

Co-infecção Tuberculose HIV/AIDS. Análise de Sobrevida na era pré-HAART.

Tuberculosis and HIV/AIDS co-infection. Survival analysis on pre HAART era.

Eduardo Ronner **Lagonegro**¹, Maria do Rosario D. O. **Latorre**², Regina Célia M. **Succi**³
Ingrid Napoleão **Cotta**⁴ Reynaldo Tavares **Rodrigues**⁵

Resumo

A AIDS é uma síndrome que compromete a imunidade celular do hospedeiro, propiciando o surgimento da tuberculose (TB). A co-infecção TB/AIDS mostrou alta taxa de mortalidade na era pré-HAART. Este trabalho se propôs a avaliar a probabilidade de sobrevida e fatores preditivos relacionados ao óbito no indivíduo com essa co-infecção no período de dezembro de 1995 a maio de 1996 no Centro de Referência e Treinamento – DST/AIDS (CRT-DST/AIDS) na cidade de São Paulo. Foram incluídos pacientes com idade superior a 18 anos com infecção pelo HIV e/ou com AIDS manifesta notificados por qualquer forma clínica de TB pelo Serviço de Vigilância Epidemiológica do CRT-DST/AIDS e que estavam iniciando tratamento específico para TB naquele período e com radiografia de tórax realizada no momento do diagnóstico. De um total de 150 pacientes, 121 (80,7%) eram homens e 29 (19,3%) mulheres, a idade variou de 20-62 anos. Para definição dos casos de AIDS foram utilizados Critérios Rio de Janeiro/Caracas e CDC modificado, resultando em 141 (94%) casos da co-infecção TB/AIDS e 9 (6%) casos de TB em indivíduos infectados pelo HIV. Na análise de sobrevida foram considerados 129 pacientes que após um ano de seguimento tiveram seu *status* conhecido; 58 pacientes (38,6%) evoluíram para óbito, 71 sobreviveram. A probabilidade de sobrevida acumulada em 365 dias foi de 55%. Dentre os fatores preditivos relacionados ao óbito, encontramos associação com o diagnóstico inicial de AIDS ($p = 0,0150$) e contagem de linfócitos T CD4+ menor que 200 células ($p = 0,0007$).

Palavras-chave: Análise de sobrevida. AIDS. HIV. Tuberculose. Co-infecção. Estudo de coorte.

Abstract

AIDS is a syndrome which causes a breakdown of the host's immune system, and it makes the individual susceptible to the development of tuberculosis (TB). The TB/AIDS co-infection showed high mortality rate in pre HAART era. This study evaluated the probability of survival and predictive factors related to death in individuals with this co-infection in the period of December 1995 through May 1996 at the Centro de Referência e Treinamento – DST/AIDS (CRT-DST/AIDS) in São Paulo. This study included patients over eighteen years of age with an HIV positive test and/or AIDS diagnosis, reported by the Epidemiologic Surveillance Service from CRT-DST/AIDS of having any type of TB and also had started specific treatment for TB in that period, as well as having a chest X Ray performed at diagnosis time. Considering 150 patients, 121 (80.7%) men, 29 (19.3%) women, aged 20 through 62 years. Case definition for AIDS cases were Rio de Janeiro/Caracas criteria and modified CDC criteria, resulting in 141 (94%) cases of co-infection (TB/AIDS) and 9 (6%) cases of TB in HIV-infected individuals. In the final analysis of survival rate 129 patients had their *status* known. After one year of TB treatment, we had some information on *status vitae*: 58 patients (38.6%) died, 71 survived. The probability of survival accumulated in 365 days was 55%. Among the predictive factors related to death, we found an association between death and initial AIDS diagnosis ($p=0.0150$) and T CD4+ lymphocytes count over 200 cells ($p = 0,0007$).

Key words: Survival analysis. AIDS. HIV. Tuberculosis. Co-infection. Cohort study

¹ LAGONEGRO, Eduardo R. Médico Infectologista do CRT - DST/AIDS. Mestre em Ciências - Área de Concentração: Infectologia em Saúde Pública.

² LATORRE, Maria do Rosario D. O. Depart. de Epidemiologia da Fac. de Saúde Pública - USP. Livre-docência em Saúde Pública.

³ SUCCI, Regina C. de M. Departamento de Pediatria - UNIFESP. Doutora em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria.

⁴ COTTA, Ingrid N. Médica Infectologista. CRT - DST/AIDS. Mestre em Medicina.

⁵ RODRIGUES, Reynaldo T. Médico Radiologista. Departamento de Radiologia e Imagem - UNIFESP. Mestre em Medicina

Introdução

Em 1986, depois de mais de 30 anos de declínio, os EUA registraram um aumento do número de casos de tuberculose (TB) notificados. No ano de 1989 foi registrado um aumento ainda maior.^{1, 2} Houve aumento global de mais de 20 % na incidência de casos notificados de TB comparando o período de 1984 a 1986, com o período de 1989 a 1991; a taxa de aumento mais expressiva foi encontrada em países da África sub-Sahariana e do sudoeste da Ásia. A TB emergiu como a maior complicação da infecção pelo HIV tanto em países desenvolvidos como no mundo em desenvolvimento.² Globalmente é a principal causa de morte em pessoas infectadas pelo HIV.³ Em alguns países onde o número de casos de TB vinha diminuindo significativamente, vimos um aumento progressivo nas taxas de incidência da doença, provavelmente devido a essa íntima correlação com o HIV.⁴⁻⁷ A pandemia da infecção pelo HIV transformou a TB de doença endêmica em epidêmica, em todo o mundo.⁸ A infecção pelo HIV foi o fator mais importante na re-emergência da TB.⁹ No Brasil temos 61.361 casos acumulados da co-infecção TB e AIDS em maiores de 12 anos de idade desde 1980 até dezembro de 2002.¹⁰ Com exceção da candidíase oral, a TB é a mais freqüente doença entre as infecções oportunistas no indivíduo infectado pelo HIV.¹¹ No estado de São Paulo, os casos de co-infecção TB/HIV são registrados no momento da notificação de TB. Temos notado um aumento na incidência do número de casos notificados, que no ano de 1993 foi de 11,4% do número total de casos de TB e no ano 1996 foi de 18,7%, isto representa algo em torno de 20% de todos os casos de TB no estado de São Paulo.¹² No município de São Paulo também foi encontrado aumento de incidência desta co-infecção que, em 1993 foi de 13% e o ano 1996 registrou 21,5%, dos casos de TB no município.¹² Segundo dados do Serviço de Vigilância Epidemiológica do Programa Estadual de DST/AIDS, em 29,9% do total de casos de AIDS notificados no ano de 1996 e até maio de 1997, constava alguma forma de TB no momento da notificação.

