 infection.

METHODS

To the search strategy, MEDLINE, LILACS/SciELO and Cochrane Library databases were examined using the following keywords: *HTLV-1 Infection*, *Human T-lymphotropic virus type 1*; *Paraparesis Tropical Spastic*; *Tuberculosis*. MeSH terms, the U.S. National Library of Medicine's controlled vocabulary used for indexing articles for MEDLINE was used.

Inclusion criteria: Scientific articles on HTLV-1/TB co-infection addressing the prevalence or incidence of HTLV-1 in outpatients or hospitalized subjects with TB, mortality in HTLV-1/TB co-infection, evaluation of immunological response to *Mycobacterium* antigens *in vivo* or *in vitro*, published in Portuguese, Spanish or English, during the period from 1980 (year of isolation of HTLV) to 2014.

Exclusion criteria: Studies with others mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*; review articles or case reports.

After the search for articles, the authors evaluated whether the complete articles analyzed could be included in the review. The following data were extracted: Study design, sample size, number of controls, frequency of HTLV-1 infection in patients with TB and uninfected controls, mortality in HTLV-1/Tb co-infected individuals compared with controls group, response *in vivo* and *in vitro* to PPD, frequency of individuals with tuberculin skin test (TST) positive or negative

RESULTS

Nineteen articles: eight cross-sectional, seven cohort and four case-control studies were selected. Twelve articles investigated prevalence, four mortality, three evaluated both prevalence and mortality and six described immunological findings. The majority of the studies was conducted in South America: seven from Brazil and three from Peru. There were five studies from Japan, two from Guinea-Bissau, one from USA and one from Senegal.

Details of studies reporting prevalence of HTLV-1/TB co-infection are presented in Table 1. Seven out of 12 studies found an increased risk of HTLV-1

in patients with TB diagnosis^(23-26,31-33) or higher frequency of previous TB diagnosis in HTLV-1 patients,⁽³⁴⁾ compared to uninfected controls. The prevalence of HTLV-1/TB co-infection ranged from 1.49 % in Goiania, Brazil⁽³¹⁾ to 11.4 % in patients in Peru.⁽³⁴⁾ In three studies conducted in USA,⁽³⁵⁾ Senegal⁽²⁸⁾ and Guinea –Bissau⁽²⁹⁾ no association between TB and HTLV-1 was observed. However, in the study of Murphy et al.,⁽³⁵⁾ patients with HTLV-2 infection had an increased risk of TB compared with uninfected controls, while in the study of Guinea-Bissau, association between TB and HTLV-1 was found only when patients were infected by HIV.⁽²⁹⁾

Two out of five studies found a higher mortality of patients with HTLV-1/TB co-infection compared to patients with TB alone.^(25,26) In one study performed in Guinea-Bissau, an increased mortality was observed only in patients who, in addition to the diagnosis of HTLV-1 and TB, were co-infected with HIV-2⁽²⁶⁾ (Table 2). Regarding the immunological aspects of HTLV/TB co-infection (Table 3), four out of six studies were conducted in Japan and involved patients from the cohort of Myazaki. Three studies⁽³⁷⁻³⁹⁾ evaluated the response to the PPD skin test, indicating a reduced response in patients co-infected by HTLV-1/TB, compared to uninfected controls. Another study reported a reduced response to PPD *in vitro* in individuals infected with HTLV - 1 vaccinated with BCG and TST-. The addition of IL-12 and IL-4 to cultures of cells of these individuals did not restore the response to PPD, as observed for the control group that was not infected with HTLV-1 and TST negative.⁽⁴⁰⁾ In Brazil, Mascarenhas et al⁽⁴¹⁾ demonstrated a reduction in the *in vitro* response to PPD in asymptomatic patients infected with HTLV - 1, compared with controls. A reduction of TNF - α in patients infected with HTLV - 1 in response to PPD was also described *in vitro*.⁽³⁰⁾

Table 1. Prevalence of HTLV-1 in patients with Tuberculosis worldwide

(to be continued)

AUTHOR/YEAR/ REFERENCE	REGION/ COUNTRY	STUDY TYPE	SAMPLE	MAIN RESULTS
Moreira et al, 1993 (33)	Salvador / Brazil	Case-control	337 patients with several comorbidities, (90 TB) and 327 controls (healthy individuals)	Comorbidities group: 18,4% of HTLV-1+ Negative controls: 1,8% of HTLV-1+ TB group: 11.1%
Matsuzaki et al, 1993 (32)	HTLV-1 Endemic areas in Japan	Cross-sectional	2,847 men that underwent triage exams	HTLV-1 - Group: 2.88% past of TB (74/2569) HTLV-1 + Group: past of TB 6.1% (17/278) (adjusted OR 3.1 95% CI (1.1-3.3))
Kaplan et al, 1994 (28)	Senegal	Case-control	197 cases (TB + in hospital), 181 controls (patients TB - in hospital)	Cases: 1.5% of HTLV-1 Controls: 1.1% of HTLV-1
Pedral-Sampaio et al, 1997 (25)	Salvador/Brazil	Cross-sectional	378 patients hospitalizes for TB treatment	HTLV-1 +: 8.5% HTLV-1 / 2 +: 0.5% HIV-1 / HTLV-1: 2.4%
Murphy et al, 1997 (35)	United States of America	Cohort	154 HTLV-1 + 387 HTLV-2 + 799 uninfected controls;	HTLV-1 + group: 3.2% of TB (adjusted OR 3.3 (CI 99% 0.8-14.2)) HTLV-2 + Group: 4.6% of TB (adjusted OR 3.9 (CI 99% 1.3-11.6 p <0.01)) Control group: 1.4%
Verdonck et al 2004 (26)	Peru	Cross-sectional	193 patients hospitalized due to TB	7.3% infected with HTLV-1
Marinho et al, 2005 (24)	Salvador/Brazil	Case-control	375 cases (TB +) 378 controls (TB -)	Case: 4.27% HTLV-1 Controls: 1.32% of HTLV-1 in controls adjusted OR 3.01 (95% CI, 1.06 to 8.58)
Verdonck et al 2007 (27)	Peru	Cross-sectional	311 patients outpatients with TB	HTLV-1+: 5.8% HTLV-2+: 0%
Verdonck et al 2008 (34)	Peru	Cross-sectional	1233 family members of patients with HTLV-1: 394 HTLV-1 +; 839 HTLV-;	HTLV-1 + group: 11.4% of TB HTLV-1 group -: 4.3% of TB (x2 test, P <0.001).

Table 1. Prevalence of HTLV-1 in patients with Tuberculosis worldwide

(conclusion)

AUTHOR/YEAR/ REFERENCE	REGION/ COUNTRY	STUDY TYPE	SAMPLE	MAIN RESULTS
Norrgren et al 2008 (29)	Guinea-Bissau	Cohort	2127 population- based 280 with TB +	TB group: 11.4% HTLV-1 + (32/280) Population-based: 3.5% HTLV-1 + (OR = 1.61, 95% CI 0.95 to 2.70, P = 0.074). TB/HIV group: 22% HTLV-1+ Population-based/HIV: 12,3% HTLV-1+ (OR = 2.41, 95% CI 1.26 to 4.61, p=0.008)
De Lourdes- Bastos et al, 2009 (23)	Salvador/Brazil	Case-control	Cases: 360 hospitalized patients with a history of TB + Controls: 247 TB - hospitalized patients	Cases: 10.8% HTLV-1 +; Controls: 4.5% HTLV-1 + OR = 2.57 (95% CI, 1.22 to 5.33)
Kozłowski et al, 2013 (31)	Goiania/Brazil	Corte transversal	402 outpatients and patients hospitalized due to TB	1.49% HTLV1/2+ This prevalence was higher than that observed in local blood donors (0.13%; 95% CI: 0.11-0.17) (AG Kozłowski, unpublished observations)

TB = Tuberculosis; HTLV-1/2 = Human T lymphotropic virus type 1/2; HIV = Human immunodeficiency virus; (-) = Negative; (+) = Positive

Table 2. Morbidity and / or mortality of co-infection HTLV-1 and Tuberculosis

AUTHOR/YEAR/ REFERENCE	REGION/ COUNTRY	STUDY TYPE	SAMPLE	MAIN RESULTS
Pedral-Sampaio et al, 1997 (25)	Salvador/Brasil	Cross-sectional	378 patients hospitalizes for TB treatment	Mortality: Retrovirus (-): 25/319 (8%); HTLV-1(+): 8/32 (25%); HIV-1(+): 6/18 (33%); HIV-1(+)/ HTLV-1(+): 5/9 (56%).
Verdonck et al 2004 (26)	Peru	Cross-sectional	193 patients hospitalized due to TB	Mortality: HTLV-1(+): adjusted OR 9.4 (95% CI 2.2 - 40.6)
Verdonck et al 2007 (27)	Peru	Cross-sectional	311 patients outpatients with TB	There was no higher morbidity in the HTLV-1(+) group; Sputum smear (3+): 53% in HTLV-1(+) and 21% in HTLV-1 (-) (p=0.006)
Norrgren et al, 2010 (36)	Guinea-Bissau	Cohort	280 hospitalized patients with pulmonar TB	Mortality: HIV(-): 18.6/100 persons-years; HIV-2(+) / HTLV-1(-): 39.5/100 persons-years HIV-2(+)/HTLV-1(+): 113.6/100 persons-years (RR 4.7, 95% CI 1.5-14.4;p <0.01).

Legenda: TB = Tuberculosis; HTLV-1 = Human T lymphotropic virus type 1; HIV-1 = Human immunodeficiency virus type 1; HIV-2 = Human immunodeficiency virus type 2; (-) = Negative; (+) = Positive

Table 3. Immunological aspects involved in co-infection of HTLV-1 and Tuberculosis

REFERENCE	REGION/ COUNTRY	STUDY DESIGN	SAMPLE	TYPE OF IMUNE EVALUATION	IMMUNOLOGICAL FINDINGS
Tachibana et al, 1988 (38)	Miyazaki / Japão	Case- control	39 HTLV-1+ and 87 uninfected controls	Tuberculin skin test (PPD)	Reduced response to PPD in HTLV-1+, mainly those > 60 years old
Welles et al, 1994(39)	Miyazaki / Japão	Cross- sectional	150 HTLV-1+ (25 with flower cells, 125 with normal lymphocytes) 378 soronegatives	Tuberculin skin test (PPD)	HTLV-1+ relative risk of 2.6 for lower response to PPD (HTLV-1 with flower cells RR 3.4)
Hisada et al, 1999 (37)	Miyazaki / Japão	Case- control	60 HTLV-1+ and 68 uninfected controls exposed to <i>M. tuberculosis</i> or BCG vaccinated	Tuberculin skin test (PPD)	Lower PPD response in HTLV-1, unrelated to gender. Among controls, lower reactivity in men.
Suzuki et al, 1999 (40)	Miyazaki / Japão	Cross- sectional	59 BCG- vaccinated individuals (30 HTLV-1+, 29HTLV-1-)	<i>In vitro</i> response to PPD	No restoration of the response to PPD in vitro in the presence of rIL-12 and IL-4 in HTLV+ with PPD-, compared to HTLV- PPD- group
Mascarenhas et al, 2006 (41)	Salvador/ Brazil	Case- control	58 HTLV-1+ asymptomatic individuals, 10 uninfected controls	<i>In vitro</i> response to PPD in subjects with and without spontaneous lymphoproliferation	Reduced response to PPD in HTLV+, compared to controls
Bastos et al, 2012 (30)	Salvador/ Brazil	Case- control	13 HTLV-1+/TB+ and 25 controls HTLV-1-/TB+	<i>In vitro</i> response to PPD	Similar production of IFN- γ and lower of TNF- α in HTLV-1+ / TB+, compared to HTLV-1-/TB+

