

## **Relatório das atividades da área de TB-HIV 2016**

Coordenadora: Valeria Rolla

Consultora do programa de DST AIDS e hepatites virais do MoH

Coordenadora da área de TB-HIV da rede TB

Projetos:

- 1) LAM associado à baciloscopia para detecção precoce de casos de tuberculose na rotina clínica de pacientes com tuberculose associada ao HIV e imunodeficiência avançada.**

### **Equipe**

Valeria Rolla, MD, PhD, Leda Fátima Jamal, MD, PhD, Draurio Barreira, MD, Denise Arakaki Sanchez, MD, MPH, Josué Nazareno Lima, MD, PhD – Programa Nacional de Controle da Tuberculose, Ministério da Saúde, Brasil Jose Henrique Pilotto, MD, PhD, Francisco Ivanildo de Oliveira Junior, MD, MSc, Tâmara Newman Lobato Souza, MD, MSc, Celia LandmannSzwarcwald, PhD, Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil MD, PhD, Aline Benjamin – BSc, MSc, Coordenadora de Pesquisa Clínica, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fiocruz, Brasil, Maeve B. Mello, BSc, PhD Marly Marques da Cruz, PhD

### **resumo**

O diagnóstico da tuberculose continua a ser um desafio em pacientes com aids e imunodeficiência. Ferramentas novas para diagnóstico rápido principalmente as baratas e fáceis de executar são de extremo interesse para otimizar o controle da doença. O desempenho de um novo teste para diagnosticar tuberculose através da urina será avaliado em unidades de atendimento de HIV/aids e TB no Rio de Janeiro e São Paulo. Indivíduos soropositivos para o HIV e sintomas clínicos de aids serão selecionados. Todos os selecionados, sintomáticos respiratórios ou não serão submetidos a uma investigação clínica para diagnóstico de TB. Ao final do estudo, os resultados do LAM serão comparados com baciloscopia e cultura de escarro ou outro material caso haja sinais e sintomas de TB extrapulmonar. Serão avaliadas sensibilidade, especificidade, razões de verossimilhança e valores preditivos. A exploração de características clínicas (como a presença ou não de cavitações pulmonares, carga bacilar na baciloscopia, e contagens de células CD4) em diferentes subgrupos será também realizada como potenciais elementos que modificam o desempenho do teste. O desempenho do teste definirá a utilização deste na rede pública do Brasil.

- 2) Estudo farmacocinético de lopinavir/ritonavir super-reforçado associado com rifampicina em pacientes coinfectados com HIV-1 e tuberculose.**

Pesquisador responsável no Brasil: Valeria Cavalcanti Rolla MD, PhD e Aline Benjamin BSc, MSc

Pesquisador responsável nos EUA: Catherine Boulanger MD

Resumo

A rifampicina é um potente indutor do CYP450, o que resulta num decréscimo significativo das concentrações de Inibidores da Protease (IP) do HIV. O ritonavir é um inibidor do CYP e portanto poderia contribuir para restaurar as concentrações de IP durante o tratamento da tuberculose com rifampicina. O objetivo é avaliar se o uso de ritonavir suplementar (300 mg) associados ao lopinavir e administrados concomitantemente ao tratamento da tuberculose com rifampicina poderia antagonizar o efeito indutor do CYP causado pela rifampicina

Pacientes serão recrutados e serão tratados com doses fixas combinadas (RHZE) até a introdução do kaletra. Após a introdução serão escalonados 1 comp de ritonavir/dia a cada 3 dias até a dose de 3 comprimidos de ritonavir. Serão realizadas curvas para dosagem dos fármacos no sangue ao final do escalonamento e 3 a 5 semanas após o escalonamento para verificar as concentrações dos fármacos (lopinavir e rifampicina)

As reações adversas serão observadas e manejadas caso sejam leves e moderadas. As reações graves e serias serão responsáveis pela interrupção dos fármacos sejam eles da tuberculose ou do HIV

### **3) Caracterização da imunidade inata e de biomarcadores em pacientes com TB / HIV.**

Tatiana Pereira da Silva, Carmem Beatriz GiacoiaGripp, Jose Henrique Pilotto Valeria Rolla, Mariza Morgado

#### **resumo**

Os resultados publicados e os nossos dados preliminares indicam claramente que a fisiopatologia da TB/HIV e a ocorrência de IRIS podem ser explicada por uma resposta exagerada das células imunes inatas, particularmente as células NK e células  $\gamma\delta$  ou células imunes adaptativas, e células T CD4 e CD8. Nossa hipótese é que através de cooperação de células NK ativadas, células NKT, células T regulatórias e células  $\gamma\delta$  contra macrófagos ou células dendríticas infectadas com *M. tuberculosis* (Mtb), desempenham um papel importante na indução da resposta das células T (CD4/CD8) adaptativas. Após a restauração imune, a recuperação das respostas celulares específicas, em particular as células T efectoras de memória (imunidade adaptativa) e as células imunes NK inatas e células  $\gamma\delta$  aos antígenos de Mtb poderiam levar a uma resposta inflamatória e aumentar o risco de IRIS.

