



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE ENFERMAGEM**

Rebeca Soares de Souza Araujo

**ENSAIOS DE LIBERAÇÃO DO INTERFERON-GAMA E OS BENEFÍCIOS DA
TERAPIA PREVENTIVA COM ISONIAZIDA ENTRE PESSOAS HIV POSITIVO:
REVISÃO INTEGRATIVA**

BRASÍLIA

2016

Rebeca Soares de Souza Araujo

**ENSAIOS DE LIBERAÇÃO DO INTERFERON-GAMA E OS BENEFÍCIOS DA
TERAPIA PREVENTIVA COM ISONIAZIDA ENTRE PESSOAS HIV POSITIVO:
REVISÃO INTEGRATIVA**

Pesquisa apresentada à disciplina Trabalho de
Conclusão de Curso 2 em Enfermagem da
Faculdade de Ceilândia - Universidade de
Brasília

Orientação: Prof.^a Dr.^a Michelle Zampieri Ipolito

Coorientação: Prof.^a Dr.^a Josiane Maria Oliveira de Souza

BRASÍLIA

2016

Ficha catalográfica

Rebeca Soares de Souza Araujo

Ensaio de liberação do interferon-gama e os benefícios da terapia preventiva com isoniazida entre pessoas HIV positivo: Revisão Integrativa. Rebeca Soares de Souza Araujo - Brasília, 2016.

32p.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia. Curso de Enfermagem

Rebeca Soares de Souza Araujo

**ENSAIOS DE LIBERAÇÃO DO INTERFERON-GAMA E OS BENEFÍCIOS DA
TERAPIA PREVENTIVA COM ISONIAZIDA ENTRE PESSOAS HIV POSITIVO:
REVISÃO INTEGRATIVA**

Pesquisa apresentada à disciplina Trabalho de
Conclusão de Curso 2 em Enfermagem da
Faculdade de Ceilândia - Universidade de
Brasília

Aprovado em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Profª Drª Michelle Zampieri Ipolito

Universidade de Brasília

Presidente

Profª Drª Josiane Maria Oliveira de Souza

Universidade de Brasília

Membro

Profª Drª Marcia Cristina da Silva Magro

Universidade de Brasília

Membro

*Ao Tony e à Lara, pois meu amor
é diretamente proporcional à
distância entre nós.*

Agradecimentos

À Deus, por sua maravilhosa graça e onipotência, sem as quais jamais finalizaria esta etapa da vida;

À minha querida mãe, cuja presença sempre foi encorajadora e força exemplar, por todos os momentos em que a paciência foi embora e, logo após um abraço apertado, retornou ao seu lugar;

Ao meu amado pai, cujo exemplo não cabe em palavras, por todas as lições não ditas, mas que para bom entendedor meia palavra basta.

Aos meus amados irmãos, que, apesar de longe, são meu maior motivo de orgulho e admiração;

Ao meu melhor amigo, Victor Barros, companheiro e brilhante homem, por ser meus braços e minhas pernas, porto seguro e ponto de equilíbrio, pacificador e estimulador. Por enfrentar alegrias e tristezas, saúde e doenças mesmo antes de pronunciar seus votos. Por ser meu ser amado;

Aos amigos de infância, que mesmo sem entender absolutamente uma vírgula de assuntos da faculdade, ouviram, “entenderam” e aconselharam como tudo deve ser;

Aos amigos verdadeiros que fiz durante esta caminhada, por todas as noites de estudo em claro (com aquele delicioso cheiro de fosfato queimando), choros e discussões durante os plantões, companheirismo nas idas às disciplinas de longa distância e trocas de trabalhos durante o curso;

Às Professoras Doutoras Michelle Zampieri Ipolito e Josiane Maria Oliveira de Souza, minhas orientadoras, pela paciência, incentivo, puxões de orelha e conselhos intra e extraclasse;

Às tias da limpeza, por preservarem nossa universidade;

Aos tios da segurança, por, além de desempenharem suas funções com graça, proporcionarem momentos peculiares de conversas e troca de experiências;

Aos futuros colegas de profissão e colegas de estágio, por me acolherem e me transmitirem seus conhecimentos;

À Hermione, por me ensinar que estudar nunca é demais;

Ao Lewis Carroll, por me proporcionar a primeira e melhor leitura da vida;

Ao John R.R. Tolkien e à Daenerys Targaryen, por me ensinarem a nunca, nunquinha, em hipótese alguma, rir de dragões vivos.

*“Palavras são, em minha mais humilde
opinião, nossa inesgotável fonte de magia.
Capazes de formar grandes sofrimentos e,
também, remediá-los.”*

Albus Percival W.B. Dumbledore

Ensaio de liberação do interferon-gama e os benefícios da terapia preventiva com isoniazida entre pessoas HIV positivo: Revisão Integrativa

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, diante do resultado dos ensaios de liberação do *interferon-gama*. Método: Revisão integrativa da literatura, cuja pergunta norteadora foi: 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? Resultados: A amostra inicial desta pesquisa resultou em 766 artigos. Após a aplicação dos filtros (artigos publicados entre 2010 e 2015; texto completo disponível online; teste em humanos), em 253. Destes, 156 foram excluídos por título e 94 por resumo, tendo como amostra final 3 artigos. Discussão: Pacientes com baixa contagem de CD4 podem indicar resultado falso negativo. Em relação ao uso da terapia preventiva com isoniazida, 2 dos artigos selecionados não correlacionaram a terapia com reversão ou conversão para tuberculose ativa, abrindo novas oportunidades de pesquisas mais específicas. Conclusão: Foi possível elucidar uma validação do uso dos ensaios de liberação do *interferon-gama* como teste diagnóstico para infecção latente da tuberculose. São necessárias novas pesquisas para compreender esta validação com a utilização deste ensaio, bem como com a quimioprofilaxia.

Descritores: Isoniazida; Tuberculose; Testes de liberação de interferon-gama

Descriptor: Isoniazida; Tuberculosis; Ensayos de Liberación de interferon-gamma

Descriptors: Isoniazid; Tuberculosis; Interferon-gamma release tests

1. Introdução

A tuberculose (TB), patologia crônica e infecciosa, causada pelo bacilo *Micobacterium tuberculosis*, encontra-se no status “padrão ouro” no que se refere à coinfeções relacionadas ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), isto é, sua incidência é diretamente proporcional à população que vive com o HIV¹. Além disso, também aumentam os casos de morte por infecção tuberculosa, principalmente nos indivíduos HIV positivo, tornando-se, assim, problema de saúde pública².

Estatisticamente, foram comprovados 1,5 milhão de óbitos *causa mortis* por TB em 2014. Quando comparado a 1990, esse número foi reduzido pela metade, cumprindo 3 dos 3 índices propostos para redução da TB até 2015, firmados em 2000 nos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio, pacto firmado pela ONU com a sociedade civil e governamental, acerca de metas e desafios a serem atingidos até o ano de 2015. Entretanto, mais de 50% das mortes poderiam ser evitadas caso houvesse maiores investimentos em incentivo a pesquisa para novas possibilidades diagnósticas e tratamento profilático³.

O Brasil, quando comparado aos países de alta carga, ou seja, por número absoluto de casos de TB, caiu de posição (18º para 16º lugar). Isso mostra que houve redução nos coeficientes de incidência e prevalência de TB, conseqüentemente, de mortalidade³. Apesar disso, ainda há metas a serem cumpridas de acordo com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, ao passo que os casos de morte por TB sejam erradicados³.

Como contraproposta, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), desde 1998, recomenda o tratamento da infecção latente da Tuberculose (ILTb) nos pacientes HIV positivo¹. Para fins de incrementação, incluiu-se a utilização dos três I's, em 2008: i) intensificação da detecção de casos de TB; ii) terapia preventiva com isoniazida (IPT); e iii) controle da ILTB⁵.

Até 2001, para a identificação da ILTB, a Prova Tuberculínica (PT) era comumente usada, porém, com inúmeras limitações^{6,7}. A partir da permanente alta incidência de ILTB e TB ativa, estudiosos começaram a pesquisar novos exames diagnósticos, até que, neste mesmo ano, desenvolveu-se o teste de ensaios de liberação do *interferon-gama* (IGRA). Este teste consiste na avaliação da produção do *interferon-gama* (IFN- γ) por linfócitos T, em resposta a antígenos específicos do *Mycobacterium tuberculosis* (MT)²⁻⁶.

Após a infiltração da micobactéria pelas vias aéreas superiores, há, em suma, o reconhecimento e posterior secreção IL-12 e produção de IFN- γ por linfócitos TCD4+⁸. Além de outras funções, o IFN- γ ativa os mecanismos microbicidas dos macrófagos, estimulando a participação na produção de quimiocinas e outras células imunológicas para destruição do MT⁹.

Ao se diagnosticar a ILTB, a partir da utilização dos três I's, inicia-se o tratamento preventivo com isoniazida (IPT), podendo ser administrado em 06 ou 12 meses, de acordo com regulamentação da OMS⁴. As evidências de eficácia deste tratamento são vistas nos resultados a partir da Prova Tuberculínica, entretanto, quando baseadas nos resultados do IGRA, ainda não há resultados precisos a respeito da capacidade protetora da IPT de forma direta⁶⁻¹⁰.

A TB continua sendo um importante problema de saúde, implicando em consequências de ordem mundial, o que exige o desenvolvimento de novas estratégias, bem como pesquisas, ao passo que as pessoas vivendo com ILTB ou quaisquer formas de TB faz uso do direito à informação, diagnóstico precoce, tratamento e promoção da saúde, considerando os aspectos humanitários e econômicos.

2. 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, diante do resultado dos ensaios de liberação do *interferon-gama* (IGRA).

3. Métodos

Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL) que, de maneira organizada, tem por objetivo reunir e sintetizar os resultados encontrados em pesquisas relevantes através de uma questão norteadora que guia o estudo, tendo 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^{11, 12}.