PPD = Purified Protein Derivative; *M. tuberculosis* = Mycobacterium tuberculosis; BCG = Bacillus Calmette-Guérin; IL = Interleucin; rIL = recombinant Interleucin; IFN = Interferon; TNF = Tumor Necrosis Factor; HTLV-1 = Human T lymphotropic virus type 1; (-) = Negative; (+) = Positive

DISCUSSION

The results obtained in this literature review indicated a higher prevalence of HTLV-1 in patients with TB and an increase in mortality in TB /HTLV-1 coinfecting patients, compared with patients with TB alone. Co-infection of TB and HTLV-1 was first described in 1988 in Japan, when Tachibana et al measured the delayed hypersensitivity to PPD in healthy adults in an endemic area for HTLV-1 in the south of the country, finding a lower frequency response, and reduction in size of induration in individuals infected with HTLV-1. Among participants with HTLV-1, only 15% had detectable induration after exposure to PPD, compared with 46% of uninfected individuals. The decreased response to PPD was more frequent among individuals aged 60 years or more. The authors concluded that there is a degree of subclinical immunosuppression in individuals infected with HTLV-1, which increases with age.⁽⁶⁵⁾ Although this study demonstrated lower PPD reactivity in patients infected with HTLV-1 without previous history of TB, a recent study found high positivity of this test in patients with co-infection HTLV-1/TB, similar to that observed in patients with TB without HTLV-1,⁽⁶⁶⁾ *in vivo* and *in vitro*. This result was also higher than that found by Mascarenhas et al in 2006, that observed 33% positivity to PPD *in vitro* in individuals infected with HTLV-1, in addition to a decreased response to other memory antigens.⁽⁴¹⁾

In Brazil, one of the first studies in the 1990s in Salvador, the city with the highest prevalence of HTLV-1 in this country⁽⁶⁾ found that 11% of patients hospitalized with TB were infected with HTLV-1.⁽³³⁾ Recently, two other studies also conducted in Salvador, confirmed these results. The first, conducted with 753 outpatients with pulmonary TB and patients without TB from five health districts of Salvador, found a risk that was three times higher of being infected with HTLV-1 in TB group compared with control group.⁽²⁴⁾ The second study investigated the prevalence of HTLV-1 in 607 hospitalized patients, finding 6.4% of co-infection. Interestingly, the authors found no association between HTLV-

1/TB and HIV-1 infection in these patients.⁽²³⁾ In Peru, the prevalence HTLV-1 among hospitalized⁽⁶⁶⁾ and outpatients⁽²⁷⁾ with TB was five to seven times higher than that of Peruvian population. Moreover, it was found that the infection with HTLV-1 and the relationship to the index case were factors associated with active TB, suggesting that HTLV-1 infection may increase the susceptibility to TB.⁽⁶⁴⁾ In Guinea-Bissau, the infection with HTLV-1 alone was not sufficient to increase the risk of TB. However, HTLV-1 increased the risk of TB among patients infected with HIV.⁽²⁹⁾ Higher mortality and significant increase in CD4+ T-cell counts was observed in patients hospitalized with pulmonary TB, which were coinfecting with HIV/HTLV-1 compared with individuals who only had HIV.⁽⁶⁵⁾ These findings may suggest that HTLV-1 has an effect on the immune system for HIV seropositive patients, regardless of CD4+ T-cell counts, which makes these individuals more vulnerable to TB. In contrast, in Senegal, a country with low prevalence of HTLV-1, a study showed no association between HTLV-1 infection and the development of TB.⁽²⁸⁾ The conflicting results presented in the literature may be due to methodological differences such as origin of populations, sample or low prevalence of HTLV-1 in the country of the study, as is the case of Senegal.

HTLV-1 has a preferential tropism for CD4+ T-lymphocytes, but also infects CD8+ T-lymphocytes, macrophages, glial cells and dendritic cells.^(42,43) The infection induces an increase of pro-inflammatory cytokines⁽⁴⁴⁾ which leads to the spontaneous proliferation of T-lymphocytes.^(43,45) Subpopulations of CD4+ and CD8+ T-lymphocytes are involved, and particularly the CD4 + CD45RO +T-cell subsets, which are responsible for the response to memory antigens such as cytomegalovirus, candidin, tetanus toxoid and tuberculin. These finding could explain why individuals infected with HTLV-1 have a reduced T-cell response to memory antigens *in vitro*, including purified protein of *M. tuberculosis* – PPD.⁽⁴¹⁾

In summary, there are strong evidences that individuals with TB have a higher prevalence of HTLV-1 infection, especially in countries where both infections are endemics, as occurs in Brazil. Regarding mortality, all studies were conclusive as to the increase in co-infection HTLV-1/TB, nevertheless two studies found higher mortality only when patients were also infected with HIV. Further studies should be conducted to establish the risk factors of TB infection in HTLV-1 infected individuals.

Acknowledgements

This study was supported by the Fundação de Amparo a Pesquisa da Bahia (FAPESB). Leonardo Pereira Santana held a grant from Institutional program for Scientific Initiation (PIBIC) of the National Council of Technological and Scientific Development (CNPq) of Oswaldo Cruz Foundation – Bahia (FIOCRUZ-BA).

References

- Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980 Dec;77(12):7415-9.
- Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Golde D, Gallo RC. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science*. 1982 Nov 5;218(4572):571-3.
- Calattini S, Chevalier SA, Duprez R, Bassot S, Froment A, Mahieux R, et al. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. *Retrovirology*. 2005;2:30.
- Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, Garcia AD, Shanmugam V, Tamoufe U, et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 May 31;102(22):7994-9.
- Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-I Infection. *Front Microbiol*. 2012;3:388.
- Mueller N. The epidemiology of HTLV-I infection. *Cancer Causes Control*. 1991 Jan;2(1):37-52.
- Galvao-Castro B, Loures L, Rodrigues LG, Sereno A, Ferreira Junior OC, Franco LG et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion*. 1997 Feb;37(2):242-3.
- Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, da Gloria TM, Galvao-Castro B. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 Dec 15;34(5):527-31.
- Seiki M, Eddy R, Shows TB, Yoshida M. Nonspecific integration of the HTLV provirus genome into adult T-cell leukaemia cells. *Nature*. 1984 Jun 14;309(5969):640-2.
- Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*. 1985 Aug 24;2(8452):407-10.
- Mochizuki M, Yamaguchi K, Takatsuki K, Watanabe T, Mori S, Tajima K. HTLV-I and uveitis. *Lancet*. 1992 May 2;339(8801):1110.
- Hollberg P, Hafler DA. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection. *N Engl J Med*. 1993 Apr 22;328(16):1173-82.
- Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*. 1977 Sep;50(3):481-92.
- Kitajima I, Maruyama I, Maruyama Y, Ijichi S, Eiraku N, Mimura Y, et al. Polyarthrititis in human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *Arthritis Rheum*. 1989 Oct;32(10):1342-4.
- Morgan OS, Rodgers-Johnson P, Mora C, Char G. HTLV-I and polymyositis in Jamaica. *Lancet*. 1989 Nov 18;2(8673):1184-7.
- Setoguchi Y, Takahashi S, Nukiwa T, Kira S. Detection of human T-cell lymphotropic virus

- type I-related antibodies in patients with lymphocytic interstitial pneumonia. *Am Rev Respir Dis.* 1991 Dec;144(6):1361-5.
17. LaGrenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet.* 1990 Dec 1;336(8727):1345-7.
 18. Carneiro-Proietti AB, Ribas JG, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GE, Martins-Filho OA, et al. [Infection and disease caused by the human T cell lymphotropic viruses type I and II in Brazil]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002 Sep;35(5):499-508.
 19. Goon PK, Igakura T, Hanon E, Mosley AJ, Barfield A, Barnard AL, et al. Human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I)-specific CD4+ T cells: immunodominance hierarchy and preferential infection with HTLV-I. *J Immunol.* 2004 Feb 1;172(3):1735-43.
 20. Porto MA, Muniz A, Oliveira JJ, Carvalho EM. [Clinical and immunological consequences of the association between HTLV-I and strongyloidiasis]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002 Nov;35(6):641-9.
 21. Takeshita T, Takeshita H. Crusted (Norwegian) scabies in a patient with smoldering adult T-cell leukemia. *J Dermatol.* 2000 Oct;27(10):677-9.
 22. Brites C, Weyll M, Pedrosa C, Badaro R. Severe and Norwegian scabies are strongly associated with retroviral (HIV-1/HTLV-1) infection in Bahia, Brazil. *AIDS.* 2002 Jun 14;16(9):1292-3.
 23. de Lourdes BM, Osterbauer B, Mesquita DL, Carrera CA, Albuquerque MJ, Silva L, et al. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in hospitalized patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009 Dec;13(12):1519-23.
 24. Marinho J, Galvao-Castro B, Rodrigues LC, Barreto ML. Increased risk of tuberculosis with human T-lymphotropic virus-1 infection: a case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Dec 15;40(5):625-8.
 25. Pedral-Sampaio DB, Martins NE, Pedrosa C, Brites C, Duarte M, Harrington W, Jr. Co-Infection of Tuberculosis and HIV/HTLV Retroviruses: Frequency and Prognosis Among Patients Admitted in a Brazilian Hospital. *Braz J Infect Dis.* 1997 Mar;1(1):31-5.
 26. Verdonck Bosteels K, Henriquez Camacho C, Echevarria Zarate J, Huayanay Falconi L, Agapito Panta J, Cairampona Mendez R, et al. Asociación entre infección por el virus linfotrópico humano de células T Tipo I (HTLV-I) y mortalidad en pacientes hospitalizados con tuberculosis. *Rev. méd. hered.* 15[4], 197-202. 2004.
 27. Verdonck K, Gonzalez E, Henostroza G, Nabeta P, Llanos F, Cornejo H, et al. HTLV-I infection is frequent among out-patients with pulmonary tuberculosis in northern Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 Oct;11(10):1066-72.
 28. Kaplan JE, Camara T, Hanne A, Green D, Khabbaz R, LeGuenno B. Low prevalence of human T-lymphotropic virus type I among patients with tuberculosis in Senegal. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1994 Apr;7(4):418-20.
 29. Norrgren HR, Bamba S, Larsen O, Da SZ, Aaby P, Koivula T, et al. Increased prevalence of HTLV-I in patients with pulmonary tuberculosis coinfecting with HIV, but not in HIV-negative patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 Aug 15;48(5):607-10.
 30. Bastos ML, Santos SB, Souza A, Finkmoore B, Bispo O, Barreto T, et al. Influence of HTLV-1 on the clinical, microbiologic and immunologic presentation of tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2012;12:199.
 31. Kozłowski AG, Carneiro MA, de Matos MA, Teles SA, Araujo JA, Otsuki K, et al. Prevalence and genetic characterisation of HTLV-1 and 2 dual infections in patients with pulmonary tuberculosis in Central-West Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2014 Feb;109(1):118-21.
 32. Matsuzaki T, Ootose H, Hashimoto K, Shibata Y, Arimura K, Osame M. Diseases among men living in human T-lymphotropic virus type I endemic areas in Japan. *Intern Med.* 1993 Aug;32(8):623-8.
 33. Moreira ED, Jr., Ribeiro TT, Swanson P, Sampaio FC, Melo A, Brites C, et al. Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus type I/II in northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1993 Aug;6(8):959-63.
 34. Verdonck K, Gonzalez E, Schrooten W, Vanham G, Gotuzzo E. HTLV-1 infection is associated with a history of active tuberculosis among family

- members of HTLV-I-infected patients in Peru. *Epidemiol Infect.* 2008 Aug;136(8):1076-83.
35. Murphy EL, Frider J, Smith JW, Engstrom J, Sacher RA, Miller K, et al. HTLV-associated myelopathy in a cohort of HTLV-I and HTLV-II-infected blood donors. The REDS investigators. *Neurology.* 1997 Feb;48(2):315-20.
 36. Norrgren H, Bamba S, da Silva ZJ, Koivula T, Andersson S. Higher mortality in HIV-2/HTLV-I co-infected patients with pulmonary tuberculosis in Guinea-Bissau, West Africa, compared to HIV-2-positive HTLV-I-negative patients. *Int J Infect Dis.* 2010 Sep;14 Suppl 3:e142-e147.
 37. Hisada M, Stuver SO, Okayama A, Mueller NE. Gender difference in skin reactivity to purified protein derivative among carriers of HTLV-I in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999 Nov 1;22(3):302-7.
 38. Tachibana N, Okayama A, Ishizaki J, Yokota T, Shishime E, Murai K, et al. Suppression of tuberculin skin reaction in healthy HTLV-I carriers from Japan. *Int J Cancer.* 1988 Dec 15;42(6):829-31.
 39. Welles SL, Tachibana N, Okayama A, Shioiri S, Ishihara S, Murai K, et al. Decreased reactivity to PPD among HTLV-I carriers in relation to virus and hematologic status. *Int J Cancer.* 1994 Feb 1;56(3):337-40.
 40. Suzuki M, Dezzutti CS, Okayama A, Tachibana N, Tsubouchi H, Mueller N, et al. Modulation of T-cell responses to a recall antigen in human T-cell leukemia virus type I-infected individuals. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999 Sep;6(5):713-7.
 41. Mascarenhas RE, Brodskyn C, Barbosa G, Clarencio J, Andrade-Filho AS, Figueiroa F, et al. Peripheral blood mononuclear cells from individuals infected with human T-cell lymphotropic virus type 1 have a reduced capacity to respond to recall antigens. *Clin Vaccine Immunol.* 2006 May;13(5):547-52.
 42. Macatonia SE, Cruickshank JK, Rudge P, Knight SC. Dendritic cells from patients with tropical spastic paraparesis are infected with HTLV-I and stimulate autologous lymphocyte proliferation. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1992 Sep;8(9):1699-706.
 43. Popovic M, Flomenberg N, Volkman DJ, Mann D, Fauci AS, Dupont B, et al. Alteration of T-cell functions by infection with HTLV-I or HTLV-II. *Science.* 1984 Oct 26;226(4673):459-62.
 44. Nakamura T, Nishiura Y, Ichinose K, Shirabe S, Tsujino A, Goto H, et al. Spontaneous proliferation of and cytokine production by T cells adherent to human endothelial cells in patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *Intern Med* 1996 Mar;35(3):195-9.
 45. Carvalho EM, Bacellar O, Porto AF, Braga S, Galvao-Castro B, Neva F. Cytokine profile and immunomodulation in asymptomatic human T-lymphotropic virus type I-infected blood donors. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001 May 1;27(1):1-6.

Comunicação Breve

Completude das fichas de notificações de tuberculose em cinco capitais do Brasil com elevada incidência da doença*

Completeness of tuberculosis reporting forms in five Brazilian capitals with a high incidence of the disease

Normeide Pedreira dos Santos, Monique Lírio, Louran Andrade Reis Passos, Juarez Pereira Dias, Afrânio Lineu Kritski, Bernardo Galvão-Castro, Maria Fernanda Rios Grassi

Resumo

O objetivo deste estudo foi avaliar a completude das fichas de notificações de tuberculose de cinco capitais brasileiras com alta incidência regional de tuberculose em 2010 – Salvador, Rio de Janeiro, Cuiabá, Porto Alegre e Belém – através dos relatórios de tabulação do Sistema Nacional de Informação de Agravos e Notificações. Porto Alegre e Cuiabá apresentaram os melhores resultados, enquanto o Rio de Janeiro, capital com o maior número de notificações de tuberculose no país, apresentou o pior. A baixa completude desses formulários pode comprometer a qualidade do Programa Nacional de Controle da Tuberculose e repercutir na assistência e nos processos decisórios.

Descritores: Tuberculose; Vigilância da população; Notificação de doenças.

Abstract

The aim of this study was to evaluate the completeness of tuberculosis reporting forms in the greater metropolitan areas of five Brazilian capitals where the incidence of tuberculosis was high in 2010 – Salvador, Rio de Janeiro, Cuiabá, Porto Alegre, and Belém – using tabulations obtained from the *Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação* (National Case Registry Database). The degree of completeness was highest in Porto Alegre and Cuiabá, whereas it was lowest in Rio de Janeiro, where there are more reported cases of tuberculosis than in any other Brazilian capital. A low degree of completeness of these forms can affect the quality of the Brazilian National Tuberculosis Control Program, which will have negative consequences for health care and decision-making processes.

Keywords: Tuberculosis; Public health surveillance; Disease notification.

Estimam-se oito milhões de casos novos de tuberculose por ano no mundo, com dois milhões de óbitos. Mais de 95% dos casos ocorrem em países de terceiro mundo.⁽¹⁾ O Brasil é o 17º em número de casos entre os 22 países com maior incidência de tuberculose,⁽²⁾ com 32 casos/100.000 habitantes por ano. A incidência da doença no país varia de acordo com a região geográfica, com menores taxas no Centro-Oeste, Sul e Nordeste (21,90, 33,18 e 38,77 casos/100.000 habitantes, respectivamente). No Sudeste,

a incidência é de 40,98/100.000 habitantes, enquanto essa é de 47,77/100.000 habitantes no Norte. As maiores proporções de abandono de tratamento, de coinfeção pelo HIV, de incidência e de mortalidade por tuberculose ocorrem nas capitais. As maiores taxas de incidência entre os municípios do Brasil, em suas respectivas regiões, estão em Belém, na região Norte (94,09/100.000 habitantes); Rio de Janeiro, na região Sudeste (89,42/100.000 habitantes); Cuiabá, na região Centro-Oeste (85,65/100.000 habitantes); Salvador,

* Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, e no Laboratório Avançado de Saúde Pública, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz-Bahia, Salvador (BA) Brasil. Endereço para correspondência: Maria Fernanda Rios-Grassi. Laboratório Avançado de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz-Bahia (FIOCRUZ-BA), Rua Waldemar Falcão, 121, Candeal, CEP 40296-710, Salvador, BA, Brasil.

Tel. 55 71 3176-2213 E-mail: grassi@bahia.fiocruz.br

Apoio financeiro: Louran Andrade Reis Passos é bolsista de iniciação científica do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) da Fundação Oswaldo Cruz-Bahia (FIOCRUZ-BA). Afrânio Lineu Kritski é bolsista de produtividade em pesquisa 1A e Bernardo Galvão-Castro Filho é bolsista de produtividade em pesquisa 1B do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Recebido para publicação em 3/9/2012. Aprovado, após revisão, em 28/1/2013.

na região Nordeste (72,62/100.000 habitantes); e Porto Alegre, na região Sul (44,39/100.000 habitantes).⁽³⁾

A tuberculose é uma doença de notificação compulsória no Brasil desde 1998. As fichas de notificação e acompanhamento são preenchidas pelas unidades assistenciais dos municípios e processadas pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).^(4,5) A completude dos campos dessas fichas pode ser considerada um marcador de qualidade, possibilitando o conhecimento da dinâmica da doença, a definição de prioridades de intervenção e a avaliação do impacto das ações desenvolvidas.⁽⁶⁾ Objetivando diminuir a morbidade e a mortalidade, assim como intensificar o controle da tuberculose, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) definiu os municípios prioritários para o controle da doença: capitais, cidades com mais de 100.000 habitantes e aquelas com incidência de tuberculose maior que 80% da média nacional ou com taxas de mortalidade por tuberculose superiores a 2,5 óbitos por 100.000 habitantes.⁽⁶⁾ Estudos de vigilância da tuberculose demonstraram que, paradoxalmente, municípios prioritários apresentam uma baixa completude das fichas de notificação.^(7,8) O objetivo do presente estudo foi determinar a completude das fichas de notificação e acompanhamento de tuberculose de cinco capitais brasileiras.

Para tanto, foi realizado um estudo descritivo avaliando-se os dados da base do SINAN, entre 2001 e 2010, dos municípios de Belém (PA), Rio de Janeiro (RJ), Cuiabá (MT), Salvador (BA) e Porto Alegre (RS), obedecendo ao critério de seleção de se pesquisar as capitais com maior incidência regional de tuberculose em 2010.⁽³⁾ A completude das fichas de notificação foi obtida nos relatórios de tabulação do SINAN, com geração automática de tabelas, por dois estudantes de iniciação científica, previamente capacitados, sob a supervisão dos pesquisadores. Foram excluídos os campos preenchidos como "ignorado", "em branco" e "em andamento". As variáveis avaliadas foram categorizadas em grupos: variáveis sociodemográficas – sexo, faixa etária e institucionalização –; variáveis clínicas – tipo de entrada, forma clínica da tuberculose (pulmonar ou extrapulmonar e, nos casos de tuberculose extrapulmonar, se essa era em um único sítio ou se havia formas extrapulmonares associadas [classificadas no presente estudo, respectivamente,

como tuberculose extrapulmonar 1 ou 2]) e AIDS como comorbidade –; e variáveis de diagnóstico e de acompanhamento dos casos – primeira e segunda baciloscopias, baciloscopias realizadas no 2º e no 6º mês de tratamento, cultura de escarro, sorologia para o HIV e situação de encerramento. Para a análise da completude das fichas, foi utilizado o sistema de avaliação qualitativa do SINAN, com categorias que vão de 1 a 4, as quais significam, respectivamente, as proporções de completude de 0,0-25,0%, 25,1-50,0%, 50,1-75,0% e 75,1-100,0%.⁽⁹⁾

Entre 2001 e 2010, foram notificados 160.719 casos de tuberculose nas capitais avaliadas – 82.604 no Rio de Janeiro, 34.118 em Salvador, 22.836 em Porto Alegre, 17.132 em Belém e 4.029 em Cuiabá – correspondendo a 18% do total de casos no Brasil. As variáveis faixa etária e sexo foram classificadas como categoria 4 em todas as capitais, atingindo praticamente 100% de preenchimento, enquanto o campo institucionalização foi classificado como categoria 2 nas cinco capitais, variando de 31,6% a 48,4%. Nas Tabelas 1 e 2, são apresentadas as taxas de completude das diferentes variáveis nas cinco capitais avaliadas.

