

**TUBERCULOSE LATENTE ENTRE PESSOAS COM HIV/AIDS****LATENT TUBERCULOSIS AMONG PEOPLE WITH HIV/AIDS****TUBERCULOSIS LATENTE ENTRE PERSONAS CON VIH / SIDA**

Josiane Maria Oliveira de Souza¹, Michelle Zampieri Ipolito², Tayse Tâmara Paixão Duarte³, Sandra Renata Nakashoji⁴, Márcia Cristina da Silva Magro⁵

RESUMO

Objetivo: buscar evidências sobre o uso da terapia preventiva com isoniazida na redução do risco da tuberculose ativa entre as pessoas vivendo com HIV/Aids mediante os resultados dos ensaios de liberação do interferon-gama (IGRA). **Método:** trata-se de estudo bibliográfico, descritivo, tipo revisão integrativa, com busca de artigos nas bases de dados publicados de 2010 a 2017. Os descritores utilizados foram HIV, AIDS, terapia preventiva com isoniazida, tratamento da infecção latente da tuberculose, interferon-gama, ensaios de liberação do interferon-gama. **Resultados:** selecionaram-se três artigos, com 1815 PVHA e desenvolvimento de tuberculose em apenas um caso, após 24 meses de terapia preventiva com isoniazida. Altas taxas de reversão e conversão durante o seguimento. **Conclusão:** consideraram-se os estudos abordando os benefícios da terapia preventiva com isoniazida a partir do resultado do IGRA apresentam-se escassos, com incipiente sugestão da limitação do teste seriado para o seguimento da resposta da terapia entre as PVHA. Além disso, destaca-se a necessidade de se investir em mais estudos que explorem a temática e superem as limitações já encontradas tendo em vista a alta relevância de se investir em novas estratégias que impactem o controle da coinfeção TB/HIV. **Descritores:** Tuberculose Latente; Teste Tuberculínico; Interferon-gama; HIV; Enfermagem; Prevenção de Doenças.

ABSTRACT

Objective: to search for evidence on the use of isoniazid preventive therapy in reducing the risk of active tuberculosis among people living with HIV / AIDS through the results of interferon-gamma (IGRA) release trials. **Method:** a descriptive, descriptive, integrative review type, with search of articles in the databases published from 2010 to 2017. The descriptors used were HIV, AIDS, isoniazid preventive therapy, treatment of latent tuberculosis infection, interferon-gamma, of interferon-gamma release. **Results:** three articles were selected, with 1815 PLHA and tuberculosis development in only one case, after 24 months of preventive therapy with isoniazid. High rates of reversal and conversion during follow-up. **Conclusion:** studies addressing the benefits of preventive therapy with isoniazid from the IGRA result are scarce, with an incipient suggestion of limiting the serial test for the follow-up of the therapy response among PLHA. In addition, there is a need to invest in more studies that explore the issue and overcome the limitations already encountered in view of the high relevance of investing in new strategies that impact the control of TB / HIV co-infection. **Descriptors:** Latent Tuberculosis; Tuberculin Test; Interferon-gamma; HIV; Nursing; Prevention of Diseases.

RESUMEN

Objetivo: buscar evidencias sobre el uso de la terapia preventiva con isoniazida en la reducción del riesgo de la tuberculosis activa entre las personas que viven con el VIH / SIDA, a través de los resultados de los ensayos de liberación del interferón gamma (IGRA). **Método:** estudio bibliográfico, descriptivo, tipo revisión integrativa, con búsqueda de artículos en las bases de datos publicados de 2010 a 2017. Los descriptores utilizados fueron: VIH, SIDA, terapia preventiva con isoniazida, tratamiento de la infección latente de la tuberculosis, interferón-gamma, ensayos de liberación del interferón-gamma. **O** se seleccionaron tres artículos, con 1815 PVHA y desarrollo de tuberculosis en apenas un caso, después de 24 meses de terapia preventiva con isoniazida. Altas tasas de reversión y conversión durante el seguimiento. **Conclusión:** los estudios abordando los beneficios de la terapia preventiva con isoniazida a partir del resultado del IGRA se presentan escasos, con incipiente sugerencia de la limitación de la prueba seriada para el seguimiento de la respuesta de la terapia, entre las PVHA. Además, se destaca la necesidad de invertir en más estudios que puedan explorar la temática y supere las limitaciones ya encontradas, visto la alta relevancia de invertir en nuevas estrategias que impacten en el control de la coinfección TB / VIH. **Descritores:** Tuberculosis Latente, Prueba de Tuberculina, Interferón Gamma; VIH, Enfermería; Prevención de Enfermedades.