A Prática Baseada em Evidências (PBE) incentiva a escolha da melhor evidência possível, classificando os artigos e suas evidências em níveis de acordo com o delineamento metodológico.¹¹. Para que o percurso metodológico seja implementado seguiu-se seis etapas da RIL: elaboração e estabelecimento da questão norteadora, busca da amostragem, coleta de dados, avaliação dos estudos selecionados, discussão dos resultados e síntese do conhecimento adquirido¹³.

Diante disto, a questão norteadora desta revisão integrativa foi: 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 PubMed/MEDLINE e Scielo. Os seguintes descritores foram utilizados: (HIV AND LTBI) AND (LTBI AND IGRA) AND (IGRA AND HIV) AND (IGRA AND HIV AND IPT) AND (Treatment of latent TB AND IGRA AND HIV) AND (IPT AND HIV) AND (IPT AND IGRA). Os artigos foram selecionados a partir dos critérios

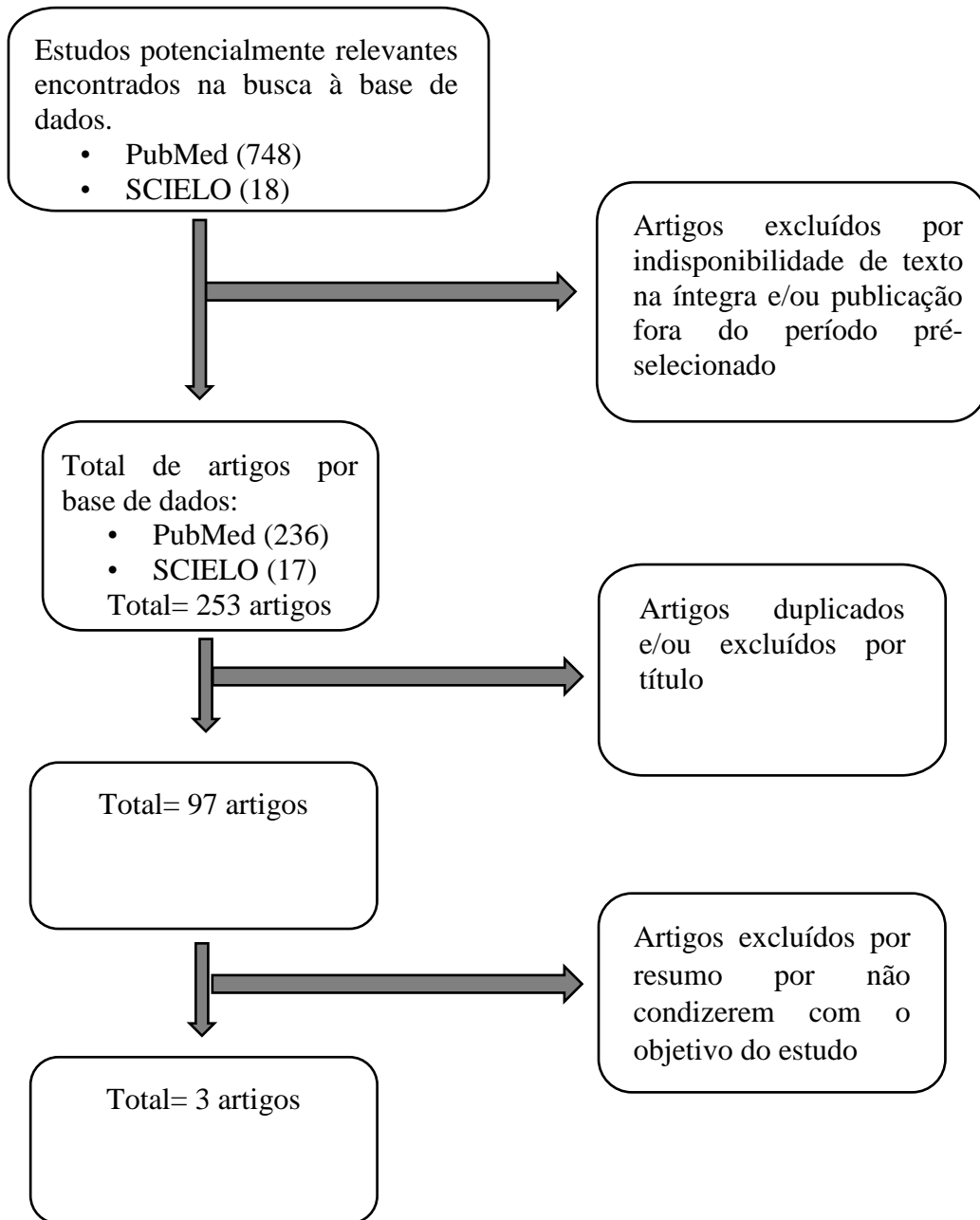
de inclusão: artigos originais, publicados entre os anos de 2010 e 2015, que estejam disponíveis na íntegra em acesso livre e com testes feitos em humanos; e exclusão: não utilizar o IGRA como método diagnóstico, não utilizar a isoniazida como tratamento preventivo para TB ativa e pacientes HIV negativo.

Construiu-se, então, um instrumento para análise de dados, o qual levou em questão a norteadora e, a partir dele, analisou-se: título, periódico de publicação, objetivos, amostra, metodologia, nível de evidência e resultados alcançados no estudo.