Os resultados do presente estudo evidenciam que, apesar de mais de 40% das variáveis avaliadas estarem na categoria 4 (75,1-100,0% de preenchimento), a proporção de variáveis com baixa completude (categorias 1 e 2) ainda foi elevada. Nenhuma das capitais avaliadas apresentou mais de 70% das variáveis na categoria 4, apesar da recomendação da Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária do Ministério da Saúde quanto ao preenchimento completo das fichas de notificação. As cidades do Rio de Janeiro e Belém apresentaram os piores níveis de completude, com quase 50% das variáveis nas categorias 1 e 2, seguidas por Salvador, com 40%. A completude foi melhor em Porto Alegre e Cuiabá. Esses resultados confirmam estudos anteriores, que evidenciaram uma baixa qualidade de vigilância em um terço dos municípios brasileiros entre os anos de 2001 e 2003⁽⁷⁾ e menores proporções de completude das fichas de notificação em municípios com um maior número de casos de tuberculose.^(7,8)

Apesar da elevada completude para a variável sorologia para o HIV (categoria 3 em uma capital e categoria 4 nas demais), observou-se baixa completude para a variável AIDS como comorbidade. O preenchimento do campo sorologia

Tabela 1 - Completude das fichas de notificação de tuberculose em relação às variáveis clínicas estudadas nos municípios de Salvador, Rio de Janeiro, Cuiabá, Porto Alegre e Belém, 2001-2010.^a

Variáveis clínicas	Fichas de notificação preenchidas por município				
	Salvador (n = 34.118)	Rio de Janeiro (n = 82.604)	Cuiabá (n = 4.029)	Porto Alegre (n = 22.836)	Belém (n = 17.132)
Tipo de entrada	34.006 (99,7)	82.604 (100,0)	4.025 (99,9)	22.831 (99,9)	16.986 (99,1)
Forma clínica	34.006 (99,7)	82.604 (100,0)	4.025 (99,9)	22.831 (99,9)	16.986 (99,1)
AIDS	8.101 (23,7)	22.122 (26,8)	1.506 (37,4)	14.130 (61,9)	1.242 (7,2)
Extrapulmonar 1	5.043 (14,8)	15.078 (18,3)	591 (14,7)	6.592 (28,9)	3.114 (18,2)
Extrapulmonar 2	320 (0,9)	1.139 (1,4)	41 (1,0)	829 (3,6)	301 (1,6)

^aValores expressos como n (%). Fonte: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde/Sistema de Informação de Agravos de Notificação; dados adaptados pelos autores.

Tabela 2 - Completude das fichas de notificação de tuberculose em relação às variáveis diagnósticas e de acompanhamento estudadas nos municípios de Salvador, Rio de Janeiro, Cuiabá, Porto Alegre e Belém, 2001-2010.^a

Variáveis	Fichas de notificação preenchidas por município				
	Salvador (n = 34.118)	Rio de Janeiro (n = 82.604)	Cuiabá (n = 4.029)	Porto Alegre (n = 22.836)	Belém (n = 17.132)
Primeira baciloscopia	34.006 (99,7)	82.604 (100,0)	4.025 (99,9)	22.831 (99,9)	16.986 (99,1)
Segunda baciloscopia	12.194 (35,7)	35.515 (43,0)	1.780 (44,2)	11.148 (48,8)	6.948 (40,5)
Baciloscopia 2º mês	18.701 (54,8)	20.044 (24,3)	3.551 (88,1)	22.175 (97,1)	7.458 (43,5)
Baciloscopia 6º mês	16.071 (47,1)	19.435 (23,5)	3.111 (77,2)	22.063 (96,6)	5.418 (31,6)
Cultura	27.609 (80,9)	67.899 (82,2)	3.415 (84,8)	22.493 (98,5)	15.892 (92,8)
Sorologia para HIV	27.224 (79,8)	58.482 (70,8)	3.401 (84,4)	22.673 (99,3)	15.487 (90,4)
Situação de encerramento	27.524 (80,7)	51.052 (61,8)	3.673 (91,2)	22.354 (97,9)	16.130 (94,1)

^aValores expressos como n (%). Fonte: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde/Sistema de Informação de Agravos de Notificação; dados adaptados pelos autores.

para o HIV como “não realizado” para a variável sorologia para o HIV variou de 22,9% a 65,3%, não cumprindo a recomendação do Ministério da Saúde para a realização desse teste em todos os pacientes com tuberculose.⁽¹⁰⁾ No Brasil, o número de casos de tuberculose aumentou 12% após o início da epidemia de AIDS, e o risco de desfecho desfavorável (falha terapêutica, multirresistência e mortalidade) é aproximadamente três vezes superior nos pacientes com a coinfeção tuberculose/AIDS do que naqueles sem a coinfeção,⁽¹¹⁾ podendo atingir até 55,0%.⁽¹²⁾ Dados incompletos quanto à situação de encerramento e à coinfeção por AIDS podem ser resgatados pela técnica de *linkage* (relacionamento de registros)⁽¹³⁾ entre o Sistema de Informações sobre Mortalidade, o Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral, o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos e o SINAN/AIDS. Entretanto, essa e outras técnicas de recuperação de dados epidemiológicos ainda não foram incorporadas

à rotina dos técnicos das secretarias de saúde, sendo mais factível investir em melhorias na completude de dados dos formulários do SINAN.

Um dos cinco pilares do tratamento diretamente observado é o sistema de informação para avaliar a detecção de casos, o resultado do tratamento e o desempenho do programa de controle.⁽¹⁴⁾ Baixas completudes refletem inadequações operacionais do PNCT e limitam a análise dos dados dos sistemas de informação em saúde, podendo comprometer as ações para o controle da doença.

Entre 2004 e 2007, o governo brasileiro investiu em capacitações, liberou mais recursos para o sistema de informação do PNCT e instituiu premiações para os municípios prioritários com mais de 90% de encerramento dos casos de tuberculose em 2004 e para aqueles que atingiram 75% dessa meta em 2006.⁽¹⁵⁾ Apesar disso, possíveis explicações para a baixa completude observada nesses municípios podem estar relacionadas a inadequações no número de recursos humanos e na infraestrutura

de informática, dificultando o fluxo e a atualização de dados. Além disso, a equipe de saúde pode ter uma percepção burocrática do preenchimento de fichas, dissociando essa ação da qualidade da assistência. Assim, é recomendável aos gestores adequar os sistemas de informação, assim como capacitar e sensibilizar os recursos humanos.

O presente estudo apresenta limitações, como a utilização de dados secundários e o número limitado de variáveis estudadas, mas os resultados encontrados são relevantes pelo fato de termos avaliado 18% de aproximadamente 900 mil casos de tuberculose notificados no Brasil nos últimos dez anos.

Concluindo, a avaliação dessas cinco capitais por um período de dez anos evidenciou que a completude das fichas de notificação de tuberculose foi inferior à recomendada pelo Ministério da Saúde. Essa situação pode comprometer a qualidade do PNCT, por interferir na assistência e nos processos decisórios, o que sugere a necessidade urgente de serem implantadas estratégias inovadoras que possam melhorar a completude das fichas de notificação de tuberculose em todos os níveis (nacional, estadual e municipal).

Referências

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011. Geneva: World Health Organization; 2011.
2. Portal da Saúde [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [cited 2012 Jan 24]. Notícias. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalleNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=1165
3. DATASUS [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [cited 2012 Jan 24]. Taxa de Incidência de Tuberculose. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?db2011/d0202.def>
4. Brasil. Portaria GM/MS nº 2325 de 08 de dezembro de 2003. Define a relação de doenças de notificação compulsória para todo território nacional. Diário Ofi da União. Brasília, nº 240, p. 81, 10 de dezembro 2003. Seção 1.
5. Portal da Saúde [homepage on the Internet]. Brasi Ministério da Saúde. [cited 2012 Jan 24]. O que Sinan. Available from: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/index.php?name=Tnet>
6. Portal da Saúde [homepage on the Internet]. Brasi Ministério da Saúde. [cited 2012 Jan 24]. Nota técnica: 15 CGPNCT/DEVEP/SVS/MS. [Adobe Acrobat docum 4p.]. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tecnica_prioritarios.pdf
7. Braga JU. Tuberculosis surveillance and health information system in Brazil, 2001-2003 [Article in Portuguese]. *Saude Publica*. 2007;41 Suppl 1:77-88.
8. Moreira CM, Maciel EL. Completeness of tuberculosis control program records in the case registry datab of the state of Espírito Santo, Brazil: analysis of 2001-2005 period. *J Bras Pneumol*. 2008;34(4):222.
9. Ministério da Saúde. SINAN - Relatórios - Manual operação. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
11. Sanchez M, Bartholomay P, Arakaki-Sanchez D, Enar D, Bissell K, Barreira D, et al. Outcomes of TB treatment by HIV status in national recording systems in Brazil 2003-2008. *PLoS One*. 2012;7(3):e33129.
12. Oliveira HB, Marín-León L, Cardoso JC. Perfil mortalidade de pacientes com tuberculose relacion à comorbidade tuberculose-aids. *Rev Saude Publ* 2004;38(4):503-10.
13. Almeida MA, Alencar GP. Informações em Saúde Necessidade de Introdução de Mecanismos Gerenciamento dos Sistemas. *Informe Epidemiológico do SUS*. 2000;9(4):241-48.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
15. Santos J. Brazilian response to tuberculosis control [Article in Portuguese]. *Rev Saude Publica*. 2007 Suppl 1:89-94.

Sobre os autores

Normeide Pedreira dos Santos

Doutoranda. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador (BA) Brasil.

Monique Lírio

Médica Residente de Infectologia. Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Louran Andrade Reis Passos

Acadêmico de Medicina. Curso de Graduação em Medicina, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador (BA) Brasil.

Juarez Pereira Dias

Médico. Vigilância Epidemiológica, Secretaria da Saúde do Estado da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Afrânio Lineu Kritski

Professor Titular. Programa Acadêmico de Tuberculose, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Bernardo Galvão-Castro

Médico Pesquisador. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, e Laboratório Avançado de Saúde Pública, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz-BA, Salvador (BA) Brasil.

Maria Fernanda Rios Grassi

Médica Pesquisadora Orientadora. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, e Laboratório Avançado de Saúde Pública, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz-BA, Salvador (BA) Brasil.

