

Co-infecção Tuberculose HIV/AIDS. Análise do momento do diagnóstico na era pré-HAART.

Tuberculosis and HIV/AIDS co-infection. Time of Diagnosis analysis on pre HAART era.

Eduardo Ronner Lagonegro¹, Regina Célia M. Succi², Reynaldo Tavares Rodrigues³, Maria do Rosario D. O. Latorre⁴, Sandra H. C. Correia⁵, José Ary R. Correia⁶.

Resumo

A AIDS é uma síndrome que promove comprometimento da imunidade celular do hospedeiro, podendo propiciar o surgimento da tuberculose (TB). No entanto, a co-infecção TB/AIDS, tem apresentação clínica, radiológica e laboratorial muito diferente daquelas encontradas nos indivíduos não infectados pelo HIV.

Este trabalho se propôs a avaliar o momento do diagnóstico 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. As radiografias de tórax foram analisadas por dois radiologistas diferentes sem que houvesse comunicação entre eles; quando ocorreram laudos discordantes um terceiro radiologista foi chamado para opinar.

Foram descritos dados epidemiológicos, radiológicos e laboratoriais de 150 pacientes com diagnóstico de tuberculose endotorácica (TB-E) e infectados pelo HIV ou com AIDS. Destes pacientes, 121 (80,7%) eram homens e 29 (19,3%) mulheres. Para definição de caso 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. Quanto a distribuição da TB-E, 116 (77,3%) dos pacientes apresentaram a forma pulmonar isolada, 11 (7,3%) forma pulmonar e pleural, 10 (6,7%) forma pulmonar e ganglionar e 13 (8,7%) apresentaram formas disseminadas. A idade variou de 20-62 anos.

Foi possível obter contagem de linfócitos CD4+ (CCD4) em 115 pacientes, e realização de teste tuberculínico (TT) em 91. Em 82 pacientes (71,3%) a CCD4 estava abaixo de 50cél/mm³. Cinquenta e sete pacientes (60,7%) apresentaram TT não reator (0,0 mm de enduração). A análise radiológica mostrou 87 (58%) laudos discordantes. Surpreendentemente, a radiografia de tórax (RX-T) foi normal em 56 pacientes (37,3%). O infiltrado reticular foi a alteração radiológica mais freqüente, ocorrendo em 42,5% das RX-T. Foram identificadas cavidades em 20 (13,3%) das RX-T e adenomegalia hilar em 17 (11,3%).

Palavras-chave: Co-infecção; tuberculose; AIDS; HIV; Diagnóstico

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). On the other hand, the co-infection TB/AIDS, has clinical, radiographic and laboratorial evidences quite different from those ones found in individuals who are not HIV infected.

This study evaluates the time of diagnosis of this co-infection, patients from December 1995 through May 1996 at the Centre for Reference and Training - Sexual Transmitted Disease /AIDS (CRT-STD/AIDS) in São Paulo. The thoracic radiographies were analysed by two different radiologists without any communication between them; a third radiologist was called when different findings were presented. Radiographic and laboratorial data of 150 patients having endothoracic tuberculosis (E-TB) and HIV-infection or AIDS were described. The patients were: 121 (80.7%) men, 29 (19.3%) women. 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. As to the distribution of E-TB, 116 (77.3%) of the patients showed an isolated pulmonary type, 11 (7.3%) pulmonary and pleural type, 10 (6.7%) pulmonary and lymph node type and 13 (8.3%) showed disseminated types. The range age was from 20 to 62 years. We obtained CD4+ lymphocytes counts (CCD4) in 115 patients, and the tuberculin test (TT) in 91 patients. In 82 (71.3%) the CCD4 was under 50 cells/mm³, the TT was zero millimetres in 57 (60.7%). The two radiologists had different opinions about the thoracic radiographic analyses in 87 (58%) cases. Surprisingly, there were no radiographic abnormalities in 56 (37.3%) patients. The most frequent radiographic findings were reticular infiltrations which occurred in 42.5% of T-RX. Cavitations were identified in 20 (13.3%) of T-RX and hilar adenopathy in 17 (11.3%).

Key words: Co-infection; tuberculosis; AIDS; HIV; diagnosis

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

² SUCCI, Regina C. de M. Departamento de Pediatria - UNIFESP. Doutora em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria.

³ RODRIGUES, Reynaldo T. Médico Radiologista. Departamento de Radiologia e Imagem - UNIFESP. Mestre em Medicina.

⁴ LATORRE, Maria do Rosario D. O. Depart. de Epidemiologia da Fac. de Saúde Pública - USP. Livre-docência em Saúde Pública.

⁵ CORREIA, Sandra H. C. Médica Radiologista - CRT - DST/AIDS.

⁶ CORREIA, José Ary R. Médico Radiologista - CRT - DST/AIDS.

INTRODUÇÃO

Dr. Selman Waskman, descobridor da estreptomicina e ganhador do Prêmio Nobel de Medicina, escreveu em seu livro "A Vitória Sobre a Tuberculose" um manifesto emitido pela União Internacional Contra a Tuberculose datado de janeiro de 1962 : " *Se eu fosse tuberculoso... a idéia, aterradora outrora, a ninguém mais assusta... surgiram os antibióticos, os sanatórios desapareceram; o problema foi resolvido, a moléstia foi vencida.* ". No entanto, nem o Dr. Waskman ou qualquer outro grande pesquisador da época jamais imaginariam que duas décadas à frente daquele tempo estava por eclodir uma pandemia de um novo tipo de vírus, que comprometeria profundamente o sistema imunológico, particularmente o setor de imunidade celular e que ameaçaria esta afirmação.

Ocasionalmente, a emergência ou reemergência de um microorganismo acaba ocasionando uma inesperada e catastrófica pandemia de consequências 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 síndrome. Este é fato de particular importância, uma vez que no Brasil encontramos alta prevalência desta co-infecção. Na época da realização deste trabalho não contávamos com esquemas de tratamento anti-retroviral contendo drogas inibidoras da protease, conhecidos como terapia altamente ativa ou HAART, desta forma, com recursos bastante limitados no suporte à infecção pelo HIV.

Nos anos posteriores, quando da introdução dessa categoria de drogas em esquemas HAART, Jamal e cols. observaram 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.¹ Fato este também observado na Espanha por Catalán e cols., 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%.² A TB no Brasil hoje apresenta uma tendência de estabilidade, no entanto, isto não indica que este agravo está em situação de controle.³

Contextualização Histórica

A TB é certamente uma das doenças mais antigas de que temos registro na história da humanidade.

A natureza infecciosa da TB não era conhecida de um modo geral até a um século e meio. Em 1865 Vilemin demonstra sua natureza infecciosa. Com a descoberta do Bacilo de Koch, por Robert Koch, em 1882 o diagnóstico de TB torna-se algo menos empírico e o exame clínico, único instrumento disponível até então foi suplementado pelos exames de escarro para visualização direta e cultura do bacilo.

Em 1895 ao descobrir os Raios X, Wilhelm C. Roentgen trouxe outra contribuição fundamental para implementar os recursos para o estabelecimento do diagnóstico da moléstia em sua forma pulmonar, e tornou-se um dos maiores avanços para essa finalidade.

O emprego do filme para o registro estático das imagens surgiu nos primeiros anos do século XX e a princípio não era de boa qualidade.

Ao longo dos anos, foram sendo incrementadas técnicas e aparelhagem. O emprego em massa da radiografia de tórax em alguns países, associado à formação de um comitê internacional para padronização contribuiu muito para o conhecimento que temos hoje dos achados radiológicos da TB pulmonar em indivíduos imunocompetentes.⁴

No Brasil devido a importância do emprego sistemático da radiologia a serviço do diagnóstico, pôde se afirmar que as bases do diagnóstico da TB pulmonar tinha como alicerce a radiologia pulmonar.⁵

A Tuberculose no Indivíduo Imunocompetente

A TB é uma doença produzida no ser humano por três espécies de micobactérias. São elas: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* e *M. africanum*. A primeira é a mais importante, por ser atualmente a responsável pela quase totalidade dos casos da doença.

As lesões determinadas pelo bacilo quando penetra pela primeira vez no organismo, diferem daquelas que aparecem em uma penetração subsequente, quando as lesões da primeira infecção já estão curadas ou

estabilizadas. Pode-se dividir, assim, a evolução da TB em duas grandes fases: a **primoinfecção** ou **TB primária** e a **TB pós-primária** ou **TB de reinfecção**.⁶

Primoinfecção tuberculosa

Em zonas de alta prevalência de TB a primoinfecção normalmente acontece na infância. À medida em que a TB vai sendo controlada, ocorre menos casos na infância e o início da doença tende a se deslocar para a adolescência ou o começo da idade adulta. Na verdade, a quase totalidade dos conhecimentos sobre a TB primária foi observada em crianças. É por esse motivo que a TB primária e a TB infantil se confundem na prática.⁷

Tuberculose pós-primária

Esta é a forma de TB mais encontrada no adulto ou em crianças próximas da puberdade. Os conhecimentos atuais permitem considerar a TB como uma grande seqüência de fatos desenrolada através dos anos, cuja origem remonta ao cancro de inoculação primário. Curado o complexo primário, o organismo entra em um período de equilíbrio em relação à doença, que pode durar toda a vida. Esse período também chamado latência nos traz o conceito de bacteriostase, e indica que a infecção tuberculosa não foi totalmente erradicada após a cura da lesão primária. Se esse equilíbrio for rompido de alguma forma, esses bacilos podem reativar-se e produzir doença evolutiva. Dessa forma, caracteriza-se a TB pós-primária de TB de reativação. Pode ocorrer uma outra situação, em que pessoas freqüentemente expostas à carga bacilar podem desenvolver um quadro chamado de TB pós-primária de reinfecção exógena.⁷

Imunopatogenia

A TB promove no hospedeiro uma infecção no ambiente intracelular, e solicita mecanismos de defesa do hospedeiro do tipo celular. A imunidade protetora e a hipersensibilidