



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

GABRIELE MACEDO MASCARENHAS

**PERFIL LABORATORIAL DE PACIENTES ANÊMICOS EM TRATAMENTO
PARA HIV/TB.**

Salvador
2021

GABRIELE MACEDO MASCARENHAS

**PERFIL LABORATORIAL DE PACIENTES ANÊMICOS EM TRATAMENTO
PARA HIV/TB.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Bruno de Bezerril
Andrade

Coorientador: MSc. Mariana Araújo Pereira

**Salvador
2021**

AGRADECIMENTOS

A entrega do TCC representa o encerramento de um ciclo lindo, iniciado dois anos atrás. Foram inúmeras horas dedicadas a esse projeto, que cresceu – após muita dedicação e esforço – e deu origem a esse trabalho que me deixa orgulhosa e grata. Após essa longa jornada, dedico esse espaço para agradecer àqueles que me auxiliaram durante todo o processo.

Agradeço aos meus pais, Luciano e Soraia, e à minha irmã, Andressa, por todo amor, apoio, compreensão e paciência comigo, sobretudo durante os anos dedicados a esse trabalho. Obrigada por acreditarem nos meus sonhos. À minha tia Sofia e vó Valdete, por serem fontes inesgotáveis de inspiração para mim. À Laís, Dinho e vó Diva, por todo carinho e afeto depositados em mim. Sem vocês, nada disso teria sentido.

Ao meu orientador, Dr. Bruno Bezerril, por todo conhecimento compartilhado. À minha coorientadora, MSc. Mariana Araújo, por todo apoio, paciência e persistência; pelas muitas reuniões, mensagens no Whatsapp e correções; por me fazer enxergar minha capacidade em coisas que não imaginaria. Mari, você foi muito importante na confecção do meu TCC. Muito obrigada!

À Gustavo, por ter escutado (muito) sobre esse trabalho, por ter lido, corrigido e opinado inúmeras vezes; por ser meu exemplo na medicina e fora dela; por ser meu maior parceiro, meu melhor amigo e o meu amor. Obrigada por estar ao meu lado.

Aos meus companheiros de jornada: Giovanna, Gustavo Lopes, João Guilherme e Yuri, obrigada por tornarem tudo mais leve. Giovanna, muito obrigada por acreditar em mim e ser a melhor amiga que eu poderia ter. Gustavo, agradeço a parceria e amor diários (e também por tirar todas as minhas dúvidas do TCC). Yuri e João, obrigada por dividirem as dores e as delícias de metodologia comigo, pelos incentivos e risadas ao longo desses dois anos.

Às minhas Brownies e aos meus amigos do Nárnia, por todo carinho e companheirismo. Sou mais feliz com vocês ao meu lado.

Aos pacientes que me sempre me ensinam tanto, dia após dia. Sem vocês, esse trabalho também não seria possível. Vocês são a minha principal fonte de aprendizado na medicina e na vida. Que eu sempre me inspire em vocês e faça por vocês.

E por último, mas não menos importante, agradeço à Deus e à Santa Dulce dos Pobres, por não deixarem faltar força em qualquer momento da minha vida.

RESUMO

Introdução: Indivíduos coinfectados com HIV/TB comumente apresentam anemia o que pode afetar o desfecho de tratamento das infecções. Embora alguns estudos mostrem essa associação, pouco se discute sobre o impacto da anemia nas alterações laboratoriais de acordo com o sexo biológico do indivíduo. O presente estudo teve como objetivo avaliar o perfil laboratorial de pacientes HIV/TB anêmicos e não anêmicos estratificados pelo sexo. **Objetivo primário:** Avaliar o perfil laboratorial de pacientes anêmicos, coinfectados com HIV/TB, de acordo com o sexo. **Objetivos secundários:** Avaliar o perfil celular dos pacientes coinfectados com HIV/TB com e sem anemia, de acordo com o sexo; Avaliar o perfil bioquímico dos pacientes coinfectados com HIV/TB com e sem anemia, de acordo com o sexo; Identificar a associação entre os níveis de hemoglobina e marcadores bioquímicos com os desfechos de tratamento, de acordo com o sexo. **Metodologia:** Trata-se de um estudo do tipo coorte retrospectiva. **População:** Foram coletadas informações de 275 prontuários de pacientes com HIV/TB em tratamento antituberculose, atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, entre os anos de 2000 e 2016. **Crerérios de inclusão:** Indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos, soropositivos para HIV, com sintomas clínicos de TB com ou sem cultura positiva. Para aqueles que tiveram cultura negativa, foi considerada TB após exclusão de outras doenças oportunistas. **Crerérios de exclusão:** Ausência de dados bioquímicos ou laboratoriais em algum tempo do estudo. **Resultados:** A amostra contou com 190 pacientes, que foram estratificados com base no sexo biológico, sendo 139 do sexo masculino (73,15%) e 51 do sexo feminino (26,84%). De forma geral, a mediana de idade foi 37,5 anos (IQR: 31 – 46 anos) e 84,2% (n=160) dos pacientes apresentaram anemia basal. Com relação às características clínicas, destaca-se que apenas pacientes do sexo masculino apresentaram resistência a medicamentos (n=13). A fim de analisar os dados celulares e bioquímicos, a amostra foi subdividida em 4 grupos: mulheres com anemia, mulheres sem anemia, homens com anemia e homens sem anemia. Dos resultados com significância estatística, foi observado que homens e mulheres com anemia apresentaram menores níveis de hemácia, hematócrito, eosinófilos e albumina, em comparação aos homens e mulheres sem anemia. Além disso, as mulheres anêmicas apresentaram menor nível de bilirrubina total e maiores níveis de ALT e neutrófilos, quando comparadas às não anêmicas. Com relação aos homens anêmicos, estes apresentaram maiores níveis de ALT, AST, GGT e bilirrubina direta, em comparação aos homens sem anemia. Entre homens e mulheres anêmicos, observa-se que os níveis de creatinina foram maiores no sexo masculino. Com relação aos desfechos, os indivíduos do sexo masculino apresentaram maior taxa de cura. **Conclusão:** No presente estudo foi possível observar que a presença da anemia está relacionada a maiores níveis de marcadores de lesão hepática, sobretudo em indivíduos do sexo masculino. O cuidado com pacientes HIV/TB anêmicos deve ser aprimorado a fim de possibilitar uma melhor investigação de inflamação sistêmica precoce, com maior atenção para homens neste aspecto.

Palavras-chave: Tuberculose. HIV. Anemia. Coinfecção.

ABSTRACT

Introduction: Individuals co-infected with HIV/TB commonly present anemia at the beginning of antituberculosis treatment, which can affect the outcome of this treatment. Although some studies show this association, little is discussed about the impact of anemia on laboratory changes according to the individual's biological sex. The present study aimed to assess the laboratory profile of anemic and non-anemic HIV/TB patients stratified by sex. **Primary objective:** To evaluate the laboratory profile of anemic patients, co-infected with HIV/TB, according to gender. **Secondary objectives:** To assess the cellular profile of HIV/TB co-infected patients with and without anemia, according to gender; Evaluate the biochemical profile of HIV/TB co-infected patients with and without anemia, according to gender; Identify the association between hemoglobin levels and biochemical markers with treatment outcomes, according to sex. **Methodology:** This is a retrospective cohort study. Population: Information was collected from 275 medical records of patients with HIV/TB undergoing antituberculosis treatment, attended at the Evandro Chagas National Institute of Infectology, between 2000 and 2016. Inclusion criteria: Individuals aged 18 years or over, seropositive for HIV, with clinical symptoms of TB with or without a positive culture. For those who had a negative culture, TB was considered after excluding other opportunistic diseases. Exclusion criteria: Absence of biochemical or laboratory data at some time during the study. **Results:** The sample consisted of 190 patients, who were stratified based on biological sex, 139 males (73.15%) and 51 females (26.84%). Overall, the median age was 37.5 years (IQR: 31 – 46 years) and 84.2% (n=160) of patients had baseline anemia. Regarding clinical characteristics, it is highlighted that only male patients were drug resistant (n=13). In order to analyze cellular and biochemical data, the sample was subdivided into 4 groups: women with anemia, women without anemia, men with anemia, and men without anemia. From the statistically significant results, it was observed that men and women with anemia had lower levels of red blood cell, hematocrit, eosinophils and albumin, compared to men and women without anemia. In addition, anemic women had lower total bilirubin and higher levels of ALT and neutrophils when compared to non-anemic women. Regarding anemic men, they had higher levels of ALT, AST, GGT and direct bilirubin, compared to men without anemia. Among anemic men and women, creatinine levels were found to be higher in males. Regarding the outcomes, male individuals had a higher cure rate. **Conclusion:** In the present study, it was possible to observe that the presence of anemia is related to higher levels of liver injury markers, especially in males. The care of anemic HIV/TB patients must be improved to enable a better investigation of early systemic inflammation, with greater attention to men in this regard.

Keywords: Tuberculosis. HIV. Anemia. Co-infection.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	3
2	OBJETIVOS	4
2.1	Geral	4
2.2	Específicos	4
3	REVISÃO DE LITERATURA	5
3.1	A tuberculose	5
3.2	Coinfecção HIV/TB	6
3.3	A anemia e sua influência no desfecho terapêutico de pacientes com HIV/TB	7
4	METODOLOGIA	9
4.1	Desenho do estudo	9
4.2	População	9
4.2.1	CrITÉRIOS de inclusão	9
4.2.2	CrITÉRIOS de exclusão	9
4.3	Variáveis	9
4.3.1	Qualitativas nominais	9
4.3.2	Quantitativas contínuas	9
4.4	Definições	9
4.5	Coleta de dados	11
4.6	Análises estatísticas	12
4.7	Aspectos éticos	12
4	RESULTADOS	14
5	DISCUSSÃO	20
6	CONCLUSÃO	23
	REFERÊNCIAS	24
	ANEXO A - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos	27

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é um problema de saúde pública mundial – que, em 2019, acometeu cerca de 10 milhões de pessoas e causou aproximadamente 1.4 milhão de óbitos (1). Além disso, a TB é, também, um problema de saúde pública em território nacional, pois o Brasil é responsável por cerca de 33% dos novos casos de TB na região das Américas, sem contar os 4,3 milhões de casos subnotificados globalmente (2).

Uma população comumente acometida pela infecção por TB é a dos pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), sendo uma das principais causas de óbito nesses indivíduos (3), uma vez que a TB é responsável por uma em cada cinco mortes de pacientes HIV positivos (4). Além disso, existe um efeito recíproco entre essas duas infecções, de forma que a coinfeção HIV/TB é o maior fator de risco para desenvolver TB ativa e leva a um aumento da replicação do HIV, contribuindo para a progressão da doença (5).