ANEXO IV – TRABALHO APRESENTADO E PUBLICADO EM ANAIS DE CONGRESSO



REVISTA CIÊNCIAS MÉDICAS DE PERNAMBUCO

CAPA SOBRE ACESSO CADASTRO PESQUISA ATUAL EDIÇÕES ANTERIORES NOTÍCIAS

Capa > Edição Anterior > Vol. 7, No 2 (2011)

VOL. 7, NO 2 (2011)
XI SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE HTLV NO BRASIL - ANAIS

SUMÁRIO



XI SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE HTLV NO BRASIL - OLÍMPIA - PE ABRIL 2011
 ANAIS

ISSN: 1519-4922

SISTEMA ELETRÔNICO DE
 EDITORAÇÃO DE REVISTAS

Ajuda do sistema

USUÁRIO
 Login
 Senha
 Lembrar usuário

IDIOMA
 Português (Brasil) ▼

CONTEÚDO DA REVISTA
 Pesquisa

Processar
 Por Edição
 Por Autor
 Por Título
 Outras revistas

TAMANHO DE FONTE

INFORMAÇÕES
 Para Leitores
 Para Autores
 Para Bibliotecários

REVISTA CIÊNCIAS MÉDICAS DE PERNAMBUCO, VOL. 7, NO 2 (2011)
Capa > Vol. 7, No 2 (2011) > Pedreira

INCIDENCE OF TUBERCULOSIS IN HTLV-1 INFECTED INDIVIDUALS OF SALVADOR, CITY WITH THE HIGHEST PREVALENCE OF HTLV-1 INFECTION IN BRAZIL

Normeide Pedreira, Monique Lirio, Edgar Carvalho, Bernardo Galvão, Fernanda Grassi

RESUMO

Background: Recently, two studies conducted in Salvador showed an increased risk for developing tuberculosis (TB) in individuals infected with HTLV-1. Furthermore, a higher mortality in TB/HTLV-1 co-infection was described compared to TB infection. Aim: To determine the incidence of TB in individuals infected with HTLV-1. **Methods:** The study population comprised 1322 patients enrolled in two referral centers in Salvador, Bahia. TB infection cases were checked out at SINAM / SIM notification database (from 2000 to 2010) searching for both patients' name and birth date. **Results:** Among the patients enrolled in the HTLV center of Bahiana School of Medicine (n= 1133), a total of 25 individuals (2.2%) with

TB notification and one death (0.4%) were identified. Ages ranged from 23 to 82 years old (mean 52 ± 15.3) and 68% were female. In relation to schooling, 8% were illiterate, 48% had incomplete elementary school degree, 28% complete elementary school degree and 4% was high school graduated. There was no record of schooling in the medical records of 12% of the patients. The monthly income was less than 1.5 salaries in 48% of the patients. In the HTLV center of University Federal of Bahia (n= 189), 1.6% (n=3) of the patients presented TB notification. The three patients were female with ages of 40, 48 and 51 years old. Information about income and schooling was not available on the medical charts. **Conclusion:** The patients with HTLV/TB coinfection have a low educational degree and low monthly income. Our group is currently following a cohort of HTLV-1 uninfected individuals from an outpatient clinic of the Bahiana School of Medicine in order to evaluate the incidence of TB in these individuals.

Texto Completo: [PDF](#)

ANEXO V: APRESENTAÇÃO DE PÔSTER E PUBLICAÇÃO DO RESUMO EM ANAIS

Relative risk of Tuberculosis in HTLV-1 infected individuals of Salvador, city with the highest prevalence of HTLV-1 infection in Brazil

NORMEIDE PEDREIRA¹; MONIQUE LÍRIO¹; NOILSON GONÇALVES¹; BERNARDO GALVÃO^{1,2}; FERNANDA GRASSI^{1,2}

1-Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; 2- Laboratório Avançado de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz-BA

Abstract

Background: Recently, two studies conducted in Salvador showed an increased risk for developing tuberculosis (TB) in individuals infected with this virus. Furthermore, a higher mortality in TB/HTLV-1 co-infection was observed (33%) compared to TB singly (13%).

Objective: To determine the relative risk of infection of Tuberculosis among HTLV-1 positive patients in an outpatient setting.

Study Design: Retrospective Cohort Study

Setting: Salvador, Bahia, Brazil

Participants: 6,239 outpatients at the Centro de HTLV who received serological testing for HTLV between the years of 2002 and 2010.

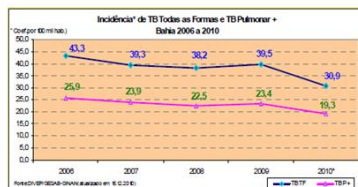
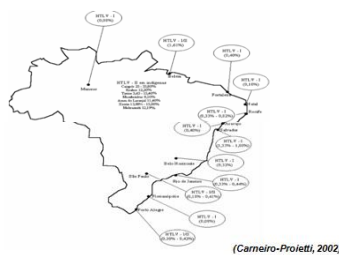
Results: Patients who tested positive for HTLV-1 have an increased life-time risk of being infected with Tuberculosis (RR=2.14, 95% CI, 1.60- 2.84).

Conclusion: HTLV-1 infection is associated with and increased life-time risk of infection with Tuberculosis in regions where both HTLV-1 and Tuberculosis are endemic.

Introduction

Recently, two studies conducted in Salvador, capital of Bahia, showed an increased risk for HTLV-1 infection in individuals with Tuberculosis (TB). Furthermore, a higher mortality in TB/HTLV-1 co-infection was observed (33%) compared to TB singly (13%).

Prevalence of HTLV in Brazil:



Objective

This study aimed to determine the relative risk of TB disease in a cohort of HTLV-1 infected individuals from the town of Salvador, in northeastern Brazil.

Material and Methods

HTLV-1 infected individuals included in this study were from a cohort of infected patients followed at the Bahia School of Medicine and Public Health (EBMSP) reference center for HTLV (CHTLV) in Salvador, Brazil. This is a free public outpatient clinic that has provided comprehensive care, including serological testing for HTLV-1 infected individuals. A total of 6,246 serological tests were performed in the period from 2002 to 2010. The results of the serological testing are presented in Table 1.

TB infection cases were checked out at SINAM / SIM notification database (from 2000 to 2010) by patients' name and birth date. Medical records were consulted to evaluate socio-demographic characteristics.

All statistical tests were performed with $\alpha=0.05$ using SPSS version 19.0.

Table 1- Distribution of HTLV-1 serological tests results at CHTLV from 2002 to 2010

Year	Total of serological tests	HTLV-1 positives	HTLV-2 positives	HTLV negatives	Indeterminates
2002	1.488	130	07	1.348	01
2003	1.180	178	02	997	04
2004	704	243	04	455	02
2005	342	176	03	164	00
2006	1.038	174	04	860	00
2007	748	129	02	617	00
2008	248	127	04	117	00
2009	266	122	03	141	00
2010	232	119	03	111	00
Total	6.239	1.397	32	4.810	07

Results

The relative risk of co-infection with Tuberculosis among patients with HTLV-1 was 2.14 (95% CI, 1.60, 2.84). One case of death due to Tuberculosis was identified among the HTLV-1 + / TB + group. There was no case death among the HTLV - / TB + individuals. TB was not identified among HTLV-2-infected individuals. After re-categorization of the age variable, it was determined that the relative risk of co-infection in patients over the age of 40 is 1.70 (95% CI, 1.36, 2.12).

Family members of nine patients in the group HTLV + / TB + were identified. The serological status of these individuals is presented in Table 2. There was no case of TB among these relatives from 2000 to 2010.

Table 2 - Serological status of family members of HTLV-1 + / TB + individuals

Register	Relative	HTLV status
92	Partner	Positive
117	Daughter	Negative
327	Partner	Positive
431	Son	Negative
647	Son	Negative
891	Son	Positive
	Daughter-in-law	Positive
1091	Partner	Positive
	Daughter	Positive
	Son	Negative
	Son	Positive
1205	Mother	Positive
	Daughter	Negative
	Daughter	Positive
	Sister	Negative
1371	Daughter	Negative

Conclusions

These results show that individuals infected with HTLV-1 are at significantly increased risk for developing tuberculosis and that individuals over the age of 40 make up the group at higher risk. It is known that in this age group is that HTLV-associated diseases, especially the HAM-TSP begins to manifest. This association is biologically plausible, as a consequence of immune deficiencies associated with HTLV-1, which would facilitate the multiplication of *M. tuberculosis* and progression to clinical disease.

References

- De Lourdes Bastos, B. Osterbauer, et al. (2009). "Prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in hospitalized patients with tuberculosis." *Int J Tuberc Lung Dis*, 13(12): 1519-1523, 2009.
- Dourado, I., L. C. Alcantara, et al. (2003). "HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics." *J Acquir Immune Defic Syndr* 34(5): 527-31.
- Galvao-Castro, B., L. Loures, et al. (1997). "Distribution of human T-lymphotropic virus type 1 among blood donors: a nationwide Brazilian study." *Transfusion* 37(2): 242-3.
- Marrinho, J. B. Galvao-Castro, et al. (2005). "Increase in risk of tuberculosis with human T-lymphotropic virus-1 infection: a case-control study." *J Acquir Immune Defic Syndr* 40(5): 625-8.

Revista

Anais da MCC, Salvador. Setembro. 2010.

MCC¹⁰

X MOSTRA
CIENTÍFICA
E CULTURAL

VIII JORNADA DE INICIAÇÃO
CIENTÍFICA-PIBIC

BAHIANA

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

v.1

AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE HTLV-1 E TUBERCULOSE EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM SALVADOR-BA

Lirio, M.; Santos, N.P; Grassi, F.

A infecção pelo HTLV-1 e a tuberculose têm elevada prevalência em Salvador – Bahia. A coinfeção pode elevar a morbimortalidade da tuberculose nestes indivíduos. O objetivo principal do presente estudo é avaliar a associação entre HTLV-1 e Tuberculose. Trata-se de um projeto envolvendo o Programa de Pós-Graduação (PG) em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), o Laboratório Avançado de Saúde Pública (LASP) da Fiocruz e a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) através Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES/MEC) / Programa Nacional de Cooperação Acadêmica (PROCAD). A pesquisa encontra-se na sua primeira etapa que compreende um estudo exploratório, descritivo, analítico para avaliar a história pregressa de tuberculose e fatores de risco associados em pacientes do CHTLV. O estudo será realizado no ambulatório de HTLV (CHTLV) da EBMSP, em Salvador - Bahia. A população será representada pelos pacientes matriculados neste ambulatório. Considerando uma população de 500 pacientes que frequentam regularmente o ambulatório e uma prevalência estimada de tuberculose em indivíduos com HTLV-1 de 7% com 1% de precisão e alfa de 5%, será necessário estudar todos os indivíduos. Para a avaliação de história pregressa de tuberculose serão consultados os registros de notificação de tuberculose da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB), buscando identificar os pacientes matriculados no CHTLV. Os pacientes com HTLV-1 e história de TB serão convidados a participar do estudo, sendo informados sobre o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Caso aceitem participar, após assinarem o TCLE serão entrevistados, para responder a um questionário padrão constituído de dados de identificação, questões fechadas sobre história pregressa pessoal e familiar de tuberculose e fatores de risco para contrair esta infecção.

Palavras-chave: HTLV. retrovirus. tuberculose.