Ocasionalmente, a emergência ou re-emergência de um microorganismo acaba ocasionando uma inesperada e catastrófica pandemia de conseqüências imprevisíveis. A pandemia de AIDS está interferindo com o equilíbrio natural que existia entre o bacilo da tuberculose (TB) e o hospedeiro. O impacto da TB no curso da infecção pelo HIV é sem dúvida assunto de extrema relevância, uma vez que a TB enfraquece ainda mais o sistema imune, estando relacionada com mau prognóstico e progressão da Aids. Este é fato de particular importância, uma vez que no Brasil encontramos alta prevalência desta co-infecção. Na época da realização deste trabalho não se contava com esquemas de tratamento anti-retroviral contendo drogas inibidoras da protease, conhecidos como terapia anti-retroviral altamente ativa ou HAART, desta forma, com recursos bastante limitados no suporte à infecção pelo HIV. Posteriormente foi demonstrado risco diminuído no indivíduo infectado pelo HIV em adquirir TB quando se comparou o suporte terapêutico anti-retroviral em monoterapia, terapêutica dupla e terapêutica tripla.¹³

O *M. tuberculosis* é o mais virulento de todos os microorganismos patogênicos oportunistas associados à AIDS.¹⁴ A TB é, com freqüência, a primeira infecção detectada no curso da infecção pelo HIV. Publicações já clássicas, demonstram que em indivíduos infectados pelo BK, a imunodepressão causada pelo HIV é a condição de risco mais importante para o desenvolvimento de TB doença.¹⁵⁻¹⁶ A sua apresentação depende do grau de imunossupressão, uma vez que os linfócitos T CD4+ e os macrófagos desempenham papel fundamental na defesa contra as micobactérias.

Em estágio moderado de imunossupressão, mormente com linfócitos T CD4+ abaixo de 350 células/mm³, pode ocorrer reativação da primo-infecção tuberculosa ou ocorrência de re-infecções exógenas.¹⁷⁻¹⁹ Com freqüência encontra-se TB nas formas pulmonar, pleural e ganglionar associadas ou isoladamente.²⁰⁻²² Tais quadros de TB pulmonar comportam-se de forma semelhante quanto a aspectos clínicos, laboratoriais e radiológicos à TB apresentada por indivíduos não infectados pelo HIV.^{20,23,24}

Estágios mais avançados de imunossupressão, evidenciados por contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 200 células/mm³, se acompanham de maior tendência do indivíduo apresentar formas mais graves de tuberculose, algumas vezes assumindo comportamento septicêmico e rápida evolução para o óbito, ou risco aumentado de desenvolvimento de TB primária.²⁵⁻²⁸ Essas formas de TB aparecem sob formas atípicas à radiologia, mostrando padrões incomuns à TB de re-infecção do adulto.²⁹

Foi descrita uma série de 100 pacientes com a co-infecção TB/AIDS, dos quais 46% tinham feito uso de HAART e não se observou correlação entre óbito e nível de linfócitos T CD4+.³⁰

Material e Métodos

Este trabalho teve como objetivo calcular a probabilidade de sobrevida acumulada após estabelecido o diagnóstico de TB no indivíduo infectado pelo HIV, com ou sem diagnóstico de AIDS; calcular a probabilidade de sobrevida acumulada, correlacionada ao estágio clínico e imunológico da infecção pelo HIV avaliado por contagem de linfócito T CD4 + $200 < x \leq 200$; calcular a probabilidade de sobrevida acumulada pelas categorias das seguintes variáveis: radiografia de tórax, presença de cavidade, positividade de baciloscopia em espécimes biológicos, identificação de *M. tuberculosis* e teste de sensibilidade. Para atender os objetivos deste trabalho foram coletados dados demográficos, epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e radiológicos no momento do diagnóstico de TB no indivíduo infectado pelo HIV.

Foi realizado um estudo de coorte prospectivo de pacientes adultos, infectados pelo HIV, matriculados no Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS(CRT-DST/AIDS), em São Paulo, no período de 01 dezembro de 1995 a 31 de maio de 1996, e que foram notificados por qualquer forma clínica de TB ao Serviço de Vigilância Epidemiológica do C.R.T-DST/AIDS. Este é um serviço de referência para atendimento de pacientes portadores de doenças sexualmente transmissíveis, pacientes infectados pelo HIV ou com AIDS, situado na cidade de São Paulo. A entrada na coorte foi feita a partir da notificação de pacientes que estavam iniciando seu primeiro tratamento na vida para TB no período descrito. A coorte foi seguida por um período de um ano após o início do tratamento para TB. Ao final desse período, constatou-se o *status* do paciente com relação à evolução da infecção pelo HIV e também foi verificada a ocorrência de óbito.

Foram incluídos homens e mulheres com idade superior a 18 anos com infecção documentada pelo HIV e/ou com AIDS manifesta matriculados no CRT-DST/AIDS, terem sido notificado por qualquer forma clínica de TB pelo Serviço de Vigilância Epidemiológica do CRT-DST/AIDS, que portanto, estavam iniciando tratamento específico para TB naquele período. Para diagnóstico de TB, foram utilizados critérios clínicos e/ou pesquisa de BAAR e/ou identificação em cultura de *M. tuberculosis*. Foram excluídos os pacientes que apresentaram casos de TB endotorácica sem a radiografia do tórax no momento do diagnóstico, casos inicialmente notificados como TB, que posteriormente porém, verificou-se tratar de outra micobacteriose e formas clínicas de TB que não endotorácicas. A contagem de linfócitos T CD4+ foi realizada por método de citometria de fluxo, desde que realizados num período de no máximo ± 30 dias da data do início do tratamento para TB.

Foi considerado como tempo de sobrevida, o tempo decorrido entre a data do início do tratamento para TB e a data do óbito, ou no ponto máximo do período de observação do estudo, 365 dias. Na análise de sobrevida consideramos como variável dependente o tempo medido entre a data do início do tratamento para TB ao óbito ou até a última revisão de prontuário em um ano. Essa variável avaliou a probabilidade de estar vivo após o diagnóstico de TB. Para avaliar as variáveis independentes, consideradas preditoras, consideramos o diagnóstico de AIDS, intervalo de linfócitos T CD4+, valor da positividade do teste tuberculínico (TT), radiografia de tórax alterada, presença de cavidade na radiografia de tórax, baciloscopia positiva, identificação de *M. tuberculosis*.

Primeiramente foi feita a análise descritiva dos dados por meio de porcentagens. A seguir foi realizado o teste do χ^2 entre a presença do óbito até 365 dias contados a partir da data do início do tratamento para TB, e as variáveis: contagem de linfócitos T CD4+, teste tuberculínico, radiografia de tórax alterada, presença de cavidade na radiografia de tórax, baciloscopia positiva, identificação de *M. tuberculosis* e diagnóstico de AIDS na época do diagnóstico de TB. Foi também realizada a comparação de médias de linfócitos CD4+ e TT até 365 dias utilizando o teste de Mann-Whitney.