Ademais, além da relação HIV e TB, estudos anteriores mostraram uma forte associação entre essas duas enfermidades e a anemia, inclusive relacionando-a ao aumento do risco de óbito no paciente com HIV/TB (6). Muitos pacientes com HIV/TB apresentam níveis de hemoglobina abaixo de 12g/dL em mulheres e menores que 13g/dL em homens, o que, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), caracteriza a anemia (7). Esse nível reduzido de hemoglobina está associado a uma pior qualidade de vida nos pacientes infectados por HIV, além de aumentar a morbimortalidade nessa população (8). Ademais, os pacientes anêmicos coinfectados com HIV/TB, apresentam um grau elevado de perturbação inflamatória no sangue periférico, o que pode estar associado a resultados desfavoráveis durante seu tratamento (9).

Os níveis de hemoglobina variam entre os pacientes submetidos ao tratamento antituberculose, e os valores basais deste e de outros biomarcadores podem ajudar entender o perfil laboratorial de homens e mulheres anêmicos e não anêmicos e como esse perfil interfere no desfecho terapêutico. No acompanhamento clínico de pacientes com HIV/TB, são solicitados exames para avaliação de função renal, função hepática e hemograma, como por exemplo alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama-glutamil transpeptidase (GGT), e hemoglobina, a partir dos quais a saúde do indivíduo é avaliada de forma generalista antes e durante o tratamento das infecções. O presente estudo visa, portanto, identificar, utilizando esses biomarcadores, o perfil laboratorial dos pacientes anêmicos e não anêmicos, estratificados por sexo, coinfectados com HIV/TB em tratamento antituberculose, o que pode auxiliar no desenvolvimento de estratégias individuais para tratamento destes grupos de pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar o perfil laboratorial de pacientes anêmicos, coinfetados com HIV/TB de acordo com o sexo.

2.2 Específicos

- Avaliar o perfil celular dos pacientes coinfetados por HIV/TB com e sem anemia, de acordo com o sexo;
- Avaliar o perfil bioquímico dos pacientes coinfetados por HIV/TB com e sem anemia, de acordo com o sexo;
- Identificar a associação entre os níveis de hemoglobina e marcadores bioquímicos com os desfechos de tratamento, de acordo com o sexo.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 A tuberculose

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa de incidência mundial causada por *Mycobacterium tuberculosis*, um patógeno intracelular obrigatório, capaz de infectar várias espécies animais, que possui o homem como principal hospedeiro (10). A disseminação de *M. tuberculosis* ocorre pelo do ar, quando indivíduos doentes expõem o patógeno através da tosse ou fala (3).

Essa doença afeta cerca de 10 milhões de pessoas a cada ano, sendo que, em 2019, 56% dos infectados eram homens (acima de 15 anos), 32% eram mulheres e 12% eram crianças (abaixo de 15 anos) (1). Além disso, a TB é uma das principais causas de morte em todo o mundo (11). No cenário nacional, nos últimos 10 anos, foram diagnosticados - em média - 71 mil novos casos de TB (2). Atualmente, o Brasil está entre os 22 países com maior carga de TB, que, juntos, são responsáveis por 21% dos casos mundiais. O alto número de pessoas infectadas e óbitos associados à patologia, atrelados às dificuldades de controle, tratamento e diagnóstico, demonstram que essa doença é um grande desafio para a saúde pública global (1).

Geralmente, a TB afeta os pulmões (TB pulmonar), mas também pode afetar outros órgãos, sendo chamada de TB extrapulmonar (12). A sintomatologia clássica da forma pulmonar é caracterizada por tosse, produção de expectoração, perda de apetite, perda de peso, febre, sudorese noturna e hemoptise (10). A presença dos sintomas de tosse, febre, sudorese noturna ou perda de peso é muito comum em pacientes com HIV/TB e a identificação de pelo menos um deles em pessoas com HIV demonstrou ter uma sensibilidade de aproximadamente 80% na identificação precoce de TB pulmonar (13). Já a tuberculose extrapulmonar pode acometer qualquer órgão do corpo, possui manifestações clínicas variadas e ocorre entre 10% e 42% dos pacientes, a depender da raça ou origem étnica, idade, presença ou ausência de doença subjacente, genótipo da cepa de *M. tuberculosis* e status imunológico do indivíduo (11).

As ferramentas mais utilizadas para o diagnóstico da tuberculose incluem a triagem de sintomas, radiografia de tórax, baciloscopia e cultura de escarro, sendo a cultura o método com sensibilidade e especificidade mais altas, porém, é também o mais demorado, o que restringe sua utilização (14). Após o diagnóstico, deve ser iniciado o tratamento de maneira precoce, que consiste em uma terapia combinada com quatro medicamentos de primeira linha (isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida) em um regime de duração de seis meses (3).

Em resposta à alta incidência da infecção por TB, a OMS, adotou a estratégia “END TB”, que possui como algumas das metas a redução do número de mortes por tuberculose em 95% e sua incidência em 90%, em comparação aos números de 2015, até 2035 (15). Essa estratégia a longo prazo se concentra em melhorar o acesso ao diagnóstico, tratamento e serviços de suporte, a fim de garantir que os pacientes com tuberculose sintomática recebam um diagnóstico e tratamento adequados (16).

3.2 Coinfecção HIV/TB

A coinfecção HIV/TB é uma condição frequente no cenário mundial. Em 2018, do total de casos de TB no mundo, cerca de 8,6% foram em pessoas infectadas com HIV (3). No ano seguinte, foram registradas 208 mil mortes na população HIV positiva em decorrência da TB (1).

O risco de adoecimento, ou seja, a progressão para a TB ativa após a infecção, é dependente de fatores inerentes ao indivíduo, especialmente a integridade do sistema imunológico (2). A infecção por HIV leva a depleção de células do sistema imunológico, como as células T CD4⁺, que são funcionalmente importantes na proteção contra a infecção por *M. tuberculosis* (5). Esse é um dos motivos que torna a infecção por HIV o maior risco de adoecimento para a TB, sendo esse risco 28 vezes maior em comparação com a população em geral (2). Uma análise feita por Jamal *et al.* (2007), sobre a relação entre TB e HIV no Brasil, destacou que o risco de desenvolver TB é de 10% ao ano para indivíduos HIV positivos, enquanto, para pacientes HIV negativos, tal risco é de 10% ao longo da vida (17).

A patogênese da TB inclui a formação de granuloma, através de uma cascata inflamatória decorrente da liberação de citocinas e quimiocinas por macrófagos alveolares infectados, com o objetivo de isolar o patógeno e limitar sua disseminação para outros órgãos (18). O comprometimento imunológico correlacionado à infecção por HIV está associado à formação prejudicada desse granuloma, o que compromete a contenção do *M. tuberculosis*, levando ao aumento da carga bacilar e piora da infecção (19). Essa coinfecção oferece vantagens para ambos os patógenos, pois além de o HIV promover a progressão da infecção por TB de latente ou recente para ativa (20), a TB aumenta os níveis de replicação, propagação e diversidade genética do HIV (5).

A apresentação clínica da doença, no paciente com HIV, é influenciada pelo grau de imunossupressão (20), sendo a apresentação pulmonar atípica frequente nessa coinfecção, além de ser, também, um sinal sugestivo de imunodeficiência avançada (2). O quadro clínico atípico

dificulta o diagnóstico de TB nessa população, e, por isso é recomendado o rastreamento da TB em todos os pacientes com infecção por HIV (11), pois o diagnóstico tardio de TB contribui para o excesso de mortalidade entre pessoas vivendo com HIV (13). Além disso, no Brasil, deve-se ofertar o teste de HIV para todo paciente com diagnóstico confirmado de TB, uma vez que o diagnóstico precoce da infecção por HIV, em pessoas com TB, tem importante impacto no curso clínico de ambas as doenças (2).

3.3 A anemia e sua influência no desfecho terapêutico de pacientes com HIV/TB

Outra condição associada à TB e HIV, descrita na literatura estudada, é a anemia, que acomete cerca de 2 bilhões de pessoas em todo o mundo (21), existindo uma prevalência de 32% a 86% da condição no diagnóstico da TB (22). Em pessoas vivendo com HIV, a prevalência da anemia varia de 1,3 a 95% (8). Por definição, é considerada anemia quando os níveis de hemoglobina (Hb) estão menores que 12g/dL em mulheres e menores que 13g/dL em homens (7).

A diminuição das concentrações de Hb, que é característica da anemia, está diretamente associada ao seu quadro clínico, pois muitos dos seus sinais e sintomas estão relacionados à falta de fornecimento de oxigênio, como fadiga, falta de ar, fraqueza, redução do desempenho cardiovascular e tolerância ao exercício, além da capacidade de aprendizagem e memória prejudicadas (23). No exame físico, as mucosas encontram-se descoradas e o paciente pode ter taquicardia em repouso (24).

A anemia pode ter diversas etiologias, como a deficiência de ferro e inflamação crônica (25), sendo essas duas as causas mais comuns no mundo, podendo, inclusive, serem encontradas em coexistência. A anemia por inflamação está classicamente relacionada a processos infecciosos crônicos, como a TB e o HIV (26). Há evidência de que os níveis de Hb são um importante preditor de morte na população HIV positiva, independente da contagem de células T CD4⁺ e dos valores de carga viral do HIV (27). Um estudo de Demitto *et al.* (2020), demonstrou que 63,63% dos pacientes com anemia e TB no início da terapia antituberculose, persistiram com tal condição até o final do tratamento e exibiram um elevado grau de perturbação inflamatória, que, por sua vez, se correlacionou inversamente com os níveis de Hb (9). Além disso, a anemia também esteve relacionada a um aumento da recorrência e mortalidade da TB em pacientes HIV positivos (6).

Um biomarcador é definido como uma característica que é objetivamente medida e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica (10). Desse modo, deve-se considerar a anemia

como um importante biomarcador durante a terapia antituberculose em pessoas portadoras de HIV, pois estudos anteriores constataram que a anemia persistente nesse grupo está intimamente relacionada à perturbação inflamatória crônica, e os níveis baixos de Hb foram o principal determinante dos desfechos terapêuticos desfavoráveis (como falha do tratamento, perda de seguimento e morte) nessa população (9).