ANEXO VII: PARTICIPAÇÃO COMO ALUNA EM CURSO DE METODOLOGIA DA INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA NO RIO DE JANEIRO – RJ



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - HUCFF/UFRJ

CERTIFICADO

Certifico que Normeide Pedreira dos Santos participou do XVII Curso de Metodologia da Investigação Científica oferecido pelo programa ICOHRTA AIDS/TB, no período de 19 a 23 de setembro e de 03 a 07 de outubro de 2011, com carga horária de 80 horas, na categoria aluno.

Assinatura manuscrita de Antônio Ruffino-Netto.

Antônio Ruffino-Netto

Professor Titular da FMRP-USP

Pesquisador do Projeto ICOHRTA AIDS/TB

Assinatura manuscrita de José Roberto Lapa e Silva.

José Roberto Lapa e Silva

Professor Titular da Faculdade de Medicina da UFRJ

Pesquisador Principal do Projeto ICOHRTA AIDS/TB

ANEXO VIII: PRÊMIO SOB A FORMA DE SUBSÍDIO ECONÔMICO PELA APRESENTAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA



Instituto de
Doenças do Tórax
IDT/UFRJ

Rio de Janeiro, 27 de fevereiro de 2012

Diretor Executivo:
**Sonia Catarina de Abreu
Figueiredo**

DECLARAÇÃO

*Diretor Adjunto de
Saúde:*
**Hermengarda Patrícia
de Mello Santoro**

Declaro para determinados fins que o projeto de pesquisa intitulado "Avaliação da Associação Entre HTLV-1 e Tuberculose em um Centro de Referência em Salvador-BA" de autoria da Dr^a Normeide Pedreira dos Santos durante o Curso de Metodologia da Investigação Científica no período 13 a 23 de setembro e 03 a 07 de outubro de 2011 foi classificado entre os cinco projetos que receberam requisitos para premiação, obtendo um financiamento de R\$ 5.000,00 do projeto de pesquisa intitulado "Innovative approaches for tuberculosis control in Brazil", número 1 U2R TW006883-06, do Programa ICOHRTA AIDS/TB, patrocinado pelo **Fogarty International Center/National Institutes of Health** dos Estados Unidos.

*Diretor Adjunto de
Pesquisa:*
Marcus Barreto Conde

*Diretora Adjunta de
Administração:*
**Márlene de Oliveira
Pereira**

Coordenador de Ensino:
**Fernanda Carvalho de
Queiroz Mello**

Secretária Executiva:
**Dominique Souza
Gurjão**

Endereço da Sede:
**Prédio do Hospital
Universitário Clementino
Fraga Filho,
Sala 01D56, 1º andar.**

Telefone:
(55-21)2562-2887

Telefax:
(55-21)2270-2241

*Caixa Postal: 68.019
Cidade Universitária
Rio de Janeiro - RJ
Brasil
CEP: 21944-970*

E-mail:
direcaoldt@hucff.ufrj.br

Atenciosamente,

Prof. José Roberto Lapa e Silva
Professor Titular de Pneumologia da UFRJ
Pesquisador Principal do Projeto ICOHRTA AIDS/TB

ANEXO IX: CO-ORIENTAÇÃO DE MONOGRAFIA DO ALUNO DE GRADUAÇÃO



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz

CERTIFICADO

Declaro, para os devidos fins, que a doutoranda Normeide Pedreira dos Santos França, co-orientou o estudante de Iniciação Científica Leonardo Pereira Santana, no projeto de pesquisa intitulado: "Avaliação clínica e epidemiológica de pacientes infectados pelo HTLV-1 com notificação de tuberculose acompanhados em centro de referência na cidade de Salvador-BA", no período de agosto de 2012 a julho de 2013.

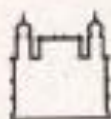
Salvador, 06 de outubro de 2014.


Maria Fernanda Rios Grassi
Pesquisadora Titular
Chefe do LASP

Maria Fernanda Rios Grassi
Pesquisadora Titular
Chefe do LASP
Mat. 0283273
LASP/FIOCRUZ

LASP (Laboratório Avançado de Saúde Pública)
Rua Waldemar Falção, nº 121, Candeias, Salvador-Bahia, CEP 40296-710, Brasil
Tel. (71) 3176-2213/31762246 Fax (71) 3176-2300

ANEXO X: CO-ORIENTAÇÃO DE MONOGRAFIA DO ALUNO DE GRADUAÇÃO



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

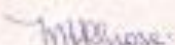
Fundação Oswaldo Cruz

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz

CERTIFICADO

Declaro, para os devidos fins, que a doutoranda Normeide Pedreira dos Santos França, co-orientou o estudante de Iniciação Científica Louran Andrade Reis Passos, no projeto de pesquisa intitulado "Avaliação da resposta imune celular em indivíduos coinfetados por HTLV-1 e tuberculose", no período de agosto de 2011 a julho 2012.

Salvador, 08 de outubro de 2014.


Maria Fernanda Rios Grassi
Pesquisadora Titular
Chefe do LASP

Maria Fernanda Rios Grassi
Pesquisadora Associada
Chefe do LASP
RMC 3281273
LASP@FIOCRUZ

LASP (Laboratório Avançado de Saúde Pública)
Rua Waldemar Falcão, nº 121, Casa de Acaçá, Salvador-Bahia, CEP 40296-710, Brasil
Tel. (71) 3176-2213/31762246 Fax (71) 3176-2300

**ANEXO XI: ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA CIÊNCIA &
SAÚDE COLETIVA**

**COMPLETUDE DAS FICHAS DE NOTIFICAÇÃO DE TUBERCULOSE NOS
MUNICÍPIOS PRIORITÁRIOS DA BAHIA PARA CONTROLE DA DOENÇA EM
INDIVÍDUOS COM HIV/AIDS.**

Ciência & Saúde Coletiva**Completude das fichas de notificação de Tuberculose nos municípios prioritários da Bahia para controle da doença em indivíduos com HIV/AIDS**

Journal:	Ciência & Saúde Coletiva
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Free Theme Article
Keywords:	Tuberculose, HIV, Vigilância da população, Notificação de doenças

SCHOLARONE™
Manuscripts

view Only

<http://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo>**Completude das fichas de notificação de Tuberculose nos municípios prioritários da Bahia para controle da doença em indivíduos com HIV/Aids**

Monique Lírio¹, Normeide Pedreira dos Santos², Louran Andrade Reis Passos³, Afrânio Kritski⁴, Bernardo Galvão-Castro^{2,5}, Maria Fernanda Rios Grassi^{2,5}

1- Residência de Infectologia – Universidade Federal da Bahia;

- 2- Curso de pós-graduação da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública;
- 3- Curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública;
- 4- Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro;
- 5- Laboratório Avançado de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz-BA

Autor para correspondência:

Maria Fernanda Rios-Grassi, MD, PhD,
Laboratório Avançado de Saúde Pública
Fundação Oswaldo Cruz-Bahia (FIOCRUZ),
Rua Waldemar Falcão, 121, Candeal,
CEP: 40296-710 Salvador, Bahia, Brazil.
E-mail: grassi@bahia.fiocruz.br

APOIO FINANCEIRO

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB)
Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)- BA

RESUMO

O controle da co-infecção HIV/Tuberculose (TB) ainda representa um desafio para a saúde pública. Ambas as doenças são de notificação obrigatória e o Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Sinan) é o órgão responsável pela coleta e processamento das fichas individuais de notificação e acompanhamento. O preenchimento adequado dos campos destas fichas (completude) é essencial para acompanhar a dinâmica da doença e definir prioridades de intervenção. O objetivo deste estudo foi avaliar a completude das fichas de notificações de tuberculose nos municípios prioritários da Bahia (Camaçari, Feira de Santana, Ilhéus, Itabuna, Jequié, Lauro de Freitas, Porto Seguro, Teixeira de Freitas, Paulo Afonso e Barreiras e Salvador) para controle da doença em indivíduos com HIV/AIDS, através dos relatórios de tabulação do Sinan no período de 2001 a 2010. Os resultados demonstraram que apesar da completude do campo HIV estar acima de 50%, mais da metade das fichas estavam preenchidas como “não realizado” ou “em andamento” em todos os municípios avaliados no período. A baixa completude das fichas de notificação pode comprometer a qualidade de vigilância dos casos de TB. Os resultados sugerem a necessidade de maior disponibilidade de teste para HIV nestes indivíduos.

Palavras chave: Tuberculose; HIV; Vigilância da população; Notificação de doenças.

ABSTRACT

The control of HIV / Tuberculosis (TB) co -infection remains a challenge for public health. Notification is mandatory for both diseases and the National Case Registry Database (Sinan) is responsible for the collection and processing of individual forms of reporting and monitoring. The adequate fulfillment of these fields chips (completeness) is essential to follow the dynamics of the disease and set priorities for intervention. The aim of this study was to evaluate the completeness of the notification forms of tuberculosis in the priority municipalities of Bahia (Camaçari , Feira de Santana , Ilhéus , Itabuna, Jequié, Lauro de Freitas , Porto Seguro , Teixeira de Freitas , Paulo Afonso, Barreiras and Salvador) to control the disease in individuals with HIV / AIDS using tabulations obtained from the Sinan in the period from 2001to 2010 . The results showed that despite the completeness of the field HIV be above 50 %, more than half the cases were met as “undone” or “being processed” in all municipalities assessed in the period. The low completeness of reporting forms may compromise the quality of surveillance of TB cases. The results suggest the need for greater availability of HIV testing in these individuals.

Keywords: Tuberculosis; HIV; Public health surveillance; Disease notification

RESUMEN

Controlar la co-infección VIH / Tuberculosis (TB) es un reto para la salud pública. Ambas enfermedades son de notificación obligatoria y el Sistema Nacional de Enfermedades de Declaración (Sinan) es responsable de la recogida y seguimiento de los formularios. El adecuado cumplimiento de estos campos (completitud) es esencial para seguir la dinámica de la enfermedad y establecer prioridades para la intervención. El objetivo de este estudio fue evaluar la completitud de los formularios de notificación de la tuberculosis en los municipios prioritarios de Bahía (Camaçari, Feira de Santana, Ilhéus , Itabuna Jequié , Lauro de Freitas, Porto Seguro , Teixeira de Freitas, Paulo Afonso Barreiras y Salvador) en las personas con VIH / SIDA , a través de informes del Sinan de 2001 a 2010. Los resultados mostraron que apesar de la completitud del VIH por encima de 50 %, más de la mitad de las fichas fueron recibidos como " no realizada " o "en progreso" en todos los municipios. La escasa integridad de los formularios puede poner en peligro la calidad de la vigilancia de los casos de tuberculosis . Los resultados sugieren la necesidad de una mayor disponibilidad de la prueba del VIH en estos individuos.

Palabras clave: tuberculosis; VIH; vigilancia de la salud pública; Notificación de enfermedades.

1 INTRODUÇÃO

Até meados da década de 1980 a tuberculose (TB) esteve sob controle nos países desenvolvidos, porém, com o surgimento da epidemia de HIV/aids, houve um recrudescimento do número de casos de TB. Na década de 1990, a doença foi considerada a segunda epidemia da Ásia, África e América Latina e em 1993 foi declarada uma emergência global pela OMS¹. Dos anos 90 até 2012, a prevalência de TB obteve queda global de 37%. Apesar disso, o alvo de redução de 50% até o ano de 2015 estabelecido pela OMS está longe de ser atingido, segundo dado da própria organização².