4. Resultados

Ao utilizar os casamentos de descritores, obteve-se uma amostra de 766 artigos. Após a aplicação dos filtros (artigos publicados entre os anos 2010 a 2015; texto completo disponível online; teste em humanos), este número foi reduzido a 253. Destes, 156 foram excluídos por título e 94 por resumo, consoante a Figura 1.

Figura 1- Levantamento do material bibliográfico em bases de dados – 2010 a 2015.
Brasília, DF, Brasil, 2016.



A amostra final desta revisão constituiu-se por três artigos científicos, selecionados a partir dos critérios de inclusão e exclusão previamente determinados. Como ferramenta de busca, cinco descritores foram utilizados e, dentre eles, sete casamentos a fim de expandir a área de alcance dos artigos.

A descrição dos artigos (autores/ ano, título, periódico de publicação, objetivos, amostra, método, nível de evidência e resultados) foi organizada para melhor observação e compreensão dos dados, conforme mostra o Quadro 1.

Quadro 1- Distribuição dos artigos científicos selecionados, segundo autores/ ano, título, periódico, objetivos, amostra, método, nível de evidência e resultados. Brasília, DF, Brasil, 2016.

Autores	Título do artigo	Periódico	Objetivo(s)	Amostra	Método	Nível de Evidência	Resultados
Pullar ND, Steinum H, Brunn NJ, Dyrhol-Riise AM. (2014).	HIV patients with latent tuberculosis living in a low-endemic country do not develop active disease during a 2 year follow-up; a Norwegian prospective multicenter study	BMC Infectious Diseases	Comparar a progressão de LTBI para TB ativa dos pacientes que recebem ou não terapia preventiva	298 pacientes HIV positivo	Coorte prospectivo	II	Durante 02 anos, nenhum paciente desenvolveu TB ativa, fazendo uso ou não da IPT; Ao término do estudo, houve várias reversões para QFT (-), podendo indicar resultado falso positivo.
Danel C, Kabran M, Inwoley A, Badje A, Herrmann JL, Moh R <i>et al.</i> , (2014).	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	Avaliar o desempenho do IGRA em pacientes HIV positivos e sua variação ao longo do tempo no tratamento com ART precoce e/ou IPT	444 pacientes HIV positivo e 1º teste IGRA negativo	Ensaio clínico randomizado	I	IGRA negativo pode descartar a ocorrência de TB ativa em adultos HIV+ não severamente imunodeprimidos; o uso da IPT não foi associado à reversão ou conversão.
Kall MM, Coyne KM, Garrett NJ, Boyd AE, Ashcroft AT, Reeves I, Anderson J <i>et al.</i> , (2012).	Latent and subclinical tuberculosis in HIV infected patients: a cross-sectional study	BMC Infectious Diseases	Avaliar a utilização do IGRA em HIV positivos para determinar a conclusão do tratamento preventivo nos testes positivos	520 pacientes HIV positivo	Transversal	III	O tratamento da LTBI com IPT em pacientes HIV positivos, a partir do IGRA positivo, reduz a incidência de TB ativa.

5. Discussão

5.1 Utilização do IGRA como teste diagnóstico

Este estudo buscou compilar e sintetizar os dados de artigos que tratam sobre os benefícios da terapia preventiva da infecção latente da tuberculose (TB), a partir do resultado do IGRA entre pessoas com HIV/AIDS. Dois dos três artigos selecionados mostram visão positiva acerca do uso do IGRA, tanto na sua primeira versão (QuantiFERON-TB [QFT]) quanto na versão QuantiFERON-TB Gold in-Tube (QFT-GIT).

A utilização do IGRA como teste diagnóstico foi aprimorada em 2004 para o QFT-GIT. Dentre vantagens operacionais, consta a necessidade de apenas uma ida do paciente ao centro de saúde, emissão do resultado em até 24 horas, não interferência da vacinação prévia com BCG e com outras Micobactérias não tuberculosas (MNT)¹⁴.

Danel *et al.*,¹⁵ mostra a eficácia do teste diagnóstico para deter a conversão de ILTB para TB ativa, porém, sugere que pacientes com baixa contagem de CD4 possam acusar teste falso negativo, dificultando a interpretação do teste nestes pacientes.

Em contrapartida, porém, complementar, Pullar *et al.*¹⁶, sugere IGRA falso positivo, a partir do quadro de reversão positiva para negativa após dois anos, sem a utilização de terapia preventiva com isoniazida (TPI) ou a terapia antirretroviral (TARV). Este estudo sugere, também, que o fator endêmico pode influenciar os resultados, neste caso quanto menor a endemia, maior a possibilidade de resultados falso-positivos, o que é contrário a outro estudo realizado recentemente por Pai *et al.*,¹⁷ o qual concluiu que os IGRA possuem especificidade para diagnóstico da ILTB maior que 95% em locais com baixa incidência de TB.

No estudo de Kall *et al.*,¹⁸ das 542 amostras de pacientes residentes em países com alta endemia, 453 deram negativas e 40 indefinidas. Nenhuma das 453 amostras gerou conversão para TB ativa, o que demonstra a eficácia e especificidade do teste em regiões endêmicas.

Após a publicação deste artigo, o UK National Institute for Clinical Excellence

(NICE) passou a oferecer orientações sobre a utilização do IGRA e, caso positivo, iniciar o tratamento preventivo da ILTB¹⁸.

5.2 Comparação entre o IGRA e a Prova Tuberculínica (PT)

Embora haja consenso em relação à utilização da Prova Tuberculínica com fins diagnósticos, uma revisão sistemática de Santin *et al.*,²⁰ sugere que o IGRA prevê o risco subsequente de TB ativa, sendo uma alternativa no diagnóstico da ILTB com mais especificidade e menos testes comprometidos por influências de comorbidades e/ou vacinas.

Quando se trata de custo-benefício, há algumas divergências sobre qual teste pode ser melhor utilizado. O IGRA-GIT possui especificidade alta, enquanto a PT baixa, todavia, o custo da PT é menor e não há necessidade de laboratórios de alta tecnologia. Em relação a deslocamento, o custo-benefício do IGRA é melhor, pois só é necessária uma visita ao Centro de Saúde, enquanto que para a PT, são necessárias duas visitas. Os dois sofrem interferência de imunossupressão, porém, o IGRA não sofre interferência da vacina BCG.

Apesar de diferenças como custo-benefício, interferência de imunossupressão, alguns estudos tem mostrado que a sensibilidade e especificidade IGRA-GIT e PT (60%; 70%, respectivamente), em sua comparação direta, permanece similar entre pacientes com HIV⁵. Sugeriu-se, a partir da análise de alguns autores, o uso concomitante dos dois testes em pacientes HIV positivos¹⁷. Todavia, isso aumentaria o custo do diagnóstico, diminuindo, assim, a verba para novas pesquisas, melhoria dos testes atualmente utilizados e implantação de laboratórios especializados.

A utilização do IGRA-GIT não apresenta taxa de interferência por vacina BCG, por medir seu índice a partir da contagem do IFN- γ quando reestimulados por antígenos específicos codificados dentro da região difference-1 (RD1), do genoma do MT ausentes em todas as estirpes da vacina BCG e em boa parte do MNT⁵⁻¹⁴⁻²⁰. Tendo em vista essa

especificidade, o IGRA-GIT é preferível (em relação a PT) em locais onde a BCG é administrada em várias doses ou após a infância¹⁷⁻²¹.

Entretanto, ainda faltam estudos que comparem a utilização dos dois testes em comunidades que tomam a BCG ao nascer¹⁶ (como no Brasil), situação a qual a PT é mais específica. Dessa mesma forma, evidencia-se a escassez de artigos que avaliem suas utilizações, bem como a terapia preventiva, em casos positivos, em longo prazo.

5.3 Terapia preventiva

A partir de 2008, a terapia preventiva com isoniazida foi incluída nas recomendações de tratamento da ILTB⁵. Dados mostram que, a partir do tratamento, o risco para desenvolvimento de TB ativa cai em até 60%⁵. A OMS⁴ sugere dois esquemas para a quimioprofilaxia, de 06 e 12 meses. Por não conseguir diferenciar a eficácia e proteção entre os esquemas, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), em 2013, reforçou o esquema de 09 meses de uso, porém, abre espaço para o esquema de 06 meses como opção para redução de custos e maior adesão por parte dos pacientes²³.

Nos estudos incluídos nesta revisão^{15,16} salientaram a não existência de diferenças significativas entre pacientes que fizeram uso do tratamento preventivo e os que não foram tratados. Em contrapartida, Danel *et al.*,¹⁵ afirma que o tempo entre o fim do tratamento e um novo teste foi muito curto, podendo assim, ter interferido de forma negativa em seus resultados. Já Pullar *et al.*,¹⁶ defende a necessidade novos estudos que descubram os pacientes que realmente precisam do tratamento em países pouco endêmicos.

No último artigo, Kall *et al.*,¹⁸ os dados foram inconsistentes, pelo fato de o tempo entre a administração quimioprofilática e análise dos dados ser curto, mudando, inclusive a forma de tratamento. Ao invés de 06 meses de isoniazida, utilizou-se por 03 meses isoniazida + rifampicina, em associação ao uso precoce de TARV. No entanto, nenhum paciente IGRA negativo desenvolveu TB ativa durante o estudo.

Estes dados e sincronizações de resultados corroboram com necessidade de maior investimento em estudos em longo prazo, principalmente ao se tratar de quimioprofilaxia. Para acurar a eficácia destes tratamentos, lacunas são abertas sobre testes tanto falso positivos, quanto falso negativos, interferência da contagem de células imunológicas e/ ou fatores associados.

6. Conclusão

Os dados encontrados nesta revisão auxiliam em uma possível validação do uso do IGRA como teste diagnóstico para infecção latente da TB, todavia, não se pode confirmar a inexistência e/ou existência de correlação entre o uso da terapia preventiva com isoniazida e a reversão do teste após dois anos ou a não conversão para TB ativa.

Dessa forma, ainda há lacunas a serem preenchidas e muitas perguntas ainda estão sem resposta, como por exemplo, sobre os efeitos em longo prazo da ITP para resultados obtidos através do IGRA e da PT, estudos longitudinais específicos para criação de novos esquemas de terapia profilática, bem como investimento em pesquisas e estudos tecnológicos.

7. 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. 2-4 Abr 2008.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control 2011. World Health Organization. 2011. Genebra, Suíça.
3. World Health Organization, Global tuberculosis report 2015, World Health Organization. 2015; 20 Ed. Genebra, Suíça.
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. 2011 Genebra, Suíça.

5. Cattamanchi, A. Smith, Steingart K. R. *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* 2011; 56(3):230-238.
6. Trajman A, R., Steffen E., Menzies D. Interferon-Gamma Release Assays versus Tuberculin Skin Testing for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Overview of the Evidence. *Pulm Med.* 2013; 2013.
7. Moutinho, I L D. Tuberculose: aspectos imunológicos na infecção e na doença- artigo de revisão [Revisão]. *Rev. Med. Minas Gerais.* 2011; 21(1): 42-48.
8. Ferraz JC, Melo FBS, Albuquerque MFPM, Montenegro SML, Abath FGC. Immune factors and immnoregulation in tuberculosis. *Braz J Med Biol Res.* 2006; 39:1387-1397.
10. Akolo C, Adetifa I., ShepperdS., and Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2010; 1.
11. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo).* 2010; 8(1 Pt 1): 102-106.
12. Pompeo DA, Rossi LA, Galvão CM. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. *Acta Paul. Enferm.* 2009; 22(4): 434-438.
13. Mendes KDSM, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto Enferm.* 2008; 14(4):758-764.
14. Teixeira HC, Abramo C, Munk ME. Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso. *J Bras Pneumol.* 2007; 33(3): 323-334.
15. Danel C, Kabran M, Inwoley A, Badje A, Herrmann JL, Moh J *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. *Rev. Plos One.* 2014; 9(10).
Doi:10.1371/journal.pone.0107245.

16. 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. *Rev. BMC Infectious Diseases*. 2-14; 14:667.
17. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O et al. Gamma Interferon Release Assays for Detection of Mycobacterium tuberculosis Infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2014; 27(1): 3-20.
18. Kall MM, Coyne KT, Garrett NJ, Boyd AE, Ashcroft AT, Reeves I et al. Latent and subclinical tuberculosis in HIV infected patients: a cross-sectional study. *Rev. BMC Infectious. Diseases*. 2012; 12: 107.
19. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London, UK: Royal College of Physicians. 2011.
20. Santin M, Muñoz L, Rigau D. Interferon- γ Release Assays for the Diagnosis of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in HIV-Infected Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis [Revisão]. *PLoS One* 2012; 7 (3): 1-15.
21. Pollock L, Basu Roy R, Kampmann B. How to use: interferon γ release assays for tuberculosis. *Arch Dis Child Educ. Pract Ed.* 2013; 98: 99–105.
22. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159(1): 15-21.
23. 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. Atlanta: MMWR, 2013.

Anexo 1- Orientações para submissão de artigos (Revista Latinoamericana de Enfermagem)

Revista Latino-Americana de Enfermagem Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto.
Universidade de São Paulo Av. dos Bandeirantes, 3900. Bairro Monte Alegre. CEP: 14.040-902 Ribeirão Preto, SP, Brasil. Fone: 55 (16) 3602-4407/3602-3451 Suporte submissão:
author@eerp.usp.br

Instruções aos autores Preparo do artigo

Preparo do artigo

Formato de arquivo

- Doc ou docx (MS Word)

Estrutura

- Título somente no idioma do artigo
- Resumo somente no idioma do artigo
- Descritores em português
- Descritores em inglês
- Descritores em espanhol
- Introdução
- Método
- Resultados
- Discussão
- Conclusão
- Referências

Os Agradecimentos deverão constar apenas na Title Page. Embora se respeite a criatividade e estilo dos autores a revista sugere o uso das seções convencionais Introdução, Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão

Papel

- A4
- Margens superiores, inferiores e laterais de 2,5cm

Quantidade de páginas

- Artigos Originais: 17 págs. (incluindo resumo, tabelas, figuras e referências)
- Artigos de Revisão: 25 págs. (incluindo resumo, tabelas, figuras e referências)

Formatação

- Fonte Times New Roman 12 (em todo o texto, inclusive nas tabelas)
- Espaçamento duplo entre linhas desde o título até as referências, com exceção das tabelas
- Formatação não permitida no meio do texto: negrito, sublinhado, caixa alta, marcadores do MS Word. Para destaques utilizar itálico

Obs: entende-se por meio do texto os parágrafos e não o título do artigo, seções e subseções

Título

- Conciso e informativo com até 15 palavras. Excepcionalmente poderão conter até 25 palavras
- Somente no idioma do artigo e não mais em três idiomas
- Negrito
- Itens não permitidos: caixa alta, siglas e localização geográfica da pesquisa