O Serviço de Vigilância Epidemiológica do C.R.T. - DST/AIDS, utilizou o **Critério Rio de Janeiro/Caracas** e **Critério CDC Modificado** adotado à época pelo Ministério da Saúde para **definição de Caso de AIDS em adultos**, em estudo feito em colaboração com o C.D.C. em 1989 e implantado no país em maio de 1992.³¹ O critério Rio de Janeiro/Caracas apresenta algumas características particulares com relação à TB, não considerando todos os casos de TB em indivíduos infectados pelo HIV como sendo caso de AIDS. Esse mesmo critério é adotado neste estudo quando fazemos referência à TB em indivíduo infectado pelo HIV, ou em caso de TB como evento da AIDS.

Resultados

No período do estudo foram arrolados 199 pacientes. Foram excluídos 12 casos que no decorrer do estudo apresentaram mudança de diagnóstico para micobactéria não tuberculosa (MNT) (11 casos de *M. avium complex* e 1 caso de *M. kansasii*) correspondendo a 6,03% do total de casos. Dos 187 casos restantes, 166 foram considerados elegíveis para o estudo. Porém em 16 casos (10,66%) não houve a localização ou não houve o preenchimento dos critérios de entrada para a radiografia de tórax, e foram considerados como perda. Restaram para a análise final da casuística 150 casos que preencheram os critérios de elegibilidade estabelecidos. Para avaliar a análise de sobrevivência foram retirados 21 casos em que se desconhecia o *status vitae* do paciente.

A casuística inicial da coorte foi constituída de 150 casos, considerados de co-infecção TB endotorácica em indivíduos infectados pelo HIV no CRT-DST/AIDS. Ela foi composta de 121 homens (80,7%) e 29 mulheres (19,3%). A faixa etária variou de 20 a 62 anos, a idade média foi de 35,08 anos com desvio padrão (d.p.) de 7,90 e a idade mediana estimada em 34 anos. A distribuição do HIV, e consideração de caso de AIDS ou não à época do diagnóstico de TB no indivíduo infectado pelo HIV, estão presentes na tabela 1.

Tabela 1. Distribuição da Casuística Segundo Características demográficas e Epidemiológicas.

VARIÁVEIS / Categorias	Número	%
• Sexo		
Masculino	121	80,7
Feminino	29	19,3
• Faixa Etária (anos)		
20-30	45	30,0
31-40	69	46,0
41-50	30	20,0
50-62	6	4,0
• Categoria de Transmissão do HIV		
Homossexual masculina	44	29,3
UDEV	29	19,3
Heterossexual não monogâmico	28	18,7
Parceiro(a) de AIDS	15	10,0
Bissexual masculino	12	8,0
Ignorado	14	9,3
Transfusional ou uso hemoderivados	2	1,3
Heterossexual não monogâmico + UDEV	4	2,7
Homossexual masculino + UDEV	2	1,3
• Status da Infecção Pelo HIV		
TB em caso de AIDS	141	94,0
TB em infectado pelo HIV		
Assintomático ou oligossintomático	9	6,0
Total	150	100,0

A tabela 2 mostra as principais características com relação a tratamento progresso da TB, apresentação clínica da tuberculose endotorácica (TB-E) no indivíduo com infecção pelo HIV, bem como o esquema utilizado em seu tratamento. Considerou-se **apresentação clínica disseminada** aqueles casos em

que o *M. tuberculosis* foi identificado em hemocultura, e em um único caso onde estavam acometidos quatro sítios (pulmão, pleura pericárdio e gânglio).

Tabela 2. Distribuição da Casuística Segundo Variáveis da Tuberculose.

Variáveis / Categorias	Número	%
• Ocorrência de tratamento		
progresso para TB.		
Sim	28	18,7
Não	122	81,3
• Forma Clínica apresentada		
Pulmonar Isolada	116	77,3
Pulmonar + Pleural	11	7,3
Pulmonar + Ganglionar	10	6,7
Pulmonar + Menígea	3	2,0
Pulmonar + Pericárdica	1	0,7
Pulmonar + Hepática	1	0,7
Pulmonar + Abdominal	1	0,7
Ganglionar Intratorácica	1	0,7
Disseminada	6	4,0
• Utilização de drogas no tratamento da TB.		
Esquema 1	121	80,7
Esquema 1 reforçado	19	12,7
Esquemas alternativos	10	6,6
Total	150	100,0

Trinta e um pacientes (26,95%) apresentaram contagem de linfócitos CD4+ > 200 células/mm³. A contagem de linfócitos CD4+ foi igual ou inferior a 50 células/mm³ em 47 casos (40,9%). O número médio de células CD4+ foi de 144,14 células com dp de 162,58 e a mediana foi de 74 células/mm³. Apenas 27 (29,7%) pacientes apresentavam-se reatores à tuberculina (TT ≥ 05 mm), 64 pacientes (70,3%) apresentaram teste tuberculínico < 5 mm de endureção (Tabela 3)

Tabela 3. Distribuição da Casuística Segundo Contagem de Células CD4+ e Teste Tuberculínico

VARIÁVEIS / Categorias	Número	%
• Variação de linfócitos CD4 + (células/mm³)		
01- 50	47	40,9
51- 100	17	14,8
101- 200	20	17,4
201- 350	14	12,1
350- 675	17	14,7
• Variação do TT (mm)		
0 ≤ PPD ≤ 4 (não reatores)	64	70,3
≥ 5 (reatores)	27	29,7
Total CD4 + n = 115	Total TT n=91(100,0%)	(100,0%)

A baciloscopia foi positiva em 124 casos (82,7%) e todos os espécimes coletados foram submetidos a cultura. Foi encontrada uma positividade de identificação de *M. tuberculosis* em 32 casos (21,3%) (Tabela 4). Em seis das 20 amostras com baciloscopia negativa foi identificado *M. tuberculosis* em cultura, e em 26 das 124 amostras com baciloscopia positiva foi identificado *M. tuberculosis* em cultura.

Tabela 4. Distribuição da Casuística Segundo Variáveis Laboratoriais sobre a TB.

VARIÁVEIS / Categorias	Número	%
• Baciloscopia positiva	124	82,7
• Baciloscopia negativa	26	17,3
• Identificação do <i>M. tuberculosis</i> (em cultura)	32	21,3
• Não Identificação <i>M. tuberculosis</i>	118	78,7
Total	150	100,0

A radiografia de tórax estava **normal** em 56 casos (37,3%), sendo o achado radiológico mais freqüente. Destes, em seis casos (10,7%) de TB com radiografia de tórax **normal**, o diagnóstico clínico foi confirmado pela identificação de *M. tuberculosis* em cultura. Apenas 20 pacientes (13,3%) apresentaram cavidade; em cinco desses casos havia registro de tratamento anterior para TB. Quatorze destes 20 pacientes

tinham contagem de linfócitos CD4+: seis apresentaram abaixo de 50 células/mm³, e oito acima de 50 células/mm³. A distribuição dos pacientes com ou sem cavidade nas radiografias de tórax em relação à contagem de linfócitos CD4+ pode ser observada na tabela 5.