Atualmente, o Brasil está entre os 22 países com maior incidência de TB e é o 17º em número de casos³. A Bahia é o terceiro estado brasileiro em número absoluto de casos e o décimo entre os maiores coeficientes de incidência da doença no país⁴.

O controle da co-infecção HIV/TB representa um desafio para a saúde pública, visto que, apesar da existência de diagnóstico e tratamento disponíveis, a TB é responsável por mais de um quarto das mortes nos indivíduos com aids no mundo⁵ e cerca de 43% dos pacientes coinfectados apresentam resistência a tuberculostáticos⁶.

A coinfecção é mais frequente nas regiões com alta prevalência de TB. No final da década de 90, o risco relativo desta coinfecção na América Latina foi aproximadamente três vezes superior ao dos Estados Unidos, onde a prevalência de HIV era 11% entre indivíduos com TB⁷. No Brasil, a prevalência de infecção pelo HIV é de 20% entre pacientes infectados pelo *M. tuberculosis*⁸. Na Bahia, em 2007, 8,8% dos pacientes internados por TB em hospital de referência estavam infectados pelo HIV⁹.

Aids e TB são doenças de notificação obrigatória e o Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Sinan) é o órgão responsável pela coleta e processamento das fichas individuais de notificação e acompanhamento¹⁰. O preenchimento adequado dos campos destas fichas (completude) é essencial para acompanhar a dinâmica da doença e definir prioridades de intervenção¹¹. A falta de troca de dados entre os programas de aids e TB pode contribuir para desfechos desfavoráveis, como a mortalidade, que alcança níveis superiores a 50% na coinfecção¹².

Objetivando descentralizar e agilizar a assistência aos casos mais graves de TB (reações adversas ou resistência aos tuberculostáticos e co-morbidades como diabetes, hepatites e HIV/aids), o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) modificou em 2009 os critérios para priorização de municípios. Os critérios atuais incluem as capitais, cidades com população maior ou igual a 100.000 habitantes, com taxa de incidência de TB superior a 80%

da taxa nacional e com taxa de mortalidade por TB superior à taxa nacional¹³. Atualmente existem 181 municípios prioritários no Brasil, dos quais 11 estão localizados na Bahia⁴.

O objetivo deste estudo foi avaliar a completude das fichas de notificação de Tuberculose em indivíduos com HIV/AIDS nos municípios prioritários para controle de TB na Bahia.

2 MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo, cujos dados foram coletados nos relatórios do Sinan (<http://tabnet.datasus.gov.br>), abrangendo dez anos (janeiro de 2001 a dezembro de 2010). A amostra foi representada por todos os municípios prioritários do estado da Bahia: Camaçari, Feira de Santana, Ilhéus, Itabuna, Jequié, Lauro de Freitas, Porto Seguro, Teixeira de Freitas, Paulo Afonso e Barreiras, além da capital Salvador⁴. Os dados foram coletados por três estudantes de iniciação científica previamente capacitados e supervisionados pelos pesquisadores.

Foi analisada a completude dos campos HIV e aids em todas as fichas de notificação de TB no período do estudo. Adicionalmente, foram avaliadas outras sete variáveis relacionadas à coinfeção: baciloscopias do escarro (1^a, 2^a, do 2^o mês e do 6^o mês), cultura do escarro, forma clínica de tuberculose e situação de encerramento.

A análise da completude baseou-se na classificação do Sinan para avaliação qualitativa: categoria 1 quando há 0 a 25% de completude; categoria 2 entre 25,1% e 50%; categoria 3 entre 50,1% e 75% e categoria 4 para completude entre 75,1% e 100%¹⁴. A classificação anteriormente proposta pelo Sinan categorizava como excelente o preenchimento acima de 90% dos campos, regular entre 70 e 89% e ruim abaixo de 70%¹⁵. Os campos “ignorados”/”em branco” foram considerados dados incompletos e excluídos.

3 RESULTADOS

Nos dez anos do estudo, houve 44.952 notificações de TB nos municípios avaliados, correspondendo a 59,7% do total de notificações do agravo no estado (75.246) no período. Salvador teve o maior número absoluto de notificações (33.987), seguida por Feira de Santana (2.519), Itabuna (1.740) e Ilhéus (1.417).

A **tabela I** demonstra a completude das fichas de notificação de tuberculose quanto às variáveis HIV e aids. Para o campo HIV, o percentual de preenchimento variou de 64,7%

(Jequié) a 95,6% (Feira de Santana). Jequié e Itabuna foram classificadas como categoria 3 e os demais municípios como categoria 4. O percentual dos campos preenchidos como “em andamento” ou “não realizado” somaram mais de 57% em todos os municípios avaliados, variando de 57,2% em Porto Seguro a 89,6% em Itabuna. Feira de Santana, o município com maior completude para HIV, foi o que teve maior percentual de “não realizado” (84,5%). Quanto aos casos positivos, somaram 2.025, representando 4,5% das notificações do período (44.952).

No que se refere à variável aids, a completude ficou abaixo de 50% em todos os municípios, variando de 10,1% (Barreiras) a 40,6% (Lauro de Freitas). Sete municípios foram classificados como categoria 1: Barreiras (10,1%), Ilhéus (13,5%), Itabuna (17,5%), Jequié (15,4), Porto Seguro (23,4%), Salvador (23,6%) e Teixeira de Freitas (17,5%), estando os demais classificados na categoria 2.

A **tabela II** apresenta a completude das variáveis relacionadas à coinfeção HIV/TB: As variáveis 1ª baciloscopia e forma clínica obtiveram 100% de completude (categoria 4) em todos os municípios avaliados. A 2ª baciloscopia ficou na categoria 2 em sete dos onze municípios e na categoria 4 apenas um, estando os demais na categoria 3. As menores completudes para as baciloscopias do 2º e do 6º mês foram em Teixeira de Freitas (29,2% e 16,7% respectivamente) e as maiores em Feira de Santana (89,2% e 79,7%). A situação de encerramento foi classificada como categoria 4 para nove municípios, estando os outros dois na categoria 3.

Na **tabela 3** está descrita a completude das variáveis relacionadas aos pacientes com aids/TB: a completude da 1ª baciloscopia ficou nas categorias 2, 3 e 4 para, respectivamente, 2, 6 e 3 municípios; para a 2ª baciloscopia, dois municípios obtiveram completude 3 (Barreiras e Paulo Afonso) estando os demais nas categorias 1 e 2. Em todos os municípios, as baciloscopias do 2º e do 6º mês e a cultura do escarro ficaram nas categorias 1 e 2. Para a variável forma clínica todos os municípios alcançaram completude 4 e para situação de encerramento, apenas Salvador ficou na categoria 3, enquanto os demais municípios foram categoria 4.

4 DISCUSSÃO

Os resultados apresentados evidenciam que a completude dos campos HIV e aids nas fichas de notificação de TB ainda está aquém do desejado pelas autoridades sanitárias do país.

A necessidade de melhorar o acesso à testagem para HIV em indivíduos com tuberculose tem sido descrita na literatura. Sanchez et al¹⁶ avaliando o desfecho clínico de TB em indivíduos com e sem HIV, relataram que a sorologia para HIV não estava disponível para 32% dos casos de TB notificados no Brasil entre 2003 e 2008. Ainda neste estudo o risco de desfecho desfavorável foi três vezes maior em pacientes positivos para HIV comparado aos soronegativos, com risco intermediário no grupo que não realizou a sorologia, sugerindo a possibilidade de indivíduos soropositivos não diagnosticados. No presente trabalho, também se identificou que, apesar da completude do campo HIV estar nas categorias 3 e 4, mais da metade das fichas estavam preenchidas como “não realizado” ou “em andamento” em todos os municípios avaliados no período. A não realização dos testes contraria a recomendação do Ministério da Saúde para a testagem em todos os pacientes com TB¹⁷, comprometendo a assistência e dificultando o planejamento de ações preventivas e de controle do agravo. O alto percentual de preenchimento como “em andamento” pode ser explicado pela demora na liberação dos resultados e ausência de atualização dos dados pelas Secretarias Municipais da Saúde, devendo ser tomadas as providências cabíveis para correção destes entraves. Destaca-se que o teste para HIV e a disponibilização de terapia antirretroviral em indivíduos coinfectados com TB são consideradas prioridades pela OMS para controle desta doença².

A técnica de *linkage* que diz respeito ao relacionamento de registros é uma alternativa que possibilita a recuperação de dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade, o Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral, o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos e o Sinan/aids¹⁸. A divulgação desta técnica e o treinamento dos profissionais de vigilância epidemiológica são necessários para a melhoria da completude de dados do SINAN.

A completude para aids ficou abaixo de 50% em todos os municípios avaliados. A diferença de completude entre as variáveis HIV e aids pode estar relacionada às diretrizes para preenchimento das fichas¹⁹: preencher o campo HIV é obrigatório para que a notificação seja lançada no banco de dados do Sinan, enquanto o campo aids é de preenchimento essencial (o não preenchimento prejudica o desenvolvimento de ações específicas para a coinfeção, mas não impede o registro da notificação).

Da mesma forma pode ser explicada a completude 4 para a forma clínica (preenchimento obrigatório) nos pacientes com aids/TB em todos os municípios. O campo situação de encerramento, apesar de ser de preenchimento essencial, teve completude 4 na quase totalidade (10/11) provavelmente pela sua importância para a definição da eficácia e da

qualidade das ações do PNCT do município, principalmente no que se refere à coinfeção HIV/TB. Importa ressaltar que esta coinfeção é considerada um dos principais fatores para a resistência aos tuberculostáticos¹⁷, o que tem se configurado num grave problema em países desenvolvidos e em desenvolvimento.

A escassez de informações em todos os campos com baixa completude pode estar ainda relacionada ao conceito errôneo de alguns profissionais da saúde, de que as fichas de notificação representam uma questão meramente burocrática, sem impacto sobre o panorama da saúde²⁰. É importante salientar que este estudo tem limitações por utilizar dados secundários com provável retardo na atualização pelas Secretarias Municipais da Saúde. Também não permitiu conhecer a prevalência da coinfeção, em virtude da baixa realização de sorologias. Entretanto, os resultados obtidos são relevantes, pelo pioneirismo em avaliar os municípios prioritários da Bahia em uma década de notificações de TB. O conhecimento destes resultados poderá desencadear ações para reversão do cenário atual.

AGRADECIMENTOS

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB)

Programa de Apoio a Núcleos Emergentes (PRONEM)

Professor Juarez Dias – Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB)

Acadêmico Luan Cesare Grillo – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP)

REFERÊNCIAS

1. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. Global Burden of Tuberculosis: Supplemental Appendixes. JAMA. 1999;282(7):677-86.
2. World Health Organization. Global Report Tuberculosis 2013: Geneva: World Health Organization; 2013.
3. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Portal da Saúde notícias [cited 2012 May 24]. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&i_d_area=124&CO_NOTICIA=1165.
4. Bahia. Diretoria de Vigilância Epidemiológica (DIVEP) da Bahia [homepage on the Internet]. Boletim Epidemiológico da Tuberculose – Bahia, 2011 [cited 2012 May 24].