De forma geral, a inflamação, que também está relacionada à anemia, durante o tratamento com terapia antituberculose em pessoas com HIV, está relacionada a desfechos desfavoráveis (28). Esses achados ressaltam a importância de se continuar estudando os biomarcadores, incluindo aqueles ainda não descritos na literatura, que possam estar relacionados com o desfecho terapêutico de pacientes coinfectados com HIV/TB em tratamento com terapia antituberculose.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo do tipo coorte retrospectiva.

4.2 População

A pesquisa foi realizada em um banco de dados que concatenou informações de 275 prontuários de pacientes com HIV/TB em tratamento da tuberculose, atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz -RJ) entre os anos 2000 e 2016. Trata-se de uma amostra não probabilística do tipo sequencial.

4.2.1 Critérios de inclusão

Indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos, soropositivos para HIV, com sintomas clínicos de TB com ou sem cultura positiva. Para aqueles que tiveram cultura negativa, foi considerada TB após exclusão de outras doenças oportunistas.

4.2.2 Critérios de exclusão

Ausência de dados bioquímicos ou laboratoriais em algum tempo do estudo.

4.3 Variáveis

4.3.1 Qualitativas nominais

Sexo, emagrecimento, consumo de álcool, consumo de drogas, tabagismo, síndrome da imunorreconstituição inflamatória, hipertensão, diabetes, hepatite B, hepatite C, TB prévia, tratamento prévio de TB, tratamento prévio completo de TB, baciloscopia positiva, resultado de cultura bacteriana, resistência à medicamentos, terapia antirretroviral, terapia antirretroviral prévia, desfechos terapêuticos (cura da TB, morte e falha do tratamento).

4.3.2 Quantitativas contínuas

Idade, albumina, ALT, AST, GGT, bilirrubina total, bilirrubina direta, fosfatase alcalina, ácido úrico, proteínas totais, ureia, creatinina, hemoglobina, hemácias, eritrócitos, hematócrito, leucócitos, eosinófilos, neutrófilos, linfócitos, monócitos e plaquetas.

4.4 Definições

Anemia: níveis de hemoglobina abaixo de 12g/dL em mulheres e menores que 13g/dL em homens.

Tabela 1 - Valores de referência normais da bioquímica do laboratório do INI/Fiocruz – RJ.

	Sexo masculino	Sexo feminino
Leucócitos	4000 - 11000/ μ L	4000 - 11000/ μ L
Neutrófilos bastonetes	0 - 800/ μ L	0 - 800/ μ L
Neutrófilos segmentados	1600 - 8000/ μ L	1600 - 8000/ μ L
Linfócitos	900 - 4000/ μ L	900 - 4000/ μ L
Monócitos	100 - 1000/ μ L	100 - 1000/ μ L
Eosinófilos	0 - 500/ μ L	0 - 500/ μ L
Basófilos	0 - 200/ μ L	0 - 200/ μ L
Plaquetas	140000 - 450000/ μ L	140000 - 450000/ μ L
AST	15 - 37 U/dL	15 - 37 U/dL
ALT	12 - 78 U/dL	12 - 78 U/dL
Fosfatase alcalina	46 - 116 U/dL	46 - 116 U/dL
GGT	15 - 85 U/dL	5 - 55 U/dL
Bilirrubina total	0 - 1 mg/dL	0 - 1 mg/dL
Bilirrubina direta	0 - 0,2 mg/dL	0 - 0,2 mg/dL
Bilirrubina indireta	0 - 0,7 mg/dL	0 - 0,7 mg/dL
Ureia	15 - 38 mg/dL	15 - 38 mg/dL

Tabela 1 - Valores de referência normais da bioquímica do laboratório do INI/Fiocruz – RJ
(continuação).

Creatinina	0,70 - 1,30 mg/dL	0,55 – 1,02 mg/dL
Ácido úrico	3,5 - 7,2 mg/dL	2,6 - 6 mg/dL
Proteínas totais	6,4 - 8,2 g/dL	6,4 - 8 g/dL
Albumina	3,4 - 5 g/dL	3,4 - 5 g/dL

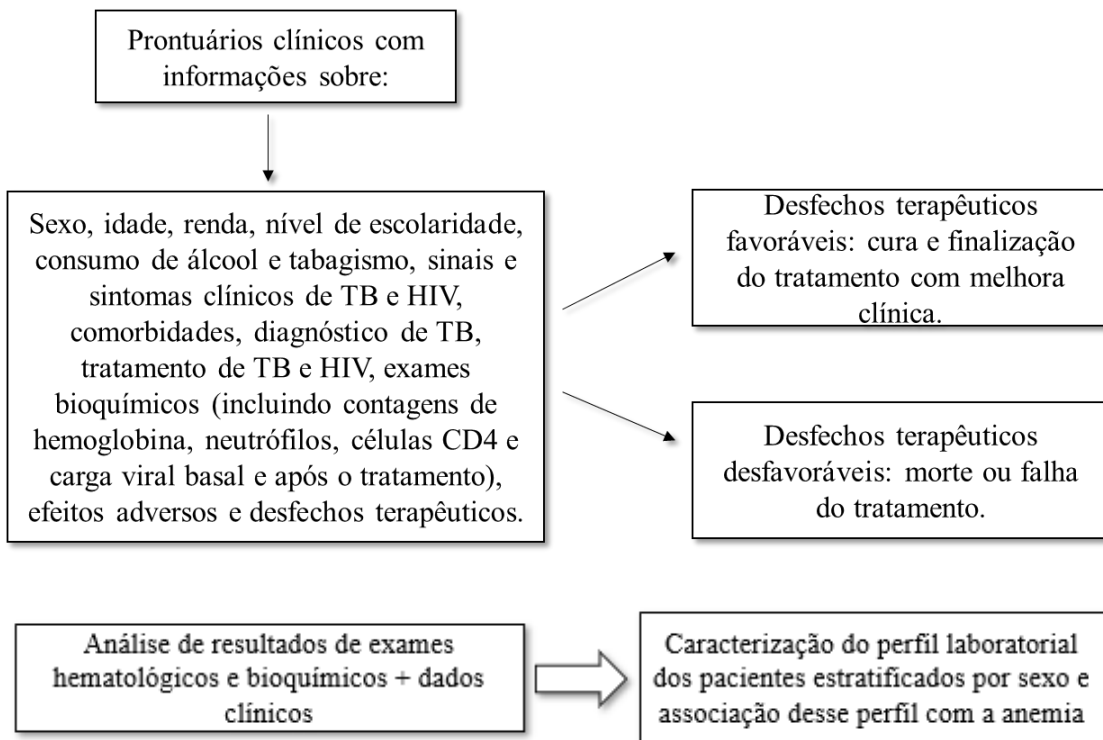
Fonte: Autoria própria.

4.5 Coleta de dados

Os dados da pesquisa foram coletados em prontuários clínicos previamente estabelecidos e sistematicamente registrados durante as consultas médicas dos pacientes coinfectados com HIV/TB no INI/Fiocruz-RJ, desde o diagnóstico até o fim do tratamento com drogas antituberculose até 180 dias.

Estes prontuários contêm informações sobre sexo, idade (ano), renda (reais), nível de escolaridade, consumo de álcool e tabagismo, sinais e sintomas clínicos de TB e HIV, comorbidades, diagnóstico de TB, tratamento da TB e HIV e exames bioquímicos, incluindo contagens de hemoglobina, neutrófilos, células CD4 e carga viral basal e após o tratamento, os efeitos adversos e desfechos terapêuticos. Os desfechos foram favoráveis quando ocorreu cura e finalização do tratamento com melhora clínica, e os desfechos desfavoráveis foram definidos como morte ou falha do tratamento ao final de 180 dias. Foram avaliados resultados de exames hematológicos e bioquímicos, além de dados clínicos, a fim de identificar biomarcadores para prever o desfecho de tratamento destes pacientes.

Figura 1 - Fluxograma da Coleta de Dados e Plano de Análise do Estudo.



Fonte: Autoria própria.

4.6 Análises estatísticas

Os pacientes foram estratificados quanto ao sexo para comparação de níveis de inflamação e predição do desfecho terapêutico. Para a apresentação dos dados foi utilizada estatística descritiva, utilizando os valores da mediana com intervalos interquartis (IQR) com medidas de tendência central e dispersão, respectivamente, para as variáveis contínuas. Variáveis categóricas foram descritas por meio de frequência (no.) e proporções (%). O teste do qui-quadrado de Pearson foi usado para comparar variáveis categóricas entre os grupos de estudo. O teste de Mann–Whitney (para dois grupos não pareados) foi utilizado para variáveis contínuas. Um modelo de análise de regressão logística multivariável foi usado para identificar determinantes independentes do sexo. Os resultados foram apresentados na forma de *odds ratio* ajustada (aOR) e intervalos de confiança de 95% (IC).

4.7 Aspectos éticos

Essa pesquisa faz parte de uma maior, intitulada “Efetividade e sobrevida dos diferentes regimes terapêuticos usados em pacientes com TB-HIV”, já aprovada pelo Comitê de Ética em

Pesquisa em Seres Humanos do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/FIOCRUZ, número do parecer 2.242.626, de 28 de agosto de 2017 (Anexo A).

Trata-se de um estudo observacional, com dados obtidos a partir de prontuário médico, não havendo qualquer interferência no cuidado do paciente.

5 RESULTADOS

Características clínicas dos participantes do estudo:

Entre os anos de 2000 e 2016, 275 pacientes com diagnóstico de TB que foram atendidos no INI/Fiocruz – RJ, foram convidados e consentiram a utilização dos seus dados no estudo, contudo após o término do período de coleta de dados, 85 pacientes foram excluídos das análises devido à ausência de dados bioquímicos ou laboratoriais. Dessa forma a análise contou com uma população total de 190 pacientes, que foi dividida em dois grupos de acordo com o sexo biológico, sendo 139 do sexo masculino (73,15%) e 51 do sexo feminino (26,84%). De forma geral, cerca de 84.2% (n=160) da população do estudo estava anêmica, possuía uma mediana de idade de 37,5 anos, com intervalo interquartil (IQR) de 31 a 46 anos e a forma clínica mais frequente apresentada foi a TB pulmonar, com uma frequência total de 56.8% (n=108). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes nas características clínicas entre os grupos, com exceção da resistência a medicamentos que ocorreu exclusivamente em homens (n=13, 17.8%). As demais características clínicas estão representadas na tabela 1.

Tabela 2 - Características clínicas da população do estudo.

Características clínicas	Todos (N=190)	Masculino (n=139)	Feminino (n=51)	Valor de P
Anemia antes do tratamento, n (%):	160 (84.2%)	117 (84.2%)	43 (84.3%)	1,000
Idade, mediana (IQR):	37,5 [31,0 – 46,0]	38,0 [31,0 – 46,0]	36,0 [32,0 – 45,0]	0,668
Forma clínica de TB, n (%):				0,535
TB pulmonar	108 (56.8%)	82 (59.0%)	26 (51.0%)	
TB extra-pulmonar	20 (10.5%)	13 (9.35%)	7 (13.7%)	
TB pulmonar + TB extra-pulmonar	62 (32.6%)	44 (31.7%)	18 (35.3%)	
TB Prévia, n (%):	39 (20.5%)	30 (21.6%)	9 (17.6%)	0,695
Virgem de tratamento para TB, n (%):	151 (79.5%)	109 (78.4%)	42 (82.4%)	0,695
Tratamento prévio para TB completo, n (%):	30 (76.9%)	24 (80.0%)	6 (66.7%)	0,406
Baciloscopia positiva, n (%):	76 (41.3%)	52 (38.5%)	24 (49.0%)	0,269
Resultado de cultura bacteriana, n (%):	116 (65.9%)	82 (63.6%)	34 (72.3%)	0,365
Resistência à medicamentos, n (%):	13 (13.0%)	13 (17.8%)	0 (0.0%)	0,018
Terapia antirretroviral prévia, n (%):	71 (37.4%)	50 (36.0%)	21 (41.2%)	0,626

Tabela 2 - Características clínicas da população do estudo (continuação).

Terapia antirretroviral, n (%):	177 (93.2%)	130 (93.5%)	47 (92.2%)	0,75
Tabagismo, n (%):	92 (49.5%)	71 (52.6%)	21 (41.2%)	0,221
Uso de drogas ilícitas, n (%):	48 (25.5%)	40 (29.2%)	8 (15.7%)	0,089
Uso de álcool, n (%):	63 (33.5%)	52 (38.0%)	11 (21.6%)	0,052
Emagrecimento, n (%):	140 (74.1%)	102 (73.9%)	38 (74.5%)	1,000
Hipertensão Arterial, n (%):	16 (8.65%)	11 (8.21%)	5 (9.80%)	0,772
Diabetes, n (%):	22 (11.6%)	20 (14.4%)	2 (3.92%)	0,081
Hepatite B, n (%):	4 (2.19%)	4 (3.01%)	0 (0.0%)	0,576
Hepatite C, n (%):	14 (7.65%)	13 (9.77%)	1 (2.0%)	0,117
Síndrome da imunorreconstituição inflamatória, n (%):	9 (4.74%)	7 (5.04%)	2 (3.92%)	1,000

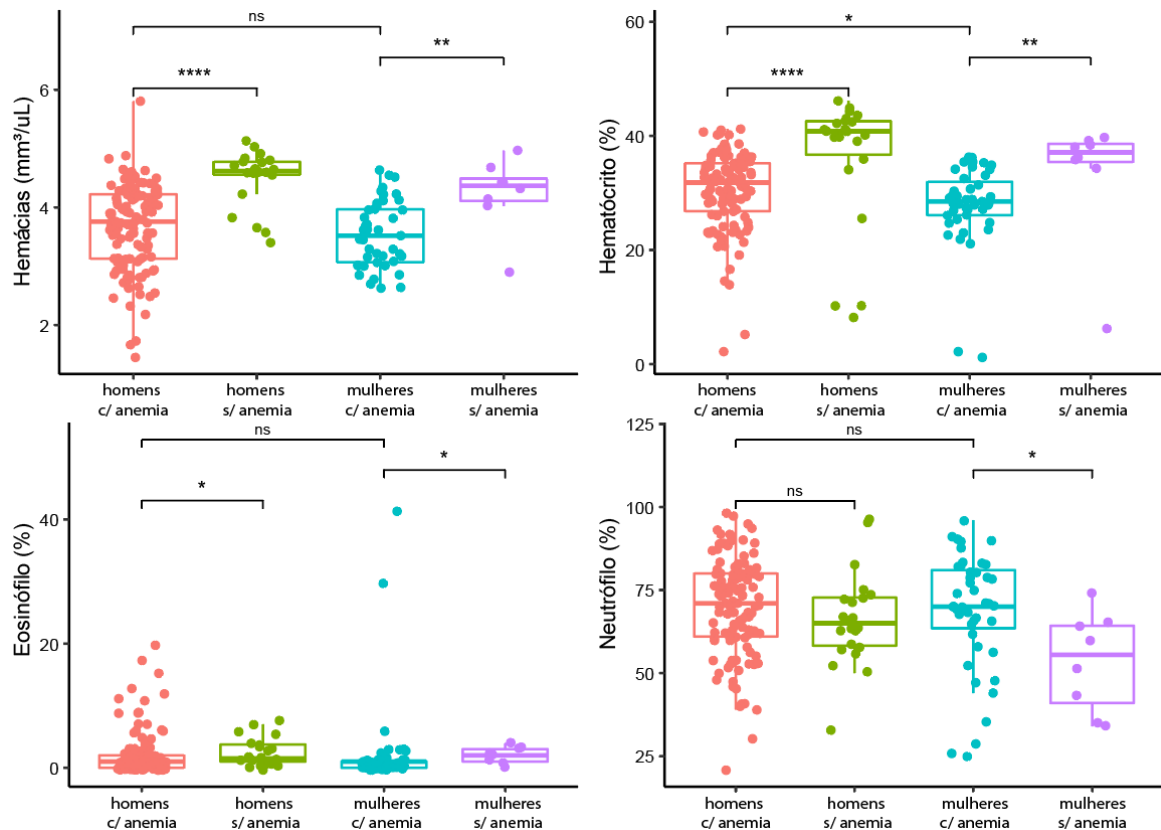
Fonte: Autoria própria.

Para definir anemia, de acordo com o valor da hemoglobina no início do tratamento, foi utilizado o ponto de corte de 12g/dL para mulheres e 13g/dL para homens. Os dados foram descritos como mediana e intervalo interquartil (IQR) ou como frequência (n) e porcentagem (%). Para comparação das variáveis categóricas dos grupos, foram usados o teste do qui-quadrado de Pearson e o teste de Mann-Whitney. Valores de P em negrito representam $P < 0,05$.

Características celulares e bioquímicas dos participantes do estudo:

A fim de comparar o perfil celular e bioquímico dos pacientes influenciado pela presença de anemia, cada um dos grupos (homens e mulheres) foi subdividido em anêmicos e não anêmicos, utilizando como parâmetro para a definição de anemia o nível de hemoglobina abaixo de 12g/dL em mulheres e abaixo de 13g/dL em homens. Foram observadas alterações celulares e bioquímicas entre os subgrupos estudados. Quanto às alterações celulares pôde-se observar que homens e mulheres com anemia apresentaram menores níveis de hemácias, hematócitos e eosinófilos em comparação aos respectivos sexos não anêmicos, com p menor que 0,05. Adicionalmente, mulheres anêmicas apresentaram maiores níveis de neutrófilos se comparado às não anêmicas (Figura 2).

Figura 2 - Perfil celular dos pacientes com e sem anemia, estratificados por sexo.

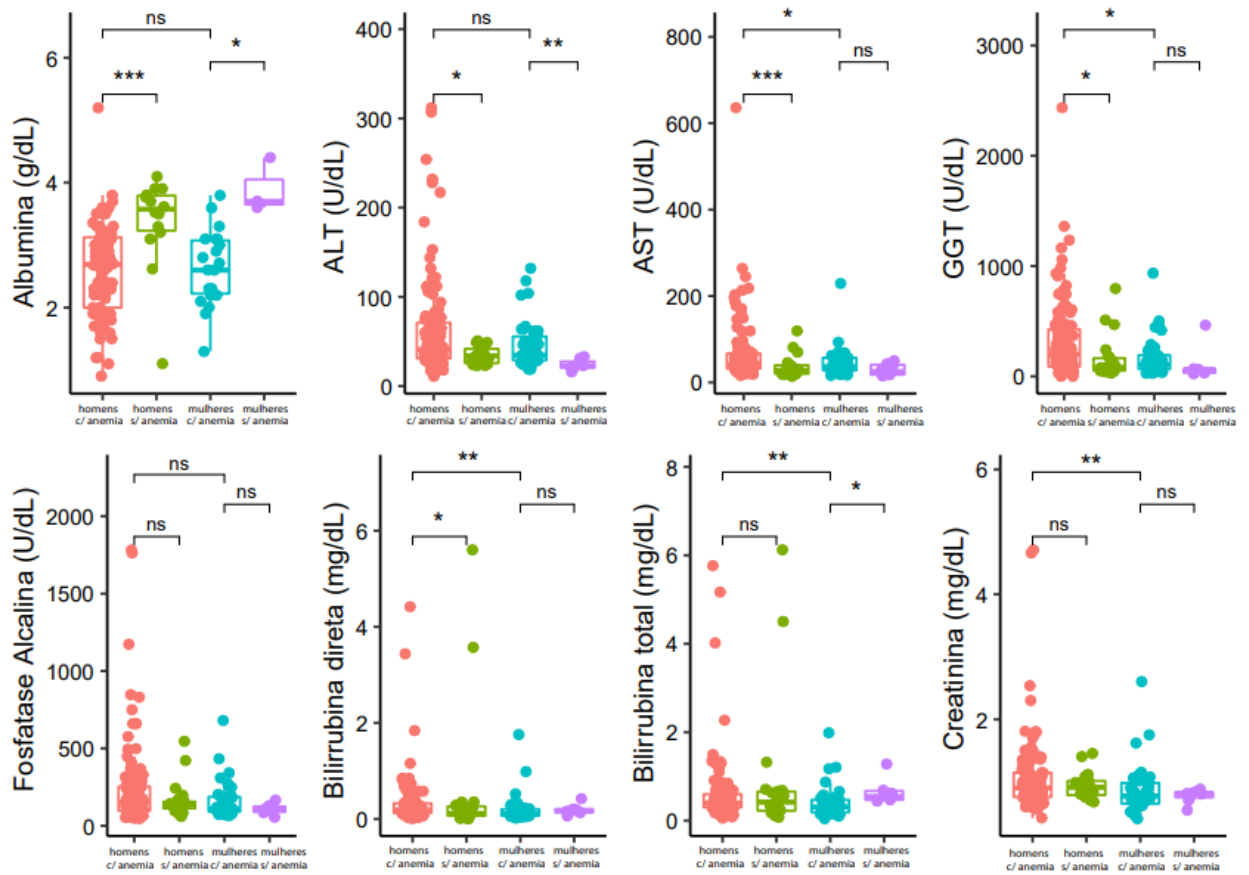


Fonte: Autoria própria.

As comparações foram realizadas utilizando o teste de Mann–Whitney e a significância foi exibida através dos asteriscos, onde * indica $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p = 0,001$; **** $p < 0,001$. Ns: não significativa.

Quanto às alterações bioquímicas, foi identificado um menor nível de albumina e maiores níveis de marcadores hepáticos como ALT, AST, GGT e bilirrubina direta em homens anêmicos se comparados aos homens não-anêmicos (figura 3). As mulheres anêmicas, também apresentaram maiores níveis de ALT, tal como menores níveis de albumina e bilirrubina total quando comparadas àquelas sem anemia (Tabela 2, figura 3). Ao comparar homens e mulheres com anemia, observa-se que não há diferença significativa no perfil celular dos pacientes. Em contrapartida, mulheres anêmicas apresentam menores valores de ALT, AST, fosfatase alcalina, GGT, bilirrubina total e creatinina (Tabela 2, figura 3). É válido ressaltar que alguns desses parâmetros apresentam diferentes valores de referência de acordo com o sexo, como descrito nos métodos.

Figura 3 - Perfil bioquímico dos pacientes com e sem anemia, estratificados por sexo.



Fonte: Autoria própria.

As comparações foram realizadas utilizando o teste de Mann-Whitney e a significância foi exibida através dos asteriscos, onde * indica $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p = 0,001$; **** $p < 0,001$. Ns: não significativa.

Tabela 3 - Características celulares e bioquímicas da população do estudo.

Características bioquímicas e laboratoriais:	Homens (n=139)			Mulheres (n=51)			Valor de P ¹
	Sem anemia (n=22)	Com anemia (n=117)	Valor de P	Sem anemia (n=8)	Com anemia (n=43)	Valor de P	
Hemácias (milhões/uL)	4,62 (4,56 – 4,78)	3,76 (3,13 – 4,22)	<0,001	4,37 (4,11 – 4,49)	3,52 (3,07 – 3,97)	0,005	0,258
Hematócrito (%)	40,8 (36,7 – 42,6)	31,8 (26,8 – 35,2)	<0,001	37,1 (35,4 – 38,6)	28,5 (26,1 – 31,9)	0,002	0,055
Leucócitos (%)	6,73 (5,81 – 9,54)	6,70 (4,73;8.88)	0,413	6,51 (5,78 – 7,20)	5,90 (4,04 – 7,47)	0,56	0,103
Eosinófilos (%)	1,50 (1,00 – 3,75)	1,00 (0,00 – 2,00)	0,035	2,00 (1,00 – 3,00)	1,00 (0,00 – 1,00)	0,033	0,761
Neutrófilos (%)	65,0 (58,2 – 72,8)	71,0 (61,0 – 80,0)	0,153	55,5 (41,0 – 64,2)	70,0 (63,5 – 81,0)	0,012	0,691
Linfócitos (%)	23,5 (13,5 – 29,5)	19,0 (12,0 – 26,0)	0,354	33,0 (26,8 – 48,2)	18,0 (10,5 – 24,5)	0,001	0,568
Monócitos (%)	8,00 (7,00 – 10,0)	7,00 (4,00 – 10,0)	0,345	8,00 (6,50 – 9,00)	6,00 (2,00 – 10,0)	0,304	0,604
Plaquetas (100.000/mm ³)	3,05 (2,66 – 3,34)	3,02 (2,30 – 3,79)	0,965	2,49 (2,17 – 2,81)	2,79 (2,13 – 3,53)	0,476	0,647
Proteínas totais (g/dL)	7,90 (7,33 – 8,45)	8,20 (7,62 – 9,10)	0,275	8,00 (8,00 – 8,00)	8,25 (7,50 – 9,00)	0,464	0,792
Albumina (g/dL)	3,58 (3,23 – 3,79)	2,69 (2,00 – 3,12)	<0,001	3,70 (3,65 – 4,05)	2,60 (2,23 – 3,08)	0,01	0,942
ALT (U/dL)	34,0 (25,8 – 41,9)	41,0 (31,0 – 71,0)	0,016	23,0 (20,5 – 27,6)	34,6 (29,0 – 55,6)	0,003	0,017
AST (U/dL)	28,0 (20,2 – 39,5)	42,0 (32,0 – 67,0)	0,001	25,0 (18,0 – 40,8)	36,0 (28,0 – 57,0)	0,064	0,013
Fosfatase alcalina (U/dL)	136,0 (112,0 – 156,0)	154,0 (96,4 – 253,0)	0,434	109,0 (89,5 – 125,0)	110,0 (90,0 – 187,0)	0,402	0,019
GGT (U/dL)	83,0 (52,3 – 164,0)	201,0 (87,8 – 427,0)	0,01	62,0 (31,0 – 68,0)	105,0 (66,0 – 192,0)	0,135	0,003
Bilirrubina total (mg/dL)	0,42 (0,22 – 0,66)	0,40 (0,30 – 0,60)	0,836	0,54 (0,47 – 0,67)	0,31 (0,19 – 0,47)	0,012	0,032
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,12 (0,07 – 0,26)	0,19 (0,12 – 0,33)	0,031	0,18 (0,14 – 0,20)	0,11 (0,07 – 0,20)	0,327	0,078
Ácido úrico (mg/dL)	4,40 (3,90 – 5,60)	5,45 (3,42 – 9,20)	0,483	4,45 (3,20 – 5,67)	4,50 (3,60 – 5,60)	0,754	0,136
Ureia (mg/dL)	23,0 (19,4 – 28,6)	26,0 (18,0 – 35,0)	0,746	22,0 (19,0 – 24,1)	26,0 (17,0 – 30,9)	0,347	0,117
Creatinina (mg/dL)	0,91 (0,78 – 1,01)	0,90 (0,76 – 1,15)	0,948	0,81 (0,75 – 0,83)	0,77 (0,65 – 0,98)	0,923	0,034

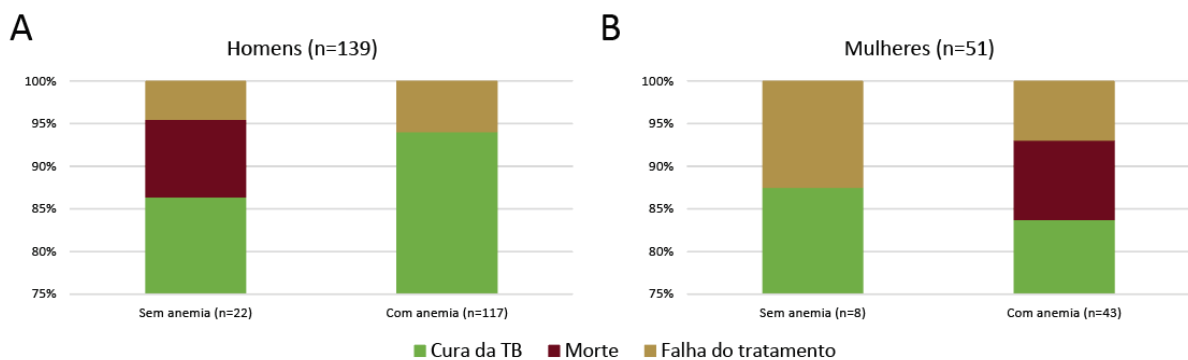
Fonte: Autoria própria.

Para definir anemia, de acordo com o valor da hemoglobina no início do tratamento, foi utilizado o ponto de corte de 12g/dL para mulheres e 13g/dL para homens. Os dados foram descritos como mediana e intervalo interquartil (IQR). Para comparação das variáveis entre os grupos, foi usado o teste de Mann-Whitney (para dois grupos não pareados). Valores de P em negrito representam $P < 0,05$. ¹ Comparação entre homens e mulheres com anemia.

Desfechos terapêuticos da população do estudo:

Com relação aos desfechos terapêuticos, o desfecho prevalente em todos os grupos foi a cura da TB (figura 4). Em pacientes anêmicos, a frequência de cura da TB variou de 94,0% nos homens a 83,7% em mulheres (valor de $p = 0,018$). Os desfechos desfavoráveis (falha e morte) ocorreram principalmente em pacientes anêmicos (n total = 14) em contraste com os não anêmicos (n total = 11). De forma estratificada (cura, falha ou morte), a morte relacionada a anemia ocorreu apenas em mulheres. Enquanto a falha de tratamento ocorreu em anêmicos e não anêmicos em ambos os grupos. Embora seja observada uma maior frequência de desfechos desfavoráveis em mulheres com anemia em relação às sem anemia, nenhuma das análises de risco adquirido ou *odds ratio* mostrou dados estatisticamente significativos que pudessem apontar os níveis de hemoglobina ou qualquer um dos outros parâmetros como fatores de risco para desfechos desfavoráveis de tratamento em homens e mulheres com TB.

Figura 4 - Desfechos terapêuticos da população do estudo.



Fonte: Autoria própria.

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, foi avaliado o perfil laboratorial de pacientes anêmicos e não anêmicos, durante tratamento da coinfeção HIV/TB, atendidos no INI/Fiocruz – RJ, entre os anos de 2000 e 2016. Os pacientes foram estratificados com base no sexo biológico e foram investigados os dados bioquímicos e celulares destes pacientes, além de seus desfechos favoráveis e desfavoráveis. O foco do estudo foi avaliar o perfil laboratorial dos pacientes do sexo masculino e do sexo feminino, a fim de compreender a influência da anemia sobre cada grupo e sobre os seus desfechos, e assim fornecer informações mais detalhadas para intervenções direcionadas em cada grupo. Como resultados, o estudo mostrou que os homens apresentaram maior resistência a medicamentos contra TB, se comparados às mulheres, e os homens anêmicos apresentaram um maior nível de alteração nas variáveis bioquímicas, como os marcadores de lesão hepática (ALT e AST) e de função hepática (GGT), quando comparados aos homens não anêmicos.

Considerando a população total de 190 pacientes com HIV/TB do presente estudo, 84.2% (n=160) estava anêmica no início do tratamento. De Mendonça et al (2021), partindo de uma análise de 258 pacientes com TB, coinfectados com HIV ou não, encontraram uma prevalência da anemia basal de 61.2% (29). Outrossim, o estudo de Mukherjee et al (2019), realizado no norte da Índia, incluiu todos os novos casos de TB de pacientes com mais de 18 anos, no período de um ano, atendidos em um hospital de Uttarakhand, e demonstrou que 71,8% dos pacientes estavam anêmicos (30), ratificando o resultado do presente estudo, de que a anemia está presente na maioria dos casos de tuberculose, incluindo naqueles pacientes coinfectados com HIV/TB.

A população total do estudo foi estratificada em dois grupos, de acordo com o sexo, apresentando 73,15% indivíduos do sexo masculino e 26,84% do sexo feminino. Ramos et al (2018) analisaram uma população de 2.252 pacientes com TB acima de 15 anos de idade no sul da Etiópia e demonstraram uma discreta prevalência do sexo masculino em relação ao sexo feminino (52% versus 48%, respectivamente). Considerando-se a coinfeção pelo HIV, o mesmo estudo demonstrou que 5,9% dos homens estavam infectados com HIV/TB, enquanto apenas 4,6% das mulheres apresentavam ambas as doenças (31). Essa discreta prevalência do sexo masculino foi ratificada por Fekadu et al (2020), que analisaram 506 pacientes acima de 15 anos, com e sem HIV, sendo 50,2% homens (32). Okonko et al (2018) estudaram 200 pacientes, entre 15 e 65 anos, de um hospital militar na Nigéria, e demonstraram que, apesar de mais mulheres estarem infectadas pelo HIV (70,1% versus 29,9%), 23,1% dos homens estavam

coinfectados com HIV/TB, enquanto as mulheres coinfectadas representaram apenas 9,6% da amostra (33). Apesar de o presente estudo considerar apenas indivíduos acima de 18 anos, estudos anteriores confirmaram a predominância de pessoas do sexo masculino coinfectadas com HIV/TB.

Ao analisar as características clínicas dos participantes do estudo, foi possível observar que 100% dos pacientes que apresentaram resistência aos medicamentos antituberculose foram do sexo masculino. Valença et al (2020) descreveram o perfil epidemiológico dos pacientes com TB acompanhados por uma unidade de referência em Recife e que apresentavam resistência a medicamentos, e concluíram que 70% deles eram do sexo masculino, corroborando os resultados do presente estudo (34). Em consonância com estudos anteriores, o caso-controle de Stosic et al (2018), que estudou 90 pacientes com resistência a pelo menos dois medicamentos antituberculose (rifampicina e isoniazida) de um hospital especializado na Etiópia, também encontrou uma prevalência do sexo masculino, de 54,4% (35). Apesar de Valença et al e Stosic et al divergirem do vigente estudo no quesito “coinfecção HIV/TB”, os três concordaram a respeito da prevalência do sexo masculino na resistência aos medicamentos usados na terapia antituberculose.

Quando passamos para a análise da anemia, sua etiologia é provavelmente multifatorial, contudo, a anemia associada à inflamação (também chamada de anemia da doença crônica), possui um destaque nos pacientes com TB (36). A revisão de Cançado et al (2002) mostrou que os processos inflamatórios crônicos são capazes de elevar a síntese e a liberação de citocinas endógenas, que levam a alterações no metabolismo do ferro e diminuição da síntese de hemoglobina, resultando numa queda de hemoglobina (variando entre 9 e 12g/dL) e hematócrito, com valores entre 25 e 40% (37). Além disso, De Mendonça et al (2021) demonstraram que pacientes anêmicos com TB, quando comparados àqueles sem anemia, apresentaram níveis menores de eosinófilos e albumina, e níveis maiores de neutrófilos (29). No presente estudo foi possível observar que pacientes anêmicos, em comparação com os não anêmicos, também apresentaram menores níveis de hemoglobina, hematócrito, eosinófilos e albumina, e maiores valores de neutrófilos, ratificando a influência da anemia nos parâmetros celulares e bioquímicos dos pacientes com TB.

Ademais, a atual pesquisa demonstrou que a anemia esteve associada a uma maior alteração de variáveis bioquímicas em homens, sendo esse comportamento menos observado em mulheres. Chen et al (2010) estudaram uma população de 3.547 adolescentes e concluíram que níveis elevados de ALT eram mais prevalentes em indivíduos do sexo masculino, corroborando com

o que encontramos no estudo (38). No contexto da TB, o estudo de Gil-Santana et al (2019), que analisou 118 indivíduos com TB internados em um hospital de referência no Rio de Janeiro, demonstrou que há uma correlação negativa entre os níveis de hemoglobina e os valores de AST e ALT nesses pacientes (25). Esse aumento dos níveis de marcadores hepáticos merece ser cuidadosamente investigado, sobretudo porque pacientes com níveis elevados de ALT podem estar mais propensos a desenvolver hepatotoxicidade após o início do tratamento antituberculose, como mostrado por Kesenogile et al (2021), que analisaram 112 prontuários de pacientes com TB, em Botswana (39).

Com relação aos desfechos terapêuticos, o estudo de De Oliveira et al (2019) analisou 3.416 casos de TB em Campinas, entre os anos de 2001 e 2009, e concluiu que 74,1% dos óbitos ocorreram em pacientes do sexo masculino, considerando pacientes coinfectados com HIV ou não (40). Corroborando com esse resultado, Oliveira et al (2019), que estudaram 944 óbitos com TB como causa básica, ocorridos entre os anos de 2008 e 2015, no Paraná, apontaram que os homens foram maioria tanto no grupo de pacientes que tiveram óbito precoce, quanto óbito tardio (77,9% e 70,3%, respectivamente) (41). Ramos et al também demonstraram uma maior taxa de mortalidade em homens (6,4% versus 4,7%) (31). Conclui-se que ser homem é fator de risco para morte por TB, contudo, considerando homens e mulheres anêmicas, o presente estudo demonstrou que os indivíduos do sexo masculino apresentaram maior taxa de cura, quando comparados às mulheres (94% versus 83,7%). Tal divergência de resultado provavelmente é consequência de um acompanhamento clínico mais rigoroso dos homens anêmicos, visto que eles apresentaram um perfil laboratorial de maior gravidade, o que resulta em uma maior adesão terapêutica e, conseqüentemente, em uma maior taxa de cura.

O atual estudo apresenta algumas limitações, como o número relativamente pequeno de paciente não anêmicos e de desfechos desfavoráveis, apesar de o número de desfechos desfavoráveis estar dentro da faixa esperada no ambulatório estudado. O pequeno tamanho da amostra favorece a existência de um possível viés. Apesar dessas limitações, o presente estudo acrescenta ao conhecimento existente na área, demonstrando a relevância de se conhecer o perfil laboratorial dos pacientes em tratamento para HIV/TB, sobretudo no que tange ao perfil hepático, a fim de promover um melhor acompanhamento desses pacientes, levando a melhores desfechos terapêuticos.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou que os homens anêmicos apresentaram um maior nível de alteração nas variáveis bioquímicas, como nos marcadores de lesão hepática (ALT e AST) e de função hepática (GGT), que se encontravam acima dos valores de normalidade, o que demonstrou maior dano hepático e conseqüentemente maior gravidade neste grupo de pacientes, quando comparados aos demais. Isso confirma a necessidade de um melhor acompanhamento dos exames laboratoriais, sobretudo dos marcadores hepáticos, nos homens anêmicos coinfectados com HIV/TB.

REFERÊNCIAS

1. WHO. **Global Tuberculosis Report**. 2020;
2. Brasil. **Manual de para o Controle da Tuberculose** [Internet]. Ministério da Saúde. 2019. 364 p. Available from: https://www.telelab.aids.gov.br/index.php/biblioteca-telelab/item/download/172_d411f15deeb01f23d9a556619ae965c9
3. WHO. **Global Tuberculosis Report**. 2019;
4. WHO. **A Guide to monitoring and evaluation for collaborative TB/HIV activities**. 2015.
5. Bell LCK, Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and mycobacterium tuberculosis co-infection. **Nat Rev Microbiol** [Internet]. 2018;16(2):80–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro.2017.128>
6. Hella J, Cercamondi CI, Mhimbira F, Sasamalo M, Stoffel N, Zwahlen M, et al. Anemia in tuberculosis cases and household controls from Tanzania: Contribution of disease, coinfections, and the role of hepcidin. **PLoS One**. 2018;13(4):1–14.
7. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, De Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. **Public Health Nutr**. 2009;12(4):444–54.
8. Belperio PS, Rhew DC. Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: A systematic review of the literature. **Am J Med**. 2004;116(7 SUPPL. 1):27–43.
9. Demitto FO, Araújo-pereira M, Schmaltz CA, Anna FMS, Arriaga MB, Andrade BB. Impact of Persistent Anemia on Systemic Inflammation and Tuberculosis Outcomes in Persons Living With HIV. 2020;11(September):1–13.
10. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. **Lancet**. 2011;378(9785):57–72.
11. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, Von Reyn CF. Tuberculosis. **N Engl J Med**. 2013;368(8):745–55.
12. Brasil. **Boletim Epidemiológico de Tuberculose. Ministério da Saúde Secr Vigilância em Saúde Dep Doenças Condições Crônicas e Infecções Sex Transm**. 2020;1:40.
13. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, Cain KP, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: Individual participant data meta-analysis of observational studies. **PLoS Med**. 2011;8(1).
14. Cudahy P, Sheno S V. Diagnostics for pulmonary tuberculosis. **Postgrad Med J**. 2016;92(1086):187–93.
15. WHO. **End TB Strategy**. World Heal Organization. 2013;53(9):1689–99.

16. Marks GB, Nguyen N V., Nguyen PTB, Nguyen TA, Nguyen HB, Tran KH, et al. Community-wide Screening for Tuberculosis in a High-Prevalence Setting. **N Engl J Med.** 2019;381(14):1347–57.
17. Jamal LF, Moherdaui F. Tuberculosis and HIV infection in Brazil: Magnitude of the problem and strategies for control. **Rev Saude Publica.** 2007;41(SUPPL. 1):1–6.
18. Letang E, Ellis J, Naidoo K, Casas EC, Sánchez P, Hassan-Moosa R, et al. Tuberculosis-HIV Co-Infection: Progress and Challenges After Two Decades of Global Antiretroviral Treatment Roll-Out. **Arch Bronconeumol** [Internet]. 2020;56(7):446–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.11.015>
19. Di Perri G, Cazzadori A, Vento S, Bonora S, Malena M, Bontempini L, et al. Comparative histopathological study of pulmonary tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected and non-infected patients. **Tuber Lung Dis.** 1996;77(3):244–9.
20. McShane H. Co-infection with HIV and TB: Double trouble. **Int J STD AIDS.** 2005;16(2):95–101.
21. Fisberg M, Lyra I, Weffort V, de Sousa Maranhão H, Rocha Barretto J, Ramos da Silva V, et al. **Consenso Sobre Anemia Ferropriva.** Soc Bras Pediatr [Internet]. 2018;(2):1–13. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/21019f-Diretrizes_Consenso_sobre_anemia_ferropriva-ok.pdf
22. Minchella PA, Donkor S, Owolabi O, Sutherland JS, McDermid JM. Complex anemia in tuberculosis: The need to consider causes and timing when designing interventions. **Clin Infect Dis.** 2015;60(5):764–72.
23. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. **Blood.** 2019;133(1):40–50.
24. Cascio MJ, DeLoughery TG. Anemia: Evaluation and Diagnostic Tests. **Med Clin North Am.** 2017;101(2):263–84.
25. Gil-Santana L, Cruz LAB, Arriaga MB, Miranda PFC, Fukutani KF, Silveira-Mattos PS, et al. Tuberculosis-associated anemia is linked to a distinct inflammatory profile that persists after initiation of antitubercular therapy. **Sci Rep.** 2019;9(1):1–8.
26. Ganz T. Anemia of inflammation. **N Engl J Med.** 2019;381(12):1148–57.
27. Mocroft A, Kirk O, Barton SE, Dietrich M, Proenca R, Colebunders R, et al. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. **Aids.** 1999;13(8):943–50.
28. Demitto FO, Schmaltz CAS, Sant’Anna FM, Arriaga MB, Andrade BB, Rolla VC. Predictors of early mortality and effectiveness of antiretroviral therapy in TB-HIV patients from Brazil. **PLoS One.** 2019;14(6).
29. de Mendonça EB, Schmaltz CAS, Sant’Anna FM, Vizzoni AG, Mendes-De-Almeida DP, de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira R, et al. Anemia in tuberculosis cases: A biomarker of severity? **PLoS One.** 2021;16(2 February):1–12.

30. Mukherjee, Anirudh; Kaeley, Nidhi; Dhar, Minakshi; Kumar, Subodh; Bhushan B. Prevalence, characteristics, and predictors of tuberculosis associated anemia. **J Fam Med Prim Care** [Internet]. 2019;8(7):2445–9. Available from: <http://www.jfmprc.com/article.asp?issn=2249-4863;year=2017;volume=6;issue=1;spage=169;epage=170;aulast=Faizi>
31. Ramos JM, Comeche B, Tesfamariam A, Reyes F, Tiziano G, Balcha S, et al. Sex differences and hiv status of tuberculosis in adults at a rural hospital in Southern Ethiopia: An 18-year retrospective cross-sectional study. **Afr Health Sci**. 2020;20(2):605–14.
32. Fekadu G, Turi E, Kasu T, Bekele F, Chelkeba L, Tolossa T, et al. Impact of HIV status and predictors of successful treatment outcomes among tuberculosis patients: A six-year retrospective cohort study. **Ann Med Surg** [Internet]. 2020;60(November):531–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.11.032>
33. Okonko IO, Anyanwu A, U. Osadebe A, N. Odu N. HIV and tuberculosis co-infection in a highly HIV-infected population of rivers state, Nigeria. **J Immunoass Immunochem** [Internet]. 2018;39(6):636–46. Available from: <https://doi.org/10.1080/15321819.2018.1529681>
34. Valença ÍM de O, Lima MCL de, Dourado CAR de O, Andrade MS, Falcão ACNS, Pereira WM de S, et al. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose drogarresistente. **Rev Eletrônica Acervo Saúde**. 2020;(56):e4334.
35. Stosic M, Vukovic D, Babic D, Antonijevic G, Foley KL, Vujcic I, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among tuberculosis patients in Serbia: A case-control study. **BMC Public Health**. 2018;18(1):91–6.
36. Armitage AE, Moran E. HIV-associated tuberculosis: Does the iron-regulatory hormone hepcidin connect anemia with poor prognosis? **J Infect Dis**. 2016;213(1):3–5.
37. Cançado RD, Chiattoni CS. Anemia de Doença Crônica. **Rev Bras Hematol Hemoter**. 2002;24(2):127–36.
38. Chen SCC, Yeh JJ, Chang MH, Liao YK, Hsiao LC, Neoh CA, et al. Gender difference of alanine aminotransferase elevation may be associated with higher hemoglobin levels among male adolescents. **PLoS One**. 2010;5(10):6–11.
39. Kesenogile B, Godman B, Rweggerera GM. Alanine transaminase and hemoglobin appear to predict the occurrence of antituberculosis medication hepatotoxicity; findings and implications in Botswana. **Expert Rev Anti Infect Ther** [Internet]. 2021;19(3):379–91. Available from: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1822735>
40. de Oliveira HB, Marin-Léon L, Saita NM, Golub JE. Tuberculosis fatality rates in the city of Campinas - São Paulo, Brazil, from 2001 to 2009. **Rev Bras Epidemiol**. 2019;22:1–11.
41. Oliveira SP de, Silveira JTP da, Beraldi-Magalhães F, Oliveira RR de, Andrade L de, Cardoso RF. Early death by tuberculosis as the underlying cause in a state of Southern Brazil: Profile, comorbidities and associated vulnerabilities. **Int J Infect Dis** [Internet]. 2019;80:S50–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.02.043>

ANEXO A - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos.

**INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efetividade e sobrevida dos diferentes regimes terapêuticos usados em pacientes com TB-HIV

Pesquisador: Valéria Cavalcanti Rolla

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 71191417.8.0000.5262

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.242.626

Apresentação do Projeto:

Introdução:

O regime de tratamento de primeira linha para TB no Brasil para todos os pacientes com TB sensível desde 2010 é a combinação de rifampicina 600mg, Isoniazida 300 mg, pirazinamida 1600 mg e etambutol 1100 mg durante 2 meses na fase inicial ou chamada "fase intensiva" do tratamento, seguido de rifampicina e Isoniazida durante 4 meses ou "fase de manutenção", totalizando 6 meses de tratamento (BRASIL, 2011). A rifampicina afeta diretamente o metabolismo das drogas antiretrovirais (ARV) mais potentes (inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN) e inibidores da protease (IP). Apesar de autorizado pelos EUA e pelo Brasil, a associação dos regimes contendo rifampicina e IP (saquinavir e ritonavir) levaram a reações adversas sérias e descontinuação do tratamento em pacientes virgens de terapia antiretroviral (TARV) (ROLLA et al, 2006). O uso de rifabutina, um derivado da rifamicina, foi recentemente disponibilizado para uso com IPs porque a rifabutina é um indutor do citocromo P450 menos potente do que a rifampicina. O resultado destas interações é um aumento da concentração sanguínea de rifabutina. A fim de evitar a toxicidade da rifabutina, recomenda-se a redução da dose deste medicamento quando administrado concomitantemente

Endereço: Avenida Brasil 4366

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21) 3665-0585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 2.242.626

com IPs. Porém para que a dose de rifabutina seja efetiva é preciso uma boa adesão a TARV (MMWR, 2000). Além disso, a rifampicina faz parte do 4X1 dose fixa combinada (FDC) o que contribui para uma boa adesão terapêutica. Em indivíduos vivendo com HIV/AIDS, a gravidade clínica da doença e a necessidade crescente de regimes sem rifampicina, devido às interações com a TARV, principalmente os IPs tornam o tratamento ainda mais complexo (SCHMALTZ et al, 2009).

No Brasil, o tempo médio de sobrevida de pacientes após o diagnóstico de AIDS tem aumentado significativamente. Nas décadas de 80 e 90, a mediana de sobrevida desses pacientes era de cinco meses (CHEQUER et al, 1992), em 1995 e 1996 esta mediana aumentou para 18 e para 58 meses (MARINS et al, 2003). Em um estudo no qual o tempo de sobrevivência de pacientes com HIV foi investigado, concluíram que o efeito de vários fatores de prognóstico sobre um ano, cinco e 10 anos das taxas de sobrevivência desde o diagnóstico de HIV até o desenvolvimento da doença AIDS foram de 89%, 69% e 30%, respectivamente. Em um e cinco anos as taxas de sobrevivência

de AIDS até a morte foram de 76% e 46%, respectivamente. E ainda a taxa de um ano, cinco e 10 anos de sobrevivência a partir do diagnóstico de HIV até a morte foram 87%, 67% e 40%, respectivamente. A infecção concomitante com TB foi um dos fatores prognósticos mais importantes de progressão para AIDS com 4,50 ($p < 0,001$) e a TARV foi encontrado como uma medida eficaz para suprimir a replicação viral do HIV e melhorar a sobrevida de pacientes que vivem com o vírus (MIRZAEI et al, 2013). Apesar da considerável redução da incidência de TB entre pacientes soropositivos tratados com TARV, a TB continua sendo a principal causa de morte entre os soropositivos (RODRIGUES et al, 2010). Embora não haja evidência de diminuição da mortalidade por TB associada ao HIV, a taxa de declínio da mortalidade é mais lenta do que para a TB em HIV negativos (WHO, 2014) e a adesão dos pacientes à TARV tornou-se um fator essencial para o sucesso do tratamento e aumento da sobrevida

(MELCHIOR et al, 2007). Hipótese: A maior letalidade da TB em pessoas com AIDS foi demonstrada na literatura (SHAWENO et al, 2012) bem como o impacto do TARV durante o tratamento da TB (SCHMALTZ et al, 2009; GIRARDI et al, 2012).

Entretanto algumas lacunas permanecem, tais como o uso de TARV em pessoas já experimentadas de drogas de primeira linha (efavirenz) ou mesmo aqueles que usam tratamento de resgate para HIV e que não podem sofrer mudanças nos esquemas de tratamento (GIRARDI et al, 2012). Um estudo foi realizado no LAPCLIN-TB para avaliar a efetividade de dois esquemas de TARV, o primeiro contendo efavirenz e o segundo contendo a associação ritonavir saquinavir. Esse estudo mostra que utilizar associação de

Endereço: Avenida Brasil 4365
Bairro: Mangueiras CEP: 21.040-360
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3885-0585 E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 2.240.828

dois IPs pode ser interessante em pacientes já previamente experimentados de TARV, mas nos virgens de tratamento a toxicidade limitou a utilização desse regime. Porém em pacientes previamente expostos ao TARV a tolerância foi melhor e os regimes contendo efavirenz levaram a falha virológica (SANT'ANNA et al, 2009). Esse estudo teve uma limitação que foi o número insuficiente de participantes e alguns resultados apresentaram apenas tendências ($p=0,06$). Um estudo maior terá poder estatístico para analisar de forma mais sistemática esses dados. Durante os últimos anos algumas estratégias inovadoras foram adotadas pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) e o Departamento de DST AIDS e hepatites virais: a incorporação da rifabutina no arsenal terapêutico para compatibilizar o uso concomitante com IPs, o uso de medicamentos para TB em doses fixas combinadas, o uso de testes rápidos tais como o Xpert® MTB-RIF (Xpert®) e Determine TB LAM e o início precoce do TARV (BLANC et al, 2010; ABDOL et al, 2010; HAVLIR et al, 2011). Um estudo realizado no Laboratório de Pesquisa Clínica em Micobacterioses (LAPCLIN-TB) do INI mostrou que pacientes já experimentados de TARV com um retardo para o diagnóstico de TB >120 dias (tempo mediano para o diagnóstico) tem um risco de morte de 6,15 se comparado aos que foram diagnosticados em um tempo menor. O uso de testes rápidos poderia, portanto, contribuir para a redução da letalidade por AIDS (SCHMALTZ et al, 2012). Essas estratégias e os novos regimes contendo lopinavir ainda não foram avaliados e o Instituto de Infectologia Evandro Chagas (INI) é o cenário ideal para avaliá-las, visto que o LAPCLIN-TB coleta informações de forma sistematizada dos casos de TB e TB-HIV há 15 anos. Durante as consultas são coletadas informações sociodemográficas, clínicas e terapêuticas no momento do diagnóstico de TB e ao longo das consultas médicas de acompanhamento aos 15, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 dias pós tratamento da TB bem como informações sobre o TARV e marcadores imunológicos e virológicos (CD4 e CV). Assim o presente trabalho propõe ampliar os conhecimentos sobre a efetividade dos diferentes tratamentos antirretrovirais usados juntamente com os tratamentos para TB possibilitando uma melhor visibilidade da efetividade dos regimes e os fatores que possam interferir na efetividade e sobrevida.

Metodologia Proposta: Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, no qual foram incluídos e tratados pacientes com TB e TB-HIV entre os anos de 2000 e 2016 no INI, Fiocruz localizado no Rio de Janeiro. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de TB de todas as formas, pulmonar, extrapulmonar e disseminada, infectados ou não por HIV maiores de 18 anos. Foram excluídos os pacientes com diagnóstico de micobacteriose atípica

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Mangueiras

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3885-0585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 2.240.626

(resultado de cultura) ou outra doença associada a AIDS (diagnóstico de TB excluído). O diagnóstico de TB foi definido por uma baciloscopia e/ou cultura positiva e na ausência de cultura positiva um exame histopatológico compatível (necrose caseosa) ou presença de sinais e sintomas clínicos da doença associados a lesões radiológicas sugestivas e prova terapêutica positiva.

Metodologia de Análise de Dados: Será realizada análise descritiva dos dados por frequências relativas das variáveis qualitativas (ex: sexo, uso de TARV, medicamento para TB) e medidas-resumo das variáveis quantitativas (média, mediana,

desvio-padrão, mínimo e máximo). Sempre que possível, serão empregadas representações gráficas, como boxplot, gráficos de linha e curvas de sobrevivência. Para considerar o tempo de tratamento, as análises serão do tipo análise de sobrevivência. Os desfechos (eventos) avaliados serão: tempo até o desfecho cura no tratamento TB, tempo até o óbito e tempo até a falha virológica da TARV. O tempo utilizado considera o tempo do início do tratamento de TB até os eventos avaliados. A censura será considerada quando o paciente não alcançou o evento de interesse, quando abandonou o tratamento TB ou quando ocorreu óbito antes do fim do tratamento por motivo não-relacionado ao tratamento de TB. Para a análise exploratória de sobrevivência será utilizado o método não-paramétrico de Kaplan-Meier, a fim de explorar quais os fatores associados (sociodemográficos, clínicos e de tratamento) à sobrevivência até cada evento estudado. Serão empregados testes de Log-Rank e Peto para identificar

quais os fatores que possuem diferenças significativas nas curvas obtidas no método de Kaplan-Meier. Modelos semi-paramétricos de Cox serão utilizados para a construção de um modelo explicativo múltiplo para cada um dos desfechos relacionados ao tratamento TB e HIV (tempo até cura no TB e falha virológica). Primeiramente, serão realizados modelos de Cox simples para cada variável explicativa e desfecho, a fim de verificar os valores das taxas de incidência brutas, denominadas Razões de Risco ou Hazard Ratio (HR). Um modelo de Cox múltiplo será construído a partir das variáveis significativas no Kaplan-Meier e nos modelos de Cox simples, conjuntamente com as variáveis relevantes teoricamente (ex: Uso de TARV, tipo de tratamento de TB utilizado, nadir de CD4, medicamento TARV, teste rápido utilizado e outros). P valores 0,05 nos testes de coeficientes do modelo múltiplo de Cox e variáveis de controle (tipo de tratamento TB, nadir de CD4 e outras) serão mantidas no modelo múltiplo final. Os efeitos das variáveis serão interpretadas pelos Razões de Risco ajustadas (HR ajustadas). Para identificar fatores de confundimento e modificação de efeito, serão comparadas as Hazard Brutas e as Ajustadas e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Para verificar a qualidade de ajuste do

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Mangueiras

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3665-0585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 2.242.626

modelo ajustado serão analisados os resíduos de Schoenfeld, Deviance e Escore. As análises serão realizadas no software estatístico R.

Desfecho Primário: Os desfechos serão favoráveis quando ocorrer a cura e finalização do tratamento com melhora clínica e os desfechos desfavoráveis serão definidos como morte, abandono ou falha de tratamento.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar a efetividade dos diferentes regimes terapêuticos usados para TB-HIV em pacientes com TB acompanhados no INI-Fiocruz no período de 2000-2016.

Objetivo Secundário:

Comparar a efetividade da TARV em pacientes com TB virgens de tratamento antirretroviral e naqueles previamente expostos ao TARV, correlacionar tratamento e desfecho da doença, sendo cura, abandono, recidiva ou falha virológica.

Analisar o impacto do uso de rifabutina para substituir a rifampicina em pacientes já expostos a TARV.

Avaliar se a introdução da rifabutina no esquema de tratamento para TB aumentou a sobrevivência dos pacientes. Identificar os fatores sociodemográficos, clínicos e do tratamento associado à falha virológica.

Avaliar a sobrevivência pós-tratamento de TB de acordo com os regimes ARV utilizados.

Avaliar o impacto dos testes rápidos para TB na sobrevivência. Verificar se os testes rápidos impactaram em um tratamento mais precoce de TB diminuindo a mortalidade dos pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Avaliação adequada dos riscos e benefícios: por se tratar de estudo retrospectivo com análise de dados já coletados, os autores afirmam que há apenas riscos mínimos, com relação à confidencialidade, pela qual se responsabilizam através de Termo de responsabilidade. São citados benefícios de ampliação dos conhecimentos sobre a efetividade dos diferentes tratamentos antirretrovirais usados juntamente com os tratamentos para TB possibilitando uma melhor visibilidade da efetividade dos regimes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto de doutorado do tipo de coorte retrospectivo, no qual serão analisados dados coletados de pacientes com TB e TB-HIV tratados entre os anos de 2000 e 2016 no INI, Fiocruz. Haverá uso de fontes secundárias de dados nos prontuários. Os dados foram coletados de

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Mangueiras

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3885-0585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

Continuação do Parecer: 2.242.626

acordo com protocolos clínicos previamente estabelecidos e sistematicamente registrados durante as consultas médicas, desde o diagnóstico até o fim de tratamento. Esses protocolos continham informações detalhadas sobre sexo, idade, renda, nível de escolaridade, hábitos, o consumo de álcool e tabagismo, sinais e sintomas clínicos de TB e HIV, comorbidades (entre os quais estão o HIV, HBV, e infecção pelo HCV), diagnóstico da TB, o tratamento da TB e do HIV e exames complementares incluindo-se contagens de células CD4 e carga viral basal e após o tratamento, os efeitos adversos, e desfechos terapêuticos. O presente trabalho propõe ampliar os conhecimentos sobre a efetividade dos diferentes tratamentos antirretrovirais usados juntamente com os tratamentos para TB possibilitando uma melhor visibilidade da efetividade dos regimes e os fatores que possam interferir na efetividade e sobrevida. Com isso, os autores esperam contribuir com os programas de AIDS e TB para avaliar o impacto das estratégias disponibilizadas pelos programas para o diagnóstico e tratamento da TB permitindo uma análise crítica das medidas implementadas recentemente. Os autores trabalharão com dados coletados em um projeto anteriormente aprovado pelo CEP INI – “Avaliação dos fatores associados à sobrevida em indivíduos com TB infectados ou não pelo HIV”, aprovado em 13/12/2000, com última emenda aprovada em 08/08/2013. Não haverá nova coleta de dados nem de amostras, nem nova intervenção. O cronograma de execução está adequado ao projeto e os custos se referem apenas a material de custelo (papel ofício e toner).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os autores propõem dispensa do TCLE, considerando o desenho do estudo que coletará dados retrospectivamente, sem submeter o paciente a novas intervenções. Este termo de dispensa foi anexado à PB. Os autores se comprometem ao sigilo e confidencialidade dos dados dos participantes, através de “Termo de compromisso e responsabilidade” anexado.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O termo de solicitação de dispensa de TCLE foi anexado na PB.

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme reunião do Colegiado de 14 de agosto foi recomendada a aprovação ad referendum.

Endereço: Avenida Brasil 4365
Bairro: Manguinhos CEP: 21.040-360
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3885-0585 E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 2.240.626

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P ROJETO_952344.pdf	24/08/2017 11:38:26		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Resposta.PDF	24/08/2017 11:33:21	FERNANDA DE OLIVEIRA DEMITTO TAMOGAMI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.PDF	24/08/2017 11:32:25	FERNANDA DE OLIVEIRA DEMITTO TAMOGAMI	Aceito
Outros	T_Compromisso_Fernanda.pdf	13/07/2017 12:30:13	Vera Lucia Ferreira Guimarães Carneira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Tese_Fernanda_Demitto.pdf	12/07/2017 12:52:02	Valéria Cavalcanti Rolla	Aceito
Folha de Rosto	LapCInTB120717124950.pdf	12/07/2017 12:50:22	Valéria Cavalcanti Rolla	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 28 de Agosto de 2017

Assinado por:
Léa Ferreira Camillo Coura
(Coordenador)

Endereço: Avenida Brasil 4365
Bairro: Manguinhos CEP: 21.040-360
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3665-0585 E-mail: cep@ini.fiocruz.br