¹Doutora, FCE/UnB. Brasília (DF), Brasil. E-mail: josianemaria@unb.br ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8400-2948>; ²Doutora, FCE/UnB. Brasília (DF), Brasil. E-mail: michellezampieri@yahoo.com.br ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5017-8286>; ³Mestre, FCE/UnB. Brasília (DF), Brasil. E-mail: taysepaixao@unb.br ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-1608-618X>; ⁴Mestranda, PPGENF/UnB. Brasília (DF), Brasil. E-mail: srnakashoji@gmail.com ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4116-3928>; ⁵Doutora, FCE/UnB. Brasília (DF), Brasil. E-mail: marciamagro@unb.br ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4566-3217>

INTRODUÇÃO

Destaca-se a tuberculose (TB) como a infecção oportunista mais frequente entre as pessoas que vivem com HIV/Aids (PVHA) e a principal causa de morte neste grupo, apesar do uso da terapia antirretroviral (TARV).¹ Estima-se que, em 2015, 1,4 milhões de óbitos foram causados por TB, sendo 0,4 milhões de óbitos entre pessoas soropositivas.² Encontrase o Brasil entre os 22 países de alta carga priorizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) concentrando 80% dos casos de TB no mundo, ocupa a 16ª posição em número absoluto de casos. Vê-se que além disso, a TB representa a primeira causa de morte por doenças infecciosas entre os pacientes com Aids no país.³

Têm-se discutido estratégias para o combate da coinfeção TB/HIV em todo mundo. Desde 1998, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS) recomendam o tratamento da infecção latente da tuberculose (ILTB) entre as pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA). Aprimorou-se em 2008, essa recomendação, pela orientação da Estratégia de Três I's, que inclui: i) intensificação da detecção de casos de TB; ii) terapia preventiva com isoniazida (IPT) e iii) controle da ILTB. Estas recomendações fortaleceram-se por evidências de que a IPT reduz o risco de desenvolvimento da TB de 33 a 67% entre os soropositivos.⁴ Divulgou-se pela OMS novas metas desafiadoras, denominadas Estratégias para o Fim da TB entre 2016 a 2035, com previsão de redução efetiva de 90% nas mortes e diminuição de 80% na incidência da TB até 2030 considerando-se os dados de 2015.² Definiu-se pelo Ministério da Saúde, visando a alcançar essas metas, entre as unidades federativas, o estabelecimento de ações integradas entre os programas de TB e HIV, com a priorização da testagem para HIV para todas as pessoas com tuberculose; rastreamento de tuberculose em todas as PVHA; tratamento antirretroviral oportuno para todos os coinfectados por TB-HIV; promoção da adesão ao tratamento de ambas as doenças e diagnóstico e tratamento da infecção latente da tuberculose.³

Realiza-se a identificação da ILTB por meio da Prova Tuberculínica (PT), que tem inúmeras limitações.⁵ Evidenciam-se, em recentes estudos, os benefícios da IPT na redução da incidência da TB nas PVHA com PT positiva, mas não com PT negativa.⁶ Têm-se desenvolvido em função das limitações da PT, novos testes imunológicos que avaliam a produção do *interferon-gama* por células T,

em resposta a antígenos específicos do *Mycobacterium tuberculosis*, denominados de ensaios de liberação do *interferon-gama* (IGRA),⁴ possibilitando o diagnóstico da ILTB em associação ou não com a PT.⁷⁻¹⁰ Entretanto, os benefícios e a capacidade protetora da IPT, baseados nos resultados do IGRA de forma direta, ainda não se apresentam claros.¹¹

Faz-se necessária, dessa forma, diante da necessidade de avanços nas estratégias de prevenção da TB entre as PVHA e considerando o papel do enfermeiro como principal responsável pela realização do diagnóstico da ILTB por meio da realização da PT, a busca de evidências científicas no sentido de instrumentalizar a tomada de decisão de profissionais e gestores acerca da adoção e utilização de novos insumos possibilitando uma maior qualificação da assistência, segurança ao paciente e custo-efetividade aos serviços e usuários.¹² Vê-se além disso, que existem resultados que mostram a utilização do IGRA como estratégia diagnóstica da ILTB entre as PVHA no cenário nacional.¹³⁻⁴

OBJETIVO

- Buscar evidências sobre o uso da terapia preventiva com isoniazida na redução do risco da tuberculose ativa entre as pessoas vivendo com HIV/Aids mediante os resultados dos ensaios de liberação do *interferon-gama* (IGRA).

MÉTODO

Trata-se de estudo bibliográfico, descritivo, tipo Revisão Integrativa da Literatura (RIL) que, de maneira organizada, tem por objetivo reunir e sintetizar os resultados encontrados em pesquisas relevantes por meio de uma questão norteadora que guia o estudo com a finalidade de aprofundar o conhecimento do tema proposto a partir de estudos anteriores e buscar a diminuição da lacuna existente entre os avanços científicos e a prática assistencial, método esse utilizado para a construção da prática baseada em evidências.¹⁵⁻⁶

Seguiram-se seis etapas da RIL: elaborar e estabelecer a questão norteadora; busca da amostragem; coleta de dados; avaliação dos estudos selecionados, discussão dos resultados e síntese do conhecimento adquirido.¹⁷ Seguiram-se as diretrizes dos itens de relatórios preferenciais para análises sistemáticas e metanálises - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), conforme a figura 1.

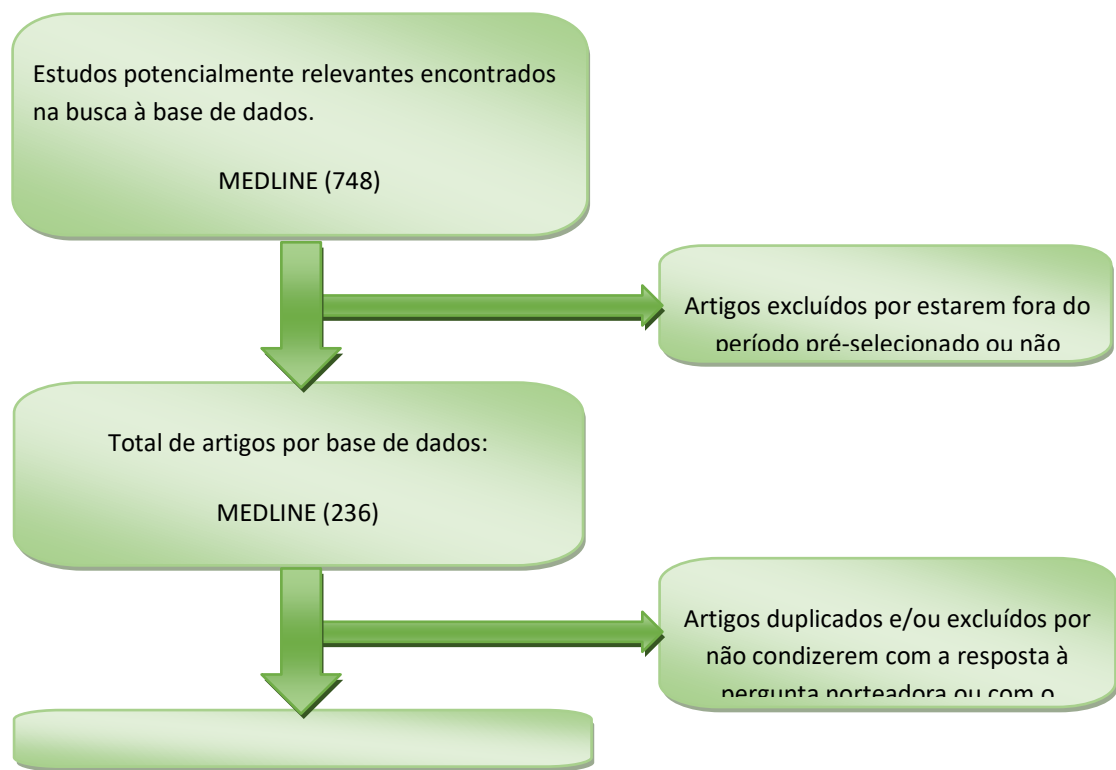


Figura 1. Fluxo do levantamento do material bibliográfico em bases de dados - 2010 a 2017. Brasília (DF), Brasil, 2018.

Sugere-se nesse sentido, pela prática baseada em evidências, que a questão norteadora seja construída com base na estratégia PICO: Problema ou paciente (Problem), Intervenção (Intervention), Comparação (Comparison) e Resultado (Outcome). A estratégia PICO adotada para este estudo está esquematizada na figura 2.