Disponível em

http://www.suvisa.ba.gov.br/sites/default/files/Boletim%20TB%20dez2011_0_0.pdf.

Acesso em mai 2012.

5. Tuberculosis and HIV: time for an intensified response Tedros Adhanom Ghebreyesus, Michel Kazatchkine, Michel Sidibé, Hiroki Nakatani. *The Lancet* - 22 May 2010 (Vol. 375, Issue 9728, Pages 1757-1758)
6. Campos PE, Suarez PG, Sanchez J, Zavala D, Arevalo J, Ticona E et al. Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-infected persons, Peru. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(12):1571-78.
7. Santos JS & Beck ST. A coinfeção tuberculose e HIV: um importante desafio - Artigo de revisão. *RBAC.* 2009;41(3):209-215.
8. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Co-infecção HIV/TB: resposta nacional e integração das agendas [cited 2012 Oct 16]. Disponível em portal.saude.gov.br/portal/.../painel3_aids_mariangela_draurio.pdf
9. Matos ED, Lemos ACM, Bittencourt C, Mesquita CL, Kuhn PC. Prevalence of HIV Infection in Patients Hospitalized for Tuberculosis in Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2007; 11(2):208-11.
10. Brasil. Ministério da Saude [homepage on the Internet]. Gabinete do Ministro. Portaria GM/MS N° 2325 de 08 de dezembro de 2003. Define a relação de doenças de notificação compulsória para todo território nacional [cited 2012 May 24]. Disponível em <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2003/GM/GM-2325.htm>.
11. Brasil. Ministério da Saude [homepage on the Internet]. Sinan - Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Brasília: Ministério da Saúde. Portal da Saúde. O que é o Sinan [cited 2012 May 24]. Disponível em <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/index.php?name=Tnet>
12. Miranda, Angelica Espinosa, Golub, Jonathan E., Lucena, Francisca de Fátima, Maciel, Ethel Noia, Gurgel, Maria de Fátima, & Dietze, Reynaldo. (2009). Tuberculosis and AIDS co-morbidity in Brazil: linkage of the tuberculosis and AIDS databases. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 13(2), 137-141.
13. Brasil. Ministério da Saude [homepage on the Internet]. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Nota técnica n° 15 CGPNCTIDEVEP/SVSIMS. Define critérios

- para a priorização de municípios no controle da tuberculose no Brasil [cited 2012 Sep 28]. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tecnica_prioritarios.pdf
14. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the internet]. Sinan - Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Tuberculose: instruções para o preenchimento da ficha de notificação/investigação [cited 2012 May 24]. Disponível em: <http://www.sms.rio.rj.gov.br/coe/GTSINAN/Documenta%E7%E3o%20SINAN/Documenta%E7%E3o%20do%20sistema/Instrucionais%20de%20preenchimento%20das%20fichas/Tuberculose.pdf>.
 15. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasil: Ministério da Saúde; 2011.
 16. Sanchez M, Bartholomay P, Arakaki-Sanchez D, Enarson D, Bissell K, Barreira D, et al. Outcomes of TB treatment by HIV status in national recording systems in Brazil, 2003-2008. PLoS One. 2012;7(3):e33129.
 17. 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.
 18. Almeida MA, Alencar GP. Informações em Saúde: Necessidade de Introdução de Mecanismos de Gerenciamento dos Sistemas. Informe Epidemiológico do SUS. 2000;9(4):241-48.
 19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação: Dicionário de Dados – SINAN NET. Disponível em: http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/novo/Documentos/SinanNet/dicionario/DIC_DADO S_Tuberculose.pdf
 20. Santos NP, Lírio M, Passos LAR, Dias JP, Kritski AL, Galvão-Castro B et al. Completude das fichas de notificações de tuberculose em cinco capitais do Brasil com elevada incidência da doença. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2013; 39(2), 221-225.

INSTITUIÇÕES COLABORADORAS E FINANCIAMENTO

Este estudo está inserido em um programa de “Colaboração entre Programas de Pós-graduação (PG) em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde

Pública (EBMSP) e Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) para desenvolvimento da Pós-graduação e pesquisa em infecções por HTLV-1 e Tuberculose” e está vinculado à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES/MEC) / Programa Nacional de Cooperação Acadêmica (PROCAD).

Os custos desta pesquisa foram inteiramente cobertos pela PROCAD/ CAPES.

As bolsas de iniciação científica foram viabilizadas pela Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB) e pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) – Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) – BA – Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz.

Tabela I- Completude das variáveis HIV e AIDS, estado da Bahia. Período: Janeiro 2001 - Dezembro 2010.

Município	notificações	HIV					AIDS		
		Completude n (%)	Positivo n (%)	Negativo n (%)	Em andamento n (%)	Não Realizado n (%)	Completude n (%)	Sim n (%)	Não n (%)
Barreiras	571	510 (89,3)	12 (2,1)	209 (36,60)	61 (10,7)	289 (50,6)	58 (10,1)	11 (1,9)	47 (8,2)
Camaçari	1.070	955 (89,2)	27 (2,5)	241 (22,52)	112 (10,5)	687 (64,2)	309 (28,9)	21 (2)	288 (26,9)
Feira de Santana	2.519	2.408 (95,59)	74 (2,9)	206 (8,2)	111 (4,41)	2.128 (84,5)	722 (28,6)	61 (2,4)	661 (26,2)
Ilhéus	1.417	1.261 (88,99)	45 (3,17)	217 (15,3)	156 (11,0)	999 (70,5)	192 (13,5)	34 (2,4)	158 (11,1)
Itabuna	1.740	1.302 (74,8)	46 (2,6)	136 (7,8)	438 (25,2)	1.120 (64,4)	305 (17,5)	31 (2,8)	274 (14,7)
Jequié	911	589 (64,7)	26 (2,9)	225 (24,70)	319 (35,0)	338 (37,1)	140 (15,4)	11 (1,2)	129 (14,2)
Lauro de Freitas	556	479 (86,2)	18 (3,2)	159 (28,60)	74 (13,3)	302 (54,3)	226 (40,6)	16 (2,9)	210 (37,7)
Paulo Afonso	436	404 (92,7)	8 (1,8)	82 (18,8)	32 (7,3)	314 (72,0)	121 (27,9)	6 (1,4)	116 (26,5)
Porto Seguro	753	577 (76,6)	50 (6,6)	271 (35,99)	175 (23,2)	256 (34,0)	176 (23,4)	34 (2,5)	142 (20,9)
Salvador	33.987	27.176 (79,99)	1.695 (4,99)	3.439 (10,1)	6.713 (19,8)	22.042 (64, 9)	8.008 (23,6)	1.497 (4,4)	6.517 (19,2)
Teixeira de Freitas	992	790 (79,64)	24 (2,4)	185 (18,65)	201 (20,26)	581 (58,57)	174 (17,5)	26 (9,2)	148 (8,3)

Tabela II - Completude das variáveis baciloscopias, cultura do escarro, forma clínica e situação de encerramento nos indivíduos coinfectados TB/HIV, estado da Bahia. Período: Janeiro 2001 - Dezembro 2010.

Indivíduos com HIV/TB (n)	Completude						
	1 ^a baciloscopia	2 ^a baciloscopia	Baciloscopia do 2º mês	Baciloscopia do 6º mês	Cultura do escarro	Forma clínica	Situação de encerramento
Barreiras (12)	12 (100)	10 (83,3)	10 (83,3)	8 (66,7)	12 (100)	12 (100)	12 (100)
Camaçari (27)	27 (100)	14 (51,9)	22 (81,5)	17 (62,96)	25 (92,59)	27 (100)	26 (96,3)
Feira de Santana (74)	74 (100)	35 (47,3)	66 (89,2)	59 (79,7)	72 (97,3)	74 (100)	71 (95,95)
Ilhéus (45)	45 (100)	20 (44,4)	32 (71,11)	24 (53,33)	36 (80,00)	45 (100)	45 (100)
Itabuna (46)	46 (100)	22 (47,8)	38 (82,6)	31 (67,4)	42 (91,3)	46 (100)	45 (97,8)
Jequié (26)	26 (100)	8 (30,8)	23 (88,5)	16 (61,5)	25 (96,2)	26 (100)	26 (100)
Lauro de Freitas (18)	18 (100)	11 (61,1)	7 (38,4)	6 (33,3)	13 (72,2)	18 (100)	17 (94,4)
Paulo Afonso (8)	8 (100)	6 (75,0)	5 (62,5)	4 (50,00)	8 (100)	8 (100)	8 (100)
Porto Seguro (50)	50 (100)	21 (42,0)	20 (40,00)	14 (28,00)	46 (92,00)	50 (100)	50 (100)
Salvador (1.695)	1.695 (100)	799 (47,1)	664 (39,2)	572 (33,8)	1.247 (73,6)	1.695 (100)	1.162 (68,6)
Teixeira de Freitas (24)	24 (100)	11 (45,8)	7 (29,2)	4 (16,7)	24 (100)	24 (100)	18 (75,0)

Tabela III - Completude das variáveis baciloscopias, cultura do escarro, forma clínica e situação de encerramento nos indivíduos com TB e AIDS, estado da Bahia. Período: Janeiro 2001 - Dezembro 2010.

Indivíduos com AIDS/TB (n)	Completude n (%)						
	1ª baciloscopia	2ª baciloscopia	Baciloscopia do 2º mês	Baciloscopia do 6º mês	Cultura do escarro	Forma clínica	Situação de encerramento
Barreiras (11)	8 (72,7)	6 (54,5)	5 (45,4)	5 (45,4)	4 (45,4)	11 (100)	11 (100)
Camaçari (21)	17 (80,9)	7 (33,3)	6 (28,6)	5 (23,8)	5 (23,8)	21 (100)	21 (100)
Feira de Santana (61)	25 (41)	14 (22,9)	7 (11,5)	5 (8,2)	5 (8,2)	61 (100)	58 (95,1)
Ilhéus (34)	23 (67,3)	10 (29,4)	10 (29,4)	8 (23,5)	8 (23,5)	34 (100)	34 (100)
Itabuna (31)	18 (58)	8 (25,8)	8 (25,8)	1 (3,2)	1 (3,2)	31 (100)	30 (96,8)
Jequié (11)	6 (54,5)	3 (27,3)	4 (36,7)	3 (27,3)	3 (27,3)	11 (100)	11 (100)
Lauro de Freitas (16)	14 (87,5)	8 (50)	3 (18,7)	3 (18,7)	3 (18,7)	16 (100)	15 (93,7)
Paulo Afonso (6)	5 (83,3)	4 (66,7)	0 (0)	1 (16,7)	1 (16,7)	6 (100)	6 (100)
Porto Seguro (34)	17 (50)	4 (11,8)	9 (26,5)	9 (26,5)	9 (26,5)	34 (100)	34 (100)
Salvador (1.497)	985 (65,8)	370 (24,7)	165 (11)	106 (7,1)	106 (7,1)	1.497 (100)	1.008 (63,3)
Teixeira de Freitas (26)	15 (57,7)	2 (7,7)	7 (26,9)	3 (11,5)	3 (11,5)	26 (100)	20 (76,9)