Tabela 5. Distribuição da Casuística Segundo Presença de Cavidade no RX de Tórax e Contagem de Linfócitos CD4+.

	Cavidade Ausente	Cavidade Presente	<i>p</i>
• CD4+ ≤ 50 céls/mm ³	41	06	
• CD4+ >50 e <200 céls/mm ³	31	05	
• CD4+ ≥ 200 céls/mm ³	29	03	0,9884*
n = 115			* teste de associação pelo χ^2

Na análise final de sobrevida foram considerados os 129 pacientes que após um ano de seguimento tiveram seu *status* conhecido. Nesta análise a estimativa da probabilidade de sobrevida acumulada foi feita utilizando-se do estimador produto limite de Kaplan-Meier e fazendo uso do teste do log-rank na comparação das curvas. Em todas as análises foi considerado o nível de significância de 5%. Foi criado um banco de dados especialmente adequado para a realização deste estudo. Para a elaboração desse banco, compilação e análise descritiva da frequência dos dados e aplicação de teste de associação pelo χ^2 , foi utilizado o *software* Epi-Info(versão 6.04a) para DOS. Para a análise de sobrevida, utilizou-se o *software* SPSS (versão 5.02) para Windows.

Um ano após o início do tratamento da TB obtivemos algumas informações com referência ao seu *status vitae*: 58 pacientes (38,6%) evoluíram para óbito, 71 sobreviveram. Dentre os pacientes vivos ao fim de um ano, 66 (92,9%) apresentavam AIDS e cinco (7,1%) permaneciam sem a doença clínica. O tempo mínimo de zero foi obtido quando da introdução de tratamento específico para TB, e ocorrência de óbito no mesmo dia. A média do tempo decorrido entre o diagnóstico e o óbito foi de 133,48 dias, com d.p. de 101,06, e o tempo mediano foi de 115,5 dias.

Com a finalidade de avaliarmos a ocorrência de fatores preditivos relacionados ao óbito, consideramos 129. Houve associação entre o óbito e a presença inicial de diagnóstico de AIDS ($p = 0,0137$). Não houve associação estatisticamente significativa entre a evolução para óbito e alterações radiológicas ($p = 0,3887$), ocorrência de cavidade ($p = 0,9069$), baciloscopia positiva ($p= 0,9777$) e identificação do *M. tuberculosis* em cultura ($p= 0,7808$) (Tabela 6). Verificamos óbito apenas em pacientes com diagnóstico de AIDS. No grupo dos pacientes apenas com sorologia positiva para o HIV e sem o diagnóstico de AIDS não houve óbito, portanto todos os nove pacientes HIV positivos e com TB estavam vivos após um ano de tratamento.

Tabela 6. Distribuição da Categoria das Variáveis com Relação ao Óbito.

VARIÁVEL	Categoria	Óbito até 365 dias				Total	<i>p</i>
		Não		Sim			
		nº	%	nº	%		
• Radiografia Alterada.	não	29	40,8	29	50,0	58	0,3887
	sim	42	59,2	29	50,0	71	
• Cavidade	não	64	90,1	51	87,9	115	0,9069
	sim	7	9,9	7	12,1	14	
• BAAR	não	12	16,9	9	15,5	21	0,9777
	sim	59	83,1	49	84,5	108	
• <i>M.tuberculosis</i>	não	55	77,5	47	81,0	102	0,7808
	sim	16	22,5	11	19,0	27	
• AIDS	não	9	12,7	0	0,0	9	0,0137
	sim	62	87,3	58	100,0	120	
Total		71	100	58	100	129	

Dos 115 pacientes em que foi possível determinar o número de linfócitos CD4+ no período estipulado, em 12 não foi possível estabelecer o *status vitae* ao fim do estudo. Foram considerados, portanto 103 pacientes para análise dessa variável. Verificou-se que a contagem inicial média de células CD4+ de quem estava vivo, após 365 dias da data do início do tratamento para TB foi de 209,7 células/mm³ com $dp = 183,9$ e, foi superior a de quem morreu com contagem média de células CD4+ de 62,4 células/mm³ com $dp = 82,4$ ($p < 0,0001$) (tabela 7).

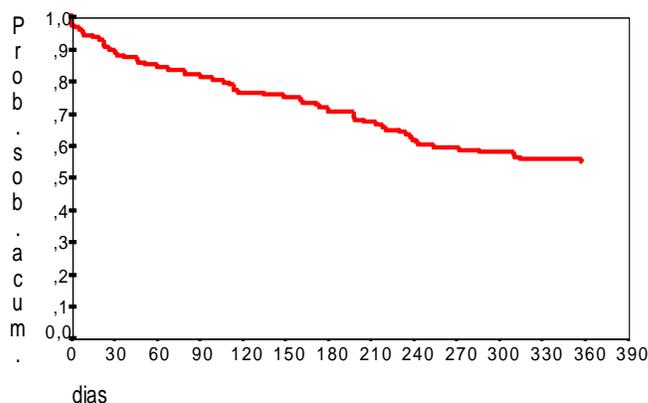
Tabela 7. Distribuição da Média das Variáveis CD4+ e Teste Tuberculínico com Relação ao Óbito.

VARIÁVEL	Óbito até 365 dias		p
	Não	Sim	
• Média CD4+ (células/mm ³)*	209,7	62,3	0,000007
• Teste Tuberculínico (mm)**	4,8	2,1	0,103044
Total : * n = 103	** n = 82		

Dos 91 casos em que foi possível determinar o TT no início do acompanhamento, consideramos 82 pacientes. Foram retirados da amostra oito casos onde também não se conhecia o *status vitae* e um caso em que ocorreu reação flictenular e que iria interferir grandemente no cálculo das médias. A média de valores encontrados do TT no grupo dos pacientes que morreram foi de 2,1 mm ($dp = 4,1$), e de quem sobreviveu de 4,8 mm ($dp = 6,7$). Não houve diferença estatística entre os dois grupos ($p = 0,103$). Na análise da probabilidade de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier. Foram considerados 129 casos, pois em 21 casos não soubemos identificar o seu *status* e foram censurados da amostra, no período de observação que foi de 365 dias após a data de início do tratamento para TB. Analisamos os momentos de 60, 180, e 365 dias. De uma forma geral, até 60 dias a probabilidade de sobrevida acumulada foi de 84,5 %, até 180 dias 70,5% e em 365 dias foi de 55%. O tempo médio de sobrevida foi de 261 dias ($dp = 12$) (Gráfico 1).

Gráfico 1. Probabilidade de Sobrevida Geral

Sobrevida Total de Pacientes

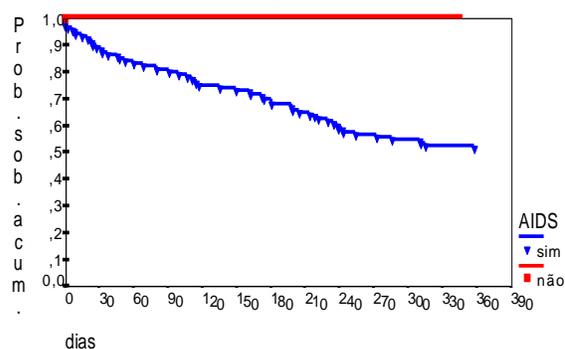


Foi avaliada a taxa de sobrevida acumulada da casuística com relação às seguintes variáveis no momento do diagnóstico de TB: presença ou não do diagnóstico de AIDS, contagem de linfócitos CD4+, teste tuberculínico, baciloscopia positiva ou negativa, radiografia de tórax alterada, presença de cavidade na radiografia de tórax, identificação do *M. tuberculosis*.

Foi encontrada associação estatisticamente significativa entre TB e AIDS ($p = 0,015$) (Gráfico 2 e Tabela 8). Não foi possível estabelecer correlação entre a sobrevida e presença ou não de cavidade, bacterioscopia positiva, isolamento do *M. tuberculosis* e radiografia de tórax alterada (Tabela 8).

Tabela 8. Probabilidade de Sobrevida Acumulada em %. n = 129.

VARIÁVEL	Categoria	Probabilidade Sobrevida(%)			p
		60 dias	180 dias	365 dias	
• AIDS	não	100	100	100	0,0150
	sim	83,3	68,3	51,6	
• Cavidade	não	82,6	68,7	55,6	0,8897
	sim	92,8	85,7	50,0	
• BAAR	não	80,9	76,1	57,1	0,7801
	sim	85,1	69,4	54,6	
• <i>M.tuberculosis</i>	não	83,3	68,6	53,9	0,5063
	sim	88,8	77,7	59,2	
• Radiografia Alterada.	não	84,4	65,5	50,0	0,3212
	sim	84,5	74,6	59,1	
Total		84,5	70,5	55,0	

Gráfico 2 : Probabilidade de Sobrevida, Segundo Variável AIDS.
Sobrevida Segundo AIDS

A análise da quantidade de linfócitos CD4+ e a probabilidade de sobrevida foi feita após realização de um corte onde separamos um intervalo de pessoas com CD4+ > 200 células/mm³, e outro com CD4+ ≤ 200 células/mm³. A diferença entre a probabilidade de sobrevida nos dois grupos mostrou significância estatística ($p = 0,0007$) (Tabela 9 e Gráfico 3). Quanto à avaliação do TT, também dividimos a casuística em dois grupos: enduração < 5 mm e ≥ 5 mm, que não se mostraram diferentes quanto à probabilidade de sobrevida ($p = 0,714$) (Tabela 16 e Gráfico 4).

Tabela 9. Probabilidade de Sobrevida Acumulada em %.

VARIÁVEL	Categoria	Probabilidade Sobrevida(%)			p
		60 dias	180 dias	365 dias	
• CD4+ * (cél/m ³)	> 200	90,3	90,3	90,3	0,0007
	≤ 200	88,8	75,0	52,7	
• TT * (mm)	> 05	91,6	91,6	79,1	0,0714
	≤ 05	87,9	75,8	58,6	

* CD4+ n = 103 casos; TT n = 81 casos

Gráfico 3 : Probabilidade de Sobrevida, Segundo Variável CD4+.

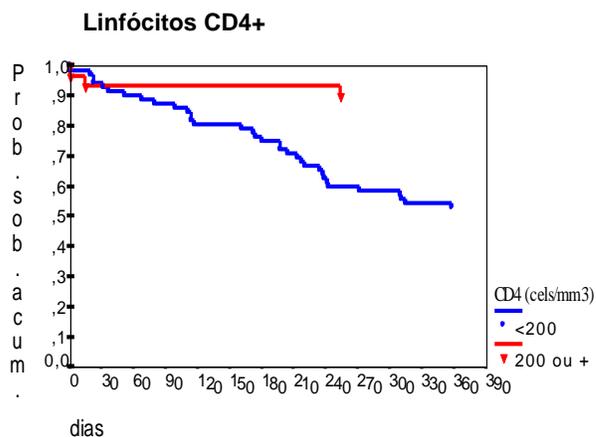
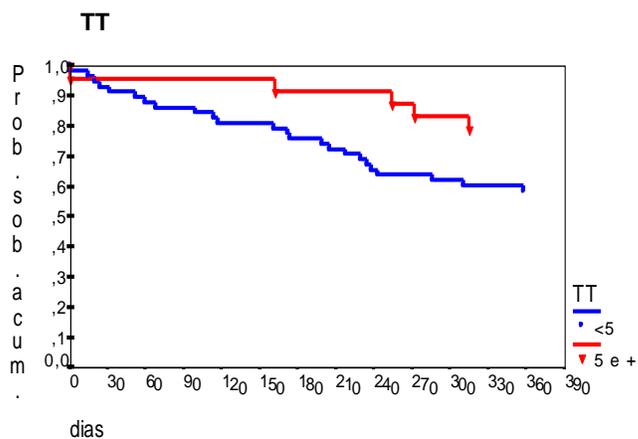


Gráfico 4 : Probabilidade de Sobrevida, Segundo Variável Teste Tuberculínico.



Os gráficos referentes à probabilidade de sobrevivência relacionados com as variáveis baciloscopia, radiografia de tórax alterada, presença de cavidade, identificação de *M. tuberculosis* estão dispostos e seguem-se apresentados em seqüência (Gráficos 5, 6, 7 e 8).

Gráfico 5 : Probabilidade de Sobrevida, Segundo Variável Baciloscopia.

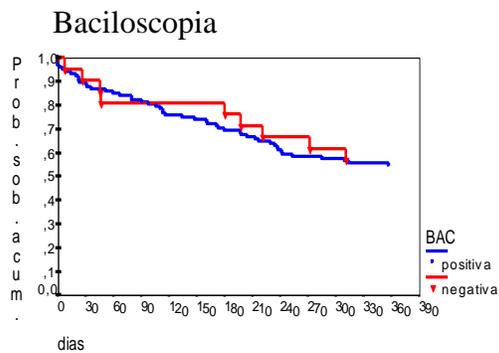


Gráfico 6 : Probabilidade de Sobrevida, Segundo Variável Rx.

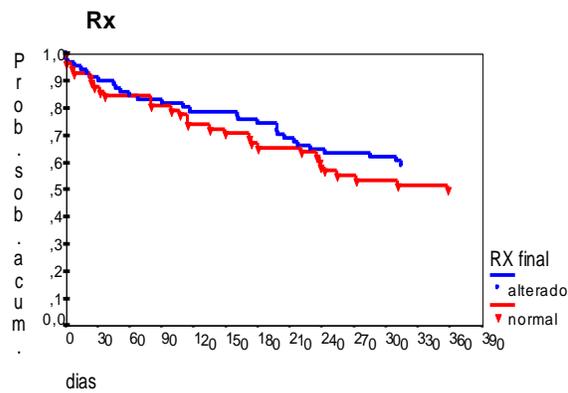
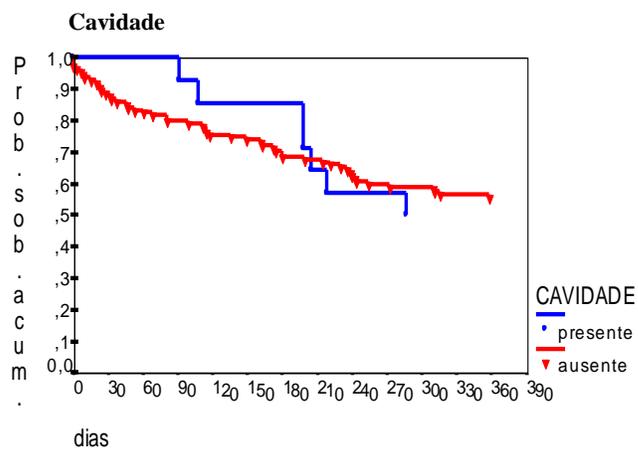
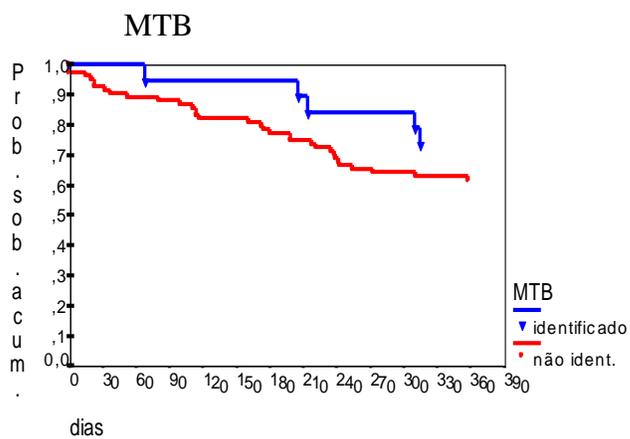


Gráfico 7 : Probabilidade de Sobrevida, Segundo Variável Cavidade.

Gráfico 8 : Probabilidade de Sobrevida, Segundo Variável Identificação *M. tuberculosis*.

Discussão e Conclusão

Durante o período deste estudo, os critérios de disponibilidade para introdução de drogas anti-retrovirais eram diferentes daqueles hoje utilizados. Dessa forma, nenhum paciente deste estudo fez uso de terapêutica anti-retroviral altamente potente incluindo associação com drogas classificadas como inibidoras da protease. Alguns pacientes faziam uso isolado ou em associação de duas drogas inibidoras da transcriptase reversa. Não foi objetivo deste estudo avaliar esta variável.

Devido aos critérios de definição de caso de AIDS em adultos utilizados, obtivemos 141 (94%) casos de TB fazendo parte do diagnóstico de AIDS e 9 casos em indivíduos infectados pelo HIV. Caso tivéssemos utilizado o Critério CDC para definição dos casos de AIDS, não teríamos tido a oportunidade de ter registros de casos de TB em indivíduos infectados pelo HIV e sem diagnóstico de AIDS.³² A utilização deste critério de definição adotado no Brasil, permite identificar a TB em dois momentos distintos da infecção pelo HIV: no indivíduo infectado pelo HIV, que apresenta seus mecanismos de resposta imune do tipo celular preservados, e em estágio mais avançado da infecção pelo HIV, com tais mecanismos já deteriorados. O encontro de casos com taxa de linfócitos CD4+ \leq 50 células/mm³ em 40,9% dos nossos casos, indica surgimento de grande número de pacientes com TB em estágios mais avançados da síndrome, quando a imunidade do hospedeiro está gravemente comprometida. Neste estágio, as pessoas com frequência apresentam uma grande variedade de doenças e cânceres oportunistas incluindo infecção por Micobactéria Não Tuberculosa (MNT), sendo comum, o mau prognóstico e progressão para o óbito se não houver alguma intervenção com terapêutica anti-retroviral. Vale lembrar, que da casuística inicial total da formação de toda a coorte, foi observada a ocorrência de 12 casos de MNT correspondendo apenas a 6,03% dos casos.

Alguns aspectos merecem ser salientados com relação às variáveis analisadas com relação ao óbito. Encontramos significância estatística ($p = 0,0041$), quando no momento do diagnóstico de TB o paciente já apresentava AIDS, o que piorou o prognóstico em relação ao óbito. Até 365 dias não ocorreu nenhum óbito em pacientes com o diagnóstico inicial de TB em indivíduo infectado apenas pelo HIV. Já em indivíduos com o diagnóstico de AIDS na época ou previamente ao diagnóstico de TB, até 365 dias ocorreu óbito em 51,6% dos casos.

Dados do Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo mostram que no período de 1988 a 1996, em consequência da Aids, houve um aumento importante das causas de morte por tuberculose incluindo causas associadas. Porém, a partir de 1998 observa-se nítido declínio de óbito por esta causa.³³

Vale estar atento ao fato de que no período de realização desse estudo não se utilizava esquemas anti-retrovirais potentes em combinação com drogas inibidoras da protease. Nos anos posteriores, quando da introdução desta categoria de drogas em esquemas anti-retrovirais altamente potentes, foi observado diminuição do número de casos notificados de AIDS com TB de 28,6% em 1996 para 26,1% em 1997 no estado de São Paulo, e de 31,5% para 30,6% no mesmo período na cidade de São Paulo.³⁴ Fato este também observado na Espanha, que em 1994 registraram 41,9% dos casos de AIDS foram iniciados por TB. Já no ano de 1997 esta taxa diminuiu para 35,2%.³⁵

Analisando os bancos de dados do CRT - DST/AIDS, de 1994 a 1996, era pré-HAART, a letalidade por tuberculose foi 34%. Avaliando a situação atual da co-infecção, observamos uma queda significativa da taxa de letalidade por TB para 15% no período pós-HAART, de 1997 a 2006.³⁶

Atualmente as taxas morbidade e mortalidade associadas à AIDS no Brasil, têm mostrado mudanças definitivamente favoráveis. Comparando número nacionais de casos da co-infecção TB e AIDS notificados no ano de 1995 e 2001, foi encontrado 25,2% e 16,1% respectivamente.³⁷ Avaliando esta co-infecção no estado de São Paulo nos mesmos anos encontramos uma também diminuição de 28,2% para 19,3%.³⁴ Analisando a taxa de letalidade por AIDS informada no Brasil, foi verificada uma dramática diminuição de 57,8% em 1995 para 15,3% no ano de 2002, no entanto isto não significa que este agravo está em situação de controle.³⁷⁻³⁸

Dados mais recentes evidenciam diminuição dos óbitos por AIDS com TB como causa associada, na análise de todos os óbitos por AIDS. Esses registros indicam, respectivamente: 2002: 12,46%; 2003: 11,69% e 2004: 11,86%.³⁹

A diminuição da tendência na taxa de mortalidade também foi observada expressivamente principalmente nos países ricos, verificou-se esta diminuição nos EUA, no entanto foi possível constatar que mais de 50 % de pessoas infectadas pelo HIV morreram porque não receberam HAART.⁴⁰⁻⁴¹ Em populações onde o acesso e a aderência ao tratamento é limitado, as doenças definidoras de AIDS continuam a ser a maior causa de mortalidade na era HAART.⁴¹ No Brasil, o estabelecimento legal de livre acesso aos anti-retrovirais após 1996, resultou em diminuição para 1/3 o número de mortes anuais comparando os anos 1996 e 2.000.⁴²

Exceção feita aos países da África Sub-Saariana, houve uma nítida redução de mortalidade global após a introdução do HAART. Mais de 20% da população dos sete países da África Sub-saariana encontra-se infectada HIV-1. A carga da doença resultou em números acima de dois milhões em 2.001, e reduziu a expectativa de vida de 62 para aproximadamente 47 anos, com grave impacto na vida cotidiana das pessoas, famílias, e na economia.⁴³

Verificamos acentuada associação estatística entre pacientes que estavam vivos após 365 dias do início do tratamento para TB que tiveram média de linfócitos CD4+ de 209,7 células/mm³, quando comparada com os que morreram no período que apresentaram média de CD4+ de 62,4 ($p < 0,0001$). Portanto, esta queda da imunidade contribui para diminuir a sobrevida dos pacientes com a co-infecção TB HIV/Aids. Isto reforça o fato das infecções oportunistas que utilizam os linfócitos T CD4+ na resposta do hospedeiro, participarem da história natural da infecção pelo HIV, como por exemplo a TB.

Foram feitas correlações entre óbito e radiografia de tórax alterada, presença de cavidade, baciloscopia positiva, identificação de *M. tuberculosis* e teste tuberculínico. Nenhuma dessas outras variáveis mostrou significância estatística. Com relação à análise de sobrevida, ou probabilidade de sobrevida acumulada, também observamos significância estatística ($p = 0,0150$) com relação a variável AIDS. Foram avaliados os momentos de 60, 180 e 365 dias a partir do início do tratamento para TB e obtivemos taxas de 83,3%, 68,3% e 51,6%, respectivamente. Quando o diagnóstico inicial apenas figurou como TB em indivíduo com infecção pelo HIV, houve 100% de probabilidade de sobrevida acumulada nos mesmos momentos avaliados anteriormente. A correlação feita entre pacientes com linfócitos CD4+ ≥ 200 e os com CD4+ < 200 células/mm³ relacionando-os ao óbito, a análise de sobrevida mostrou grande significância estatística ($p = 0,0007$).

O resultado deste estudo evidenciou que ter doença Aids e ter contagem de linfócitos T CD4+ < 200 células/mm³ teve relação com maior mortalidade na era pré-HAART entre os pacientes co-infectados TB-HIV/Aids. Isto evidencia que o critério de notificação Rio de Janeiro/Caracas criado em 1992, para indivíduos com idade maior ou igual a 13 anos fez uma diferenciação bastante adequada entre “tuberculose pulmonar, pleural ou de linfonodos localizados numa única região” e “outras formas de tuberculose”. Os critérios adotados à época da realização deste trabalho foram muito acertados e decisivos para os resultados obtidos. Tais dados indicam que o Critério Rio de Janeiro/Caracas atende demandas específicas, principalmente em países nos quais que a prevalência de TB é alta como no Brasil.

Conclusões

Para realizarmos a análise de sobrevida consideramos 129 pacientes e encontramos:

- A probabilidade de sobrevida é menor entre os pacientes com AIDS, e não foi diferente nos momentos 60, 180 e 365 dias.
- A probabilidade de sobrevida é menor entre os pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ menor que 200 células/mm³.
- A probabilidade de sobrevida não diferiu nos pacientes com resultado de teste tuberculínico ≥ 5 mm e < 5 mm, presença de cavidade na radiografia de tórax, resultado de baciloscopia e isolamento de *M. tuberculosis*.

- Critério definidor de AIDS Rio de Janeiro/Caracas, foi importante e é um bom marcador para países em desenvolvimento.