Resumo

- O resumo é um item de apresentação do artigo e de fundamental importância na decisão do leitor em acessar o texto completo e o referenciar, por isso, especial atenção deve ser direcionada à sua apresentação
- O resumo deve ser a versão condensada do texto completo e suas informações devem assegurar a clareza do texto e a fidedignidade dos dados, jamais apresentando dados divergentes do texto

- O Objetivo deve ser claro, conciso e descrito no tempo verbal infinitivo. Exemplos:
analisar, relacionar, comparar, conhecer
- O Método deve conter informações suficientes para que o leitor possa entender a pesquisa. Os estudos descritivos devem apresentar o tipo de estudo, amostra, instrumento e o tipo de análise. Os estudos analíticos também devem acrescentar o número de sujeitos em diferentes grupos, desfecho primário, tipo de intervenção e o tempo do estudo
- Os Resultados devem ser concisos, informativos e apresentar principais resultados descritos e quantificados, inclusive as características dos sujeitos e análise final dos dados
- As Conclusões devem responder estritamente aos objetivos, expressar as considerações sobre as implicações teóricas ou práticas dos resultados e conter três elementos: o resultado principal, os resultados adicionais relevantes e a contribuição do estudo para o avanço do conhecimento científico
- Os Ensaio clínicos devem apresentar o número do registro de ensaio clínico ao final do resumo
- Itens não permitidos: siglas, exceto as reconhecidas internacionalmente, citações de autores, local do estudo e ano da coleta de dados
- Somente no idioma do artigo e não mais em três idiomas
- Estruturado em Objetivos, Método, Resultados e Conclusão
- Redigido em um único parágrafo
- Fonte Times New Roman 12, espaçamento duplo entre linhas
- Até 200 palavras

Descritores

- Descritores em português
- Descritores em inglês
- Descritores em espanhol

- Selecionados da lista de Descritores em Ciências da Saúde ou Mesh
- Mínimo de 3 e máximo de 6
- Separados entre si por ponto e vírgula
- Primeiras letras de cada palavra do descritor em caixa alta, exceto artigos e preposições

Nome das Seções Introdução, Método, Resultados, Discussão e Conclusão

- Negrito
- Caixa alta somente na primeira letra
- Itens não permitidos: excessivas subseções, subseções com nomes extensos e em itálico, marcadores do MS Word

Introdução

- Deve ser breve, definir claramente o problema estudado, destacando sua importância e as lacunas do conhecimento. Incluir referências atualizadas e de abrangência nacional e internacional

Método

- Deve informar o método empregado, a população estudada, a fonte de dados e os critérios de seleção devem ser descritos de forma objetiva e completa

Resultados

- Devem estar limitados somente a descrever os resultados encontrados sem incluir interpretações ou comparações. O texto complementa e não repete o que está descrito em tabelas e figuras
- Para artigos quantitativos é necessário apresentar os resultados separados da discussão.

Discussão

- A Discussão deve enfatizar os aspectos novos e importantes do estudo e as conclusões que advêm deles. Não repetir em detalhes os dados ou outras informações inseridos nas

seções: Introdução ou Resultados. Para os estudos experimentais, é útil começar a discussão com breve resumo dos principais achados, depois explorar possíveis mecanismos ou explicações para esses resultados, comparar e contrastar os resultados com outros estudos relevantes.

Conclusão

- A Conclusão deve responder aos objetivos do estudo, restringindo-se aos dados encontrados. Evitar afirmações sobre benefícios econômicos e custos, a não ser que o artigo contenha os dados e análise econômica apropriada. Estabelecer novas hipóteses quando for o caso, mas deixar claro que são hipóteses. Não citar referências bibliográficas

Tabelas

- Título Informativo, claro e completo indicando o que se pretende representar na tabela.
Deve Conter:
 - A distribuição “do que / de quem”
 - De acordo com “o que” ela foi realizada
 - Cidade, sigla do Estado, país, ano da coleta de dados. Exemplo: Tabela 1 - Distribuição das mulheres submetidas à quimioterapia para câncer de mama, segundo idade, cor, estado civil e escolaridade. Fortaleza, CE, Brasil, 2010
- Localizado acima da tabela

Formatação

- Elaboradas com a ferramenta de tabelas do MS Word
- Dados separados corretamente por linhas e colunas de forma que cada dado esteja em uma célula
- Traços internos somente abaixo e acima do cabeçalho e na parte inferior tabela
- Fonte Times New Roman 12, espaçamento simples entre linhas

Formatação não permitida

- Quebras de linhas utilizando a tecla Enter
- Recuos utilizando a tecla Tab
- Espaços para separar os dados
- Caixa alta
- Sublinhado
- Marcadores do MS Word
- Cores nas células

Cabeçalho

- Negrito
- Sem células vazias

Tamanho

- Evitar tabelas com mais de uma página
- Tabelas de apenas uma ou duas linhas devem ser convertidas em texto

Quantidade

- Até 5 itens entre tabelas e figuras

Menção no texto

- Obrigatória. Ex: conforme a Tabela 1

Inserção no texto

- Logo após a primeira menção no texto e não no final do artigo ou em arquivos separados

Notas de rodapé

- Restritas ao mínimo necessário
- Indicadas pelos símbolos sequenciais *,†,‡,§,||,¶, **,††,‡‡, apresentando-os tanto no interior da tabela quanto na nota de rodapé da mesma, e não somente em um dos dois lugares

Siglas

- Restritas ao mínimo necessário
- Descritas por extenso em nota de rodapé da tabela utilizando os símbolos sequenciais

* , † , ‡ , § , || , ¶ , ** , †† , ‡‡

Valores monetários

- Podem ser apresentados em dólares ou em salários mínimos da época e do país da pesquisa. Se apresentados em dólares deve-se informar a cotação e a data da cotação em nota de rodapé da tabela, se apresentados em salários mínimos deve-se informar o valor do salário mínimo, a data e o país também em nota de rodapé

Figuras

- São figuras: Quadros, gráficos, desenhos, esquemas, fluxogramas e fotos.

Título

- Localizado abaixo da figura

Quadros

- São semelhantes as tabelas, porém contém dados textuais e não numéricos, são fechados nas laterais e contém linhas internas
- Quando construídos com a ferramenta de tabelas do MS Word poderão ter o tamanho máximo de uma página, e não somente 16x10cm como as demais figuras.
- Fonte Times New Roman 12, espaçamento simples entre linhas
- Autorização da fonte quando extraídos de outros trabalhos, indicando-a em nota de rodapé da figura

Gráficos

- Não devem repetir os dados representados nas tabelas
- Plenamente legíveis e nítidos
- Tamanho máximo de 16x10cm

- Em tons de cinza e não em cores
- Vários gráficos em uma só figura só serão aceitos se a apresentação conjunta for indispensável à interpretação da figura

Desenhos, esquemas, fluxogramas

- Construídos com ferramentas adequadas, de preferência com a intervenção de um profissional de artes gráficas
- Lógicos e de fácil compreensão
- Plenamente legíveis e nítidos
- Em tons de cinza e não em cores
- Tamanho máximo de 16x10cm
- Autorização da fonte quando extraídos de outros trabalhos, indicando-a em nota de rodapé da figura

Fotos

- Em alta resolução (mínimo de 900 dpi)
- Plenamente legíveis e nítidas
- Tamanho máximo de 16x10cm
- Em preto e branco e não em cores
- Fotos contendo pessoas devem ser tratadas para que as mesmas não sejam identificadas

Quantidade

- Até 5 itens entre tabelas e figuras

Menção no texto

- Obrigatória. Ex: conforme a Figura 1 Inserção no texto
- Logo após a primeira menção no texto e não no final do artigo ou em arquivos separados

Siglas

- Restritas ao mínimo necessário
- Descritas por extenso em nota de rodapé da figura utilizando os símbolos sequenciais

* , † , ‡ , § , || , ¶ , ** , †† , ‡‡

Formato e resolução para publicação

- Poderá ser solicitado pela revista o reenvio da figura em alta resolução (mínimo de 900 dpi) e em formato de arquivo TIFF (sugere-se a intervenção de um profissional de artes gráficas).

Citações no texto

Formatação

- Números arábicos, sobrescritos, entre parênteses e em ordem crescente. Ex: (12)
- Ordenadas consecutivamente, sem pular referência

Citações de referências sequenciais

- Separadas por traço e não por vírgula, sem espaço entre elas. Ex: (1-2), (4-5), (5-9)

Citações de referências intercaladas

- Separadas por vírgula, sem espaço entre elas. Ex: (8,14), (10,12,15)

Local de inserção

- Quando inseridas ao final do parágrafo ou frase
- Devem estar antes do ponto final e quando inseridas ao lado de uma vírgula devem estar antes da mesma

Citações “ipsis literes”

- Entre aspas, sem itálico, tamanho 12, na seqüência do texto

Itens não permitidos

- Espaço entre a citação numérica e a palavra que a antecede

- Indicação da página consultada
- Nomes de autores, exceto os que constituem referencial teórico
- Citações nas Conclusões

Siglas

- No texto: descritas por extenso na primeira vez em que aparecem
- Nas tabelas e nas figuras: o mínimo necessário, descritas por extenso em nota de rodapé utilizando os símbolos sequenciais *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡
- Não são permitidas no título do artigo e no resumo

Falas de sujeitos

- Itálico, fonte Times New Roman tamanho 10, sem aspas, na sequência do texto
- Identificação da fala: obrigatória, codificada, apresentada ao final de cada fala entre parênteses e sem itálico

Notas de Rodapé

- No texto: indicadas por asterisco, iniciadas a cada página, restritas ao mínimo necessário
- Nas tabelas e figuras: indicadas pelos símbolos sequenciais *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡ apresentando-os tanto no interior da tabela quanto na nota de rodapé, e não somente em um dos dois lugares
- Nas figuras que são imagens deverão estar em formato de texto e não no interior da imagem

Referências

- Estilo Vancouver
- Artigos Originais: até 25 referências
- Artigos de Revisão: sem limite máximo
- Referências com mais de 6 autores: seis primeiros seguidos de *et al.*
- Referências da RLAE citadas em inglês