Usando dados de nossos trabalhos anteriores e da literatura, vamos tentar:

- (1) definir o papel da imunidade inata, em particular as células NK, na fisiopatologia da infecção de tuberculose e HIV em adultos coinfectados;
- (2) identificar o envolvimento das células  $\gamma\delta$  na fisiopatologia da IRIS em adultos coinfectados pelo HIV/TB;
- (3) determinar o envolvimento das células T  $\text{TCR}\alpha\beta$  e seu subgrupo no mecanismo de IRIS em adultos coinfectados por HIV/TB;
- (4) identificar biomarcadores de IRIS para de prognóstico/diagnóstico e testes preditivos desta síndrome.

#### 4) Avaliação dos fatores associados à sobrevida em indivíduos com tuberculose infectados ou não por HIV

Valeria Rolla – Investigadora Principal – MD PhD, Guilherme Santoro – Sub-investigador – MD PhD, Carolina Arana Stanis Schmaltz – Sub-investigadora – MD PhD Flavia Sant’Anna Marinho – Sub-investigadora – MD MSc, Marli Jane M. da Costa – Sub-investigadora – MD PhD, Mariza Morgado– Sub-investigadora – PhD  
Cristina Lourenço – Sub-investigadora – MSc, Luciane Velasque– Sub-investigadora – PhD

#### Resumo

A TB é a maior causa de morte entre as pessoas que vivem com HIV/AIDS, ocasionando pelo menos um entre quatro casos de morte. A associação destas doenças é sinérgica, interativa e recíproca, na qual ocorre um aumento da viremia plasmática com aprofundamento da imunossupressão e, por outro lado, ocorre um aumento no risco de desenvolver TB, dependendo do estágio da imunossupressão. Na terapia anti-tuberculose, a taxa de mortalidade é mais alta nos primeiros três meses após o diagnóstico de TB, entre os pacientes com TB-HIV. O tratamento antirretroviral representa um desafio devido às interações de rifampicina com drogas antirretrovirais a ocorrência de síndrome de reconstituição imune, e um elevado risco de toxicidade às drogas. O retardo na introdução do TARV também tem sido discutido como um fator associado à mortalidade. Para facilitar a introdução do tratamento da TB os testes rápidos vieram a contribuir com uma agilidade no diagnóstico da TB. Este estudo tem como objetivo realizar a análise dos diferentes tempos para se diagnosticar TB, para introduzir o TARV e avaliar as mudanças recentes nas estratégias de tratamento sendo elas as doses fixas combinadas e a disponibilização da rifabutina visando permitir mais esquemas TARV

#### 5) Pesquisa Regional Prospectiva e Observacional em Tuberculose no Brasil (RePORT-Brasil)

Valeria Rolla – IPEC-Fiocruz-RJ, Afrânio Lineu Kritski – FM-UFRJ, Jose Roberto Lapa e Silva – FM-UFRJ, Bruno Andrade – IBIT-BA Marcelo Cordeiro dos Santos – Fundação Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado – Amazonas, Betina Durovni — Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro, Timothy Sterling – Universidade Vanderbilt, Catherine MacGowan- Universidade Vanderbilt, Antonio Carlos Campos de Carvalho – Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT)

#### Resumo

**OBJETIVO PRIMÁRIO:** Descrever os desfechos clínicos da tuberculose (TB) entre os participantes com TB ativa e a ocorrência de TB entre os participantes contatos.

**OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:** Estruturar instituições para a criação de um biorrepositório para contribuir futuramente para o conhecimento da patogênese da progressão da infecção latente para a TB doença, dos mecanismos de cura e auxiliar estudos futuros na identificação de biomarcadores associados ao adoecimento e ao melhor prognóstico da doença, além de promover a interação dos pesquisadores para

criação do Consórcio Brasileiro de Tuberculose. **MODELO DO ESTUDO:** Estudo prospectivo observacional de duas coortes, sendo uma de casos de TB ativa (Coorte A) e a outra constituída por participantes contatos de pacientes com TB ativa (Coorte B). **POPULAÇÃO:** Participantes na coorte A serão adultos e na coorte B serão adultos e crianças. **AMOSTRA:** Serão recrutados 900 participantes da Coorte A e 2700 participantes da Coorte B. **ETAPAS DO ESTUDO:** Os participantes da coorte A farão consultas para o protocolo e coletas para o biorrepositório ao diagnóstico de TB, ao final do segundo mês de tratamento e no sexto mês, A coorte B fará consulta (e coleta para o biorrepositório) na entrevista inicial e ao final do sexto mês. Os grupos serão posteriormente acompanhados até o 24º mês através de consultas telefônicas. Caso haja recidiva/recorrência de TB na coorte A ou ocorrência de TB na coorte B uma consulta adicional com coleta de amostras será realizada. **DESFECHOS:** Os desfechos de interesse são a cura ou não cura (falha resistência ou recidiva/ recorrência) para coorte A e a ocorrência de TB na coorte B. **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES:** As instituições participantes do recrutamento, inclusão e acompanhamento estão localizadas no Rio de Janeiro (Universidade Federal do Rio de Janeiro, Secretaria Municipal de Saúde - Rinaldo Delamare e Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas), Salvador (Instituto Brasileiro para Investigação da Tuberculose (IBIT), Manaus (Fundação de Medicina Tropical). **CENTRO DE DADOS:** Universidade Vandelbilt, USA **LOCALIZAÇÃO DO BIORREPOSITÓRIO:** Instituto Brasileiro para Investigação da Tuberculose – IBIT-BA