P	I	C	O
Pessoas vivendo com HIV/Aids	O uso da terapia preventiva com isoniazida a partir do resultado do IGRA	O uso da terapia preventiva com isoniazida a partir do resultado da prova tuberculínica	Redução do risco de tuberculose ativa

Figura 2. Critérios orientadores para a inclusão dos estudos na revisão integrativa. Brasília (DF), Brasil, 2018.

Definiu-se diante disso, a questão norteadora desta revisão: O uso da terapia preventiva com isoniazida, a partir do resultado dos ensaios de liberação do interferon-gama, reduz o risco de tuberculose ativa entre as pessoas vivendo com HIV/Aids?

Realizou-se a busca no *Medical Literature Analysis (MEDLINE)*, consultado pela *PubMed*, *Cochrane Library* e *Scielo*, no período de outubro a fevereiro de 2016. Utilizaram-se os seguintes descritores na língua portuguesa e inglesa: HIV OR AIDS OR terapia preventiva com isoniazida OR TPI OR tratamento da infecção latente da tuberculose OR ILTBI AND ensaios de liberação do interferon-gama - IGRA, como estratégia de busca de forma similar em todas as bases referidas.

Selecionaram-se os artigos a partir dos seguintes critérios de inclusão: artigos originais, publicados entre os anos de 2010 a fevereiro de 2017, disponíveis na íntegra e com testes feitos em humanos. Utilizaram-se os seguintes critérios de exclusão: a não utilização do IGRA como método diagnóstico

para a infecção latente da tuberculose em pacientes com HIV/Aids e a não utilização da isoniazida no tratamento da tuberculose latente. A seleção dos artigos deu-se por meio da leitura por pares. Pautavam-se os pesquisadores em situações de divergências na seleção do artigo nos critérios adotados e no instrumento padronizado de coleta de dados elaborado pelos pesquisadores.

Construiu-se, então, um instrumento para a análise de dados considerando a questão norteadora e analisando os aspectos como título, periódico de publicação, objetivos, amostra, metodologia, nível de evidência e resultados alcançados no estudo. Adotaram-se, neste estudo, os seguintes níveis de evidência (NE): Nível 1 - evidências resultantes da metanálise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados; Nível 2 - evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental; Nível 3 - evidências de estudos quase-experimentais; Nível 4 - evidências de estudos descritivos (não experimentais) ou com

abordagem qualitativa; Nível 5 - evidências provenientes de relatos de caso ou de experiência; Nível 6 - evidências baseadas em opiniões de especialistas.¹⁵

Ao utilizar o cruzamento dos descritores, obteve-se uma amostra de 801 artigos. Após a aplicação dos filtros (artigos publicados entre os anos 2010 a 2016 e teste em humanos), este número reduziu-se a 286 artigos. Destes, excluíram-se 283 após a análise de duplicação e resposta à pergunta norteadora e objetivos do estudo, conforme a figura 2.

Constituiu-se a amostra final desta revisão por três artigos científicos selecionados a partir dos critérios de inclusão e exclusão previamente determinados e classificados e organizados de acordo com o nível de evidência e ano de publicação.

Respeitaram-se na pesquisa a autoria de conceitos, as discussões e as ideias apresentadas pelos autores nos artigos.

RESULTADOS

Organizou-se a descrição dos artigos (autores/ano, título, periódico de publicação,

objetivos, amostra, método, nível de evidência e resultados) para melhor observação e compreensão dos dados na figura 2.

Destacou-se o estudo longitudinal entre os artigos. O ensaio clínico, método considerado “padrão ouro”, apresentou-se em um dos três artigos selecionados. Dois estudos desenvolveram-se em regiões de baixa carga da tuberculose (EUA e Reino Unido) e apenas um utilizou o teste IGRA Stop-TB. Em todos os estudos, as pessoas com HIV não apresentavam imunossupressão severa e o período de seguimento variou de 12 a 35 meses. A amostra total dos estudos correspondeu a 1815 PVHA e, dessas, 246 (13,5%) receberam terapia preventiva com isoniazida. Por um lado, apenas um artigo descreveu o desenvolvimento de um caso (0,4%) de tuberculose pulmonar após 24 meses da TPI, por outro, demonstraram-se, em todos os artigos, altas taxas de reversão e conversão dos IGRA’s durante o seguimento.

Autores/Ano/ Periódico	Título do artigo	Objetivo (s)	Amostra	Método/ Nível de Evidência (NE)	Resultados
DanelC,Kabr an M, Inwoley A, Badje A, Herrmann JL, Moh R <i>et</i> <i>al.</i> , (Costa do Marfim,2014)/ Plos one.	Quantiferon-TB Gold: Performance for Ruling out Active Tuberculosis in HIV-Infected Adults with High CD4 Countin Côte d'Ivoire, West Africa.	Avaliar o desempenho do IGRA em pacientes HIV positivos e sua variação ao longo do tempo no tratamento com terapia antirretroviral (TARV) precoce e/ou IPT.	975 pacientes HIV + iniciais e 444 foram reavaliad os após 12 meses.	Ensaio clínico randomizado / NE 2.	QTF-GIT negativo pode descartar a ocorrência de TB ativa em adultos HIV+ não severamente imunodeprimidos em uma região de alta carga da TB tendo em vista o seu alto valor preditivo negativo. Houve altas taxas de reversão e conversão na retestagem após 12 meses. Contudo, não houve associação entre o uso da IPT e a reversão após cinco meses de terapia.
Pullar ND, Steinum H, Brunn NJ, Dyrhol-Riise AM. (EUA, 2014)/ BMC Infectious Deseases	HIV patients with latent tuberculosis living in alow- endemic country do not develop active disease during a 2 year follow- up; a Norwegian prospective multicenter study	Comparar a progressão de ILTBTB para ativa dos pacientes que recebem ou não terapia preventiva.	298 pacientes HIV positivo	Coorte prospectivo/ NE 3	Durante dois anos, nenhum paciente desenvolveu TB ativa fazendo uso da IPT (61%) ou não (39%). Houve reversões e conversões dos resultados do QTF-GIT durante o seguimento indicando ser pouco confiável no monitoramento da eficácia do tratamento da ILTB em uma população com baixa carga da TB, contagem elevada de CD4 e uso de terapia antirretroviral.
Kall MM, Coyne KM, Garrett NJ, Boyd AE, Ashcroft AT, Reeves I, Anderson J <i>et al.</i> , (Reino Unido, 2012)/BMC Infetious Diseases.	Latent and subclinical tuberculosis in HIV infected patients: a cross-sectional study	Avaliar a utilização do IGRA em HIV positivos para determinar a conclusão do tratamento preventivo nos testes positivos.	542 pacientes HIV positivo	Coorte prospectiva/ NE 3	Em uma área de baixa carga, a triagem da TB, utilizando-se o T- SPOT, aumentou a detecção e o tratamento de casos de TB e ILTBTB. E, após um seguimento médio de 35 meses, nenhum paciente com resultado negativo (452) desenvolveu TB ativa e apenas 1/40 com resultado positivo desenvolveu TB pulmonar resistente à isoniazida após 24 meses da finalização da IPT.

Figura 3. Distribuição dos artigos científicos selecionados segundo autores/ano, título, periódico, objetivos, amostra, método, nível de evidência e resultados. Brasília (DF), Brasil, 2018

DISCUSSÃO

Buscou-se investigar e compilar as evidências existentes, no período de 2010 a meados de 2017, sobre o uso da terapia preventiva com isoniazida entre as PVHA para a redução do risco de adoecimento por tuberculose a partir dos resultados dos ensaios de liberação do *interferon-gama*. Observou-se que ainda são escassos os artigos que investigam a relação da proteção da IPT por meio dos resultados do IGRA entre as pessoas com HIV no mundo e, no Brasil, eles são ainda inexistentes. Contudo, nos três estudos considerados, averiguou-se o desenvolvimento da tuberculose ativa em apenas 0,4% da população estudada.

Sugere-se, portanto, que houve um grau de proteção da terapia preventiva com isoniazida, mesmo diante das limitações dos achados, como se apresentou em outros estudos com diferentes cargas da TB como o realizado na Etiópia, onde se observou uma redução do risco de 96,3% no desenvolvimento da tuberculose entre as PVHA que receberam a IPT comparadas aos que não receberam durante um seguimento de cinco anos.¹⁸ No Brasil, Rio de Janeiro, a partir do resultado da PT, averiguou-se, também, uma redução do risco da TB ativa de 83% em um estudo de sete anos de seguimento, mas, nos primeiros dois anos pós-terapia, observou-se um significativo aumento da incidência da TB entre os PT positivos que não iniciaram a IPT em comparação aos que a receberam.¹⁹ Em outro estudo utilizando modelo matemático estimou-se que a IPT pode curar a infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* em aproximadamente um terço das pessoas com HIV em uso de TARV e a proteção extrapola o período de tratamento.²⁰

Questionou-se, em estudos anteriores, a durabilidade da proteção da IPT em regiões de alta carga.²¹⁻² Entretanto, diante das divergências dos resultados de estudos recentes, argumenta-se a possibilidade de que as taxas de infecção e reinfecção com *M. tuberculosis* resultem em uma maior carga bacilar individual de tuberculose latente, em áreas de alta carga, o que se configura em uma maior dificuldade para a eliminação e a predisposição à reinfecção. Mesmo diante dessas divergências, a OMS, desde 2011, tem afirmado que a isoniazida reduz o risco global de desenvolvimento da TB entre as PVHA, sendo mais expressiva entre os PT positivos (cerca de 64%), com a diminuição do risco em até cinco anos.²³ Em uma recente revisão, observaram-se fortes e consistentes evidências de que a IPT está associada à

redução do risco de progressão para tuberculose em pessoas com PT positiva, entretanto, sem evidências entre as pessoas com IGRA positivo.²⁴ Apontou-se, em outro estudo de revisão relevante, que a IPT em indivíduos QTF-GIT positivo pode fornecer, pelo menos, o mesmo benefício da PT positiva.¹¹

Evidenciou-se, em diversos estudos, que a não realização do tratamento da tuberculose latente associa-se a um maior risco para a progressão da doença diante de um resultado positivo do IGRA.²⁵⁻⁷ E, mesmo que se apresentem discordâncias entre a PT e IGRA, um resultado positivo em qualquer dos testes relaciona-se ao maior risco de subsequente desenvolvimento da doença (TB). Nesse panorama, os dois testes, igualmente, mostram-se com fraca precisão preditiva para identificar indivíduos que irão (ou não) desenvolver a tuberculose.²⁴ Tal achado pode associar-se ao fato de os testes apresentarem, com susceptibilidade, a positividade em todas as fases da ILTB e as baixas taxas de progressão da doença (população HIV negativo de cinco a 10% durante a vida e em HIV positivo de 10% ao ano).³²

Demonstram-se os resultados com altas taxas de conversão e reversão entre os resultados do IGRA estando em concordância com alguns estudos.²⁸⁻²¹ Apresentam-se causas diversas nas fontes de variabilidade nos testes. Destacam-se os problemas de fabricação, as variações no processamento pré-analítico e analítico e a imunomodulação dificultando-se a utilização de um único valor de corte para definir a conversão e reversão em indivíduos submetidos a testes em série. Considera-se que a padronização do teste, por parte dos fabricantes e usuários, pode minimizar as variabilidades sistemáticas, contudo, fontes aleatórias de variabilidade mostram-se inevitáveis e deveriam ser contabilizadas ao interpretarem-se os resultados. Constat-se que uma vez determinada a variabilidade total das respostas IGRA, cortes apropriados e zonas limítrofes apresentam-se definidas para interpretar os resultados dos testes em série.³² Vê-se nesse sentido, que os testes em séries com IGRA para o diagnóstico da ILTB, em pessoas com HIV, apresenta desafios, visto que a variabilidade espontânea nos resultados dos testes tem sido comum. Diante disso, recomenda-se que, para a realização dos testes em séries no diagnóstico da ILTB, a PT é preferível ao IGRA até que mais dados estejam disponíveis.²⁴

Destaca-se diante dos resultados desta revisão, a necessidade do desenvolvimento de

mais estudos, com maior tempo de acompanhamento, a fim de identificar os pacientes HIV que mais se beneficiariam do tratamento da tuberculose latente mediante os resultados do IGRA.^{29,33} Poder-se-ão beneficiar com tais evidências um número maior de pessoas visto que ainda existem lacunas e incertezas sobre os benefícios desses testes na triagem e seguimento das PVHA em diferentes áreas e cargas da doença.

Permite-se, a partir da realização de estudos dessa natureza, vislumbrar, de forma mais clara e racional, as evidências para a prática profissional do enfermeiro de modo a se dar uma segurança na utilização e indicação de novos insumos, com conseqüente legitimidade e afirmação da profissão como ciência. Em especial, nessa temática que se apresenta com grande relevância epidemiológica nacional ao considerar-se a alta mortalidade no cenário da coinfeção TB/HIV e relevância social e individual.

CONCLUSÃO

Apresentaram-se escassos os estudos abordando os benefícios da terapia preventiva com isoniazida a partir do resultado do IGRA. Observou-se incipiente sugestão da limitação do teste seriado para o seguimento da resposta da terapia, entre as PVHA, contudo, destaca-se que os resultados destacam a necessidade de se investir em mais estudos que explorem a temática e superem as limitações encontradas tendo em vista a alta relevância de se investir em novas estratégias que impactem o controle da coinfeção TB/HIV, com conseqüentes repercussões nas taxas de morbimortalidade nessa população.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. HIV/AIDS Department. WHO Three I's Meeting: Intensified Case Finding (ICF), Isoniazid Preventive Therapy (IPT) and TB Infection Control (IC) for people living with HIV. World Health Organization [Internet]. 2008 [cited 2018 Jan 9]. Available from: http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/WHO_3Is_meeting_report.pdf.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. World Health Organization [Internet]. 2016 [cited 2018 Jan 9]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf?ua=1>.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico: Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose [Internet]. Brasília, Ministério da Saúde; 2015 [cited 2018 Jan 9];46(9):1-19. Available from: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/25/Boletim-tuberculose-2015.pdf>.
4. World Health Organization. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. World Health Organization [Internet]. 2011 [cited 2018 Jan 9]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf
5. Cattamanchi AS, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis in HIV-infected individuals: A systematic review and meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 2011 [cited 2018 Jan 9];56(3):230-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3383328/pdf/nihms265921.pdf>.
6. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane Database of Syst Rev [Internet]. 2010 [cited 2018 Jan 9];1. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000171.pub3/epdf>.
7. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep [Internet]. 2009 [cited 2018 Jan 10];58:1-207. quiz CE1-4. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5804a1.htm>
8. Centers for Disease Control. Prevention National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, TB Prevention. Latent Tuberculosis infection: a guide for primary health care providers [Internet]. 2013 [cited 2018 Jan 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/publications/tbip/pdf/targetedtbi.pdf>.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. World Health Organization [Internet]. 2016 [cited 2018 Jan 10]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/ecdc->

[tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2016.pdf](#).

10. Canada Communicable Disease Report. Recommendations on Interferon Gamma Release Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection—2010 Update. Canada Communicable Disease Report, An Advisory Committee Statement (ACS) and Canadian Tuberculosis Committee (CTC) [Internet]. 2010 [cited 2018 Jan 10];36(5):[about 5 p].. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-ccdr/monthly-issue/2010-36/canada-communicable-disease-report-10.html>.

11. Trajman A, Steffen RE, Menzies D. Interferon-Gamma Release Assays versus Tuberculin Skin Testing for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Na Overview of the Evidence. *Pulm Med* [Internet]. 2013 [cited 2018 Jan 10];2013:601737. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3582085/pdf/PM2013-601737.pdf>

12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Tratamento diretamente observado (TDO) da tuberculose na atenção básica: protocolo de enfermagem [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. 2011 [cited 2018 Jan 10]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tratamento_diretamente_observado_tuberculose.pdf

13. Souza JMO, Evangelista MSN, Trajman A. Added Value of QuantiFERON TB-Gold in-Tube for Detecting Latent Tuberculosis Infection among Persons Living with HIV/AIDS. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014; [cited 2018 Jan 9];2014:294963. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/294963>.

14. Kussen GMB, Libera MD-C, Rossonid A, Rabonia SM. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for latent tuberculosis infection among HIV patients in Brazil. *Braz J Infec Dis* [Internet]. 2016 [cited 2018 Jan 9];20(1):69-75. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26706018>

15. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein (São Paulo) [Internet]. 2010 [cited 2018 Jan 9];8(1 Pt 1):102-106. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/1679-4508-eins-8-1-0102.pdf>

16. Pompeo DA, Rossi LA, Galvão CM. Integrative literature review: the initial step in the validation process of nursing diagnoses.

Acta Paul Enferm [Internet]. 2009 [cited 2018 Jan 9];22(4):434-438. Available from: http://www.scielo.br/pdf/ape/v22n4/en_a14v22n4.pdf

17. Mendes KDSM, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto Enferm* [Internet]. 2008 [cited 2018 Jan 12];14(4):758-64. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/tce/v17n4/18.pdf>

18. Semu M, Fenta TG, Medhin G, Assefa D. Effectiveness of isoniazid preventative therapy in reducing incidence of active tuberculosis among people living with HIV/AIDS in public health facilities of Addis Ababa, Ethiopia: a historical cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017 [cited 2018 Jan 12];17:5. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5209939/pdf/12879_2016_Article_2109.pdf

19. Golub JE, Cohn S, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, Durovni B, Chaisson RE. Long-term protection from isoniazid preventive therapy fortuberculosis in HIV-infected patients in a medium-burden tuberculosis setting: the TB/HIV in Rio (THRio) study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 [cited 2018 Jan 12];60(4):639-45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5209939/>

20. Sumner T, Houben RM, Rangaka MX, Maartens G, Boulle A, Wilkinson RJ, et al. Post-treatment effect of isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy. *AIDS* [Internet]. 2016 [cited 2018 Jan 12];30(8):1279-86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26950316>

21. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Shang N, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2011 [cited 2018 Jan 14];377(9777):1588-98. Available from: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanet/PIIS0140-6736\(11\)60204-3.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanet/PIIS0140-6736(11)60204-3.pdf)

22. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, et al. Predictive value of interferon-γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2012 Jan [cited 2018 Jan 14];12(1):45-55. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3568693/pdf/emss-47963.pdf>

23. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection – United States, 2010. MMWR Recomm Rep [Internet]. 2010 [cited 2018 Jan 14]; 59(RR-5):1-25. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20577159>

24. Tornheim JA, Dooley KE. Tuberculosis Associated with HIV Infection. Microbiol Spectr [Internet]. 2017 [cited 2018 Jan 14];5(1). Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28233512>

25. Doyle JS, Bissessor M, Denholm JT, Ryan N, Fairley CK, Leslie DE. Latent Tuberculosis screening using interferon-gamma release assays in an Australian HIV-infected cohort: is routine testing worthwhile? J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 2014 [cited 2018 Jan 14];66(1):48-54. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24457631>

26. Kim YJ, Kim SI, Kim YR, Wie SH, Park YJ, Kang MW. Predictive value of interferon- γ ELISPOT assay in HIV 1-infected patients in an intermediate tuberculosis-endemic area. AIDS Res Hum Retroviruses [Internet]. 2012 [cited 2018 Jan 14];28(9):1038-43. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/aid.2011.0360>.

27. Aichelburg MC, Rieger A, Breitenacker F, Pfistershammer K, Tittes J, Eltz S, et al. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals. Clin Infect Dis [Internet]. 2009 [cited 2018 Jan 14];48(7):954-62. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245343>

28. Van Zyl-Smit RN, Pai M, Peprah K, Meldau R, Kieck J, Juritz J, et al. Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2009 [cited 2018 Jan 18];180(1):49-58. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19342414>

29. Pullar ND, Steinum H, Brunn JN, Riise AMD. HIV patients with latent tuberculosis living in a low-endemic country do not develop active disease during a 2 years follow-up; a Norwegian prospective multicenter study. BMC Infect Dis [Internet]. 2014 [cited

2018 Jan 18];14:667. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4273430/>

30. Tagmouti S, Slater M, Benedetti A, Kik SV, Banaei N, Cattamanchi A, et al. Reproducibility of interferon gamma (IFN- γ) release Assays. A systematic review. Ann Am Thorac Soc [Internet]. 2014 [cited 2018 Jan 18];11(8):1267-76. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5469356/>

31. Banaei N, Gaur RL, Pai M. Interferon Gamma Release Assays for Latent Tuberculosis: What Are the Sources of Variability? J Clin Microbiol [Internet]. 2016 [cited 2018 Jan 18];54(4):845-50. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4809912/pdf/zjm845.pdf>

32. Pai M, Denking CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2014 [cited 2018 Jan 18];27(1):3-20. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3910908/>

33. Danel C, Kabran M, Inwoley A, Badje A, Herrmann JL, Moh R, et al. Quantiferon-TB Gold: performance for ruling out active tuberculosis in HIV-infected adults with high CD4 count in Côte d'Ivoire, West Africa. PLoS One [Internet]. 2014 [cited 2018 Jan 20];9(10):e107245. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4199568/pdf/pone.0107245.pdf>

Submissão: 16/05/2017

Aceito: 24/06/2018

Publicado: 01/09/2018

Correspondência

Tayse Tâmara da Paixão Duarte
Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília
Departamento de Enfermagem
Centro Metropolitano, conjunto A, lote 01
CEP: 72220-900 - Brasília (DF), Brasil