Referências

- MURRAY, J.F. An Emerging Global Programme Against Tuberculosis: Agenda for Research, Including the Impact of HIV Infection. *Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, v.66, p. 207-9, 1991.
- RAVIGLIONE, M.C.; SNIDER, D.E.; KOCHI, A. Global Epidemiology of Tuberculosis. Morbidity and Mortality of a Worldwide Epidemic. *JAMA.*, v.273, n.3, p. 220-6, 1995.
- EASTERBROOK, P. Tuberculosis in HIV Infection. *HIV & Current Trends.* v.4, n.1, p. 07-9, 1998.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL. Tuberculosis and Acquired Immunodeficiency Syndrome - Florida. Atlanta, M. M.W.R., v.35, n.37, p. 587-90, 1986a.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL. Tuberculosis and Acquired Immunodeficiency Syndrome - New York City. Atlanta, M.M.W.R., v.36, n.48, p. 785-95, 1987a.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL. Tuberculosis, Final Data - United States, 1986. Atlanta, M.M.W.R., v.36, n.50&51, p. 817-20, 1988.
- SHIMAO, T. Disaster Awaits Asia as TB & AIDS are neglected. *TB & HIV.* v.5, p.2, 1995.
- BARNES, P.F.; LE QUOC, H.; DAVIDSON, P.T. Tuberculosis in Patients with HIV Infection. *M. Clin. N. Am.*, v.77, n.6, p. 1369-90, 1993.
- SNIDER JR, D.E. & ROPER, W.L. The New Tuberculosis. [Letter]. *N. Engl. J. Med.*, v.326, p. 703-5, 1992.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Coordenação Nacional de DST/AIDS. [Relatório]. Brasília, 2002.
- BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE - Secretaria de Políticas de Saúde / Coordenação de DST e AIDS. Boletim Epidemiológico/AIDS. n.3, Brasília, 1999.
- SÃO PAULO - SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE - CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. - Divisão de Tuberculose. [Relatório]. São Paulo, 1997.
- GIRARDI E, RAVIGLIONE MC, ANTONUCCI G, GODFREY-FAUSSETT P, IPPOLITO G. Impact of the HIV epidemic on the spread of other diseases: the case of tuberculosis. v.14, n.3, AIDS 2000.
- PITCHENIK, A.E.; BURR, J.; SUAREZ, M.; FERTEL, D.; GONZALEZ, G.; MOAS, C. Human T-Cell Lymphotropic (Virus-III) Seropositivity and Related Disease Among 71 Consecutive Patients in Whom Tuberculosis was Diagnosed. *Resp. Dis.*, v.135, p. 875-9, 1987.
- CHAISSON, R.E.; SCHECTER, G.F.; THEUER, C.P.; RUTHERFORD, G.W.; ECHENBERG, D.F.; HOPEWELL, P.C. Tuberculosis in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am. Rev. Resp. Dis.*, v.136, p. 570-4, 1987.
- BARNES, P.F.; BLOCH, A.B.; DAVIDSON, P.T.; SNIDER, D.E., Jr. Tuberculosis in Patient with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N. Engl. J. Med.*, v.324, n.23, p. 1644-50, 1991.
- ONG, E.; MANDAL, B.K. Tuberculosis in Patients Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *Quarterly Journal of Medicine.*, v.291, p. 613-7, 1991.
- FRIEDLAND, G.; KLEIN, R. Tuberculosis and Other Bacterial Infections. In: DeVITA, V.T., Jr.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S.A. *AIDS Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention.* 3. ed. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1992. p. 180-4.
- NUNN, P.; GITHUI, W.; GATHUA, S. Tuberculosis and HIV Infection in Kenya. *Ann. Inter. Med.*, v.114, n.3, p. 252-3, 1991.
- CHAISSON, R.E. & SLUTSKIN, G. Aids Commentary. *J. Infect. Dis.*, v.159, n.1, p. 96-100, 1989.
- DALCOMO, M. P. & KRITSKI, A.L. Tuberculose e Co- Infecção pelo HIV. *J.Pneumol.*, v.19, n.2, p. 63-72, 1993.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. TB/HIV - A Clinical Manual. WHO/TB/96.200. Italy, Ferrero, 1996. p. 19-32.
- LONG, R.; MAYCHER, B.; SCALCINI, M.; MANFREDA, J. The Chest Roentgenogram in Pulmonary Tuberculosis Patients Seropositive for Human Immunodeficiency Virus Type 1. *Chest*, v.99, n.1, p. 123-7, 1991a.
- CARETTE, M.F.; AZENCOT, M.; LE BRETON, C.; BREITTMAYER, F.; BIGOT, J.M. Imagerie de la Tuberculose Thoracique. *Ann. Radiol.*, v.37, n.3, p. 229-38, 1993.
- THEUER, C.P.; HOPEWELL, P.C.; ELIAS, D.; SCHECTER, G.F.; RUTHERFORD, G.W.; CHAISSON, R.E. Human Immunodeficiency Virus Infection in Tuberculosis Patients. *J. Infect. Dis.*, v.162, p. 8, 1990.
- WHALEN, C.; HORSBURGH, R.; DAVID, H.; LAHART, C.; SIMBERKOFF, M.; ELLNER, J. Accelerated Course of Human Immunodeficiency Virus Infection After Tuberculosis. *Am. J. Respir. Care. Med.*, v.151, p. 129-35, 1995.
- JAMAL, L.F. A "Sepsis Tuberculosa Gravíssima" e a Tuberculose no Indivíduo Infectado pelo HIV: Um Estudo Comparativo. São Paulo, 1998. [Tese de Doutorado – Faculdade de Saúde Pública da USP].
- SMITH, P.G.; MOSS, A.R. Epidemiology of Tuberculosis. In: BLOOM, B.R., ed. *Tuberculosis - Pathogenesis, Protection, and Control.* Washington-DC, American Society for Microbiology, 1994. p. 47-59.
- PITCHENICK, A.E. & RUBINSON, H.A. The Radiographic Appearance in Patients With the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) and Pre-AIDS. *Am Rev. Resp. Dis.*, v.131, p. 393-6, 1985.
- ATOMIYA, A. N.; UIP, D. E.; LEITE, O. H. M. Evaluation of disease patterns, treatment and prognosis of tuberculosis in AIDS patient. *Braz J Infect Dis*, vol.6, no.1, p.29-39. 2002. ISSN 1413-8670.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. Revisão da Definição Nacional de Caso de AIDS em Adultos. Brasília, 1992.

32. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. Atlanta, M.M.W.R., v.41, n.RR-17, 1993.
33. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO. Centro de Vigilância Epidemiológica. Boletim Epidemiológico. Supl.14, v.3 p.18, São Paulo, 2006.
34. JAMAL, L.F.; KALICHMAN, A.O.; SANTOS, N.J.S; GALES, V.M.N.; GIANNA, M.C. Possible Impact of Antiretroviral Therapy In HIV/TB Co-Infection. In : 30th IUATLD World Conference on Lung Health. Abstract Book. S21, Madrid, Spain, 1999.
35. CATALÁN, J.C.; ROMERO, L.G.; CAMPOS, J.C.; ZAMBRANO, I.N.; VÁZQUEZ, J.P. Descenso de la Incidencia de Tuberculosis Siguiendo a la Introducción de los Nuevos Tratamientos Frente al VIH. Revista Clínica Española. v.199, n.3, p. 76-77, 1999.
36. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO. Programa Estadual de DST/AIDS. Serviço de Vigilância Epidemiológica [Relatório], São Paulo, 2007.
37. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Boletim Epidemiológico AIDS. Ano XVI, n.1, p. 32-33, Brasília, 2002
38. MINISTÉRIO DA SAÚDE. GT-SINAN [A Situação da Tuberculose no Brasil]. Brasília, 2003.
39. BIERRENBACH, AL; DUARTE, EC; GOMES, AB; SOUZA, MF. Tuberculose Como Causa Básica ou Associada de Morte: Tendências da Mortalidade no Brasil – 2000-2004. Revista de Saúde Pública. São Paulo, 2007, (no prelo).
40. LOUIE JL, HSU LC, OSMOND DH, KATZ MH, SCHWARCZ SK. Trends in Causes of Death in Persons with AIDS in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy San Francisco: 1994-1998. Clinical Infectious Disease. v.186, p.1023-1027, 2002.
41. JAIN MK, SKIEST DJ, CLOUD JW, JAIN CL, BURNS D, BERGGREN RE.Changes in mortality related to human immunodeficiency virus infection: comparative analysis of inpatient deaths in 1995 and in 1999-2000. Clinical Infectious Disease. v.15, n.36(8), p. 1030-8, 2003.
42. UNAIDS – United Nations Programme on HIV/AIDS. Report on Global HIV/AIDS EPIDEMIC. Geneva, WHO/OMS, p. 9-10, 2002.
43. HOLMES, C.B.; LOSINA, E.; WALENSKY, R.P.; YAZDANPANA, Y; FREEDBERG, K.A. Review of Human Immunodeficiency Virus Type 1-Related Opportunistic Infections in Sub-Saharan Africa. Clinical Infectious Disease. v.36, p. 652-62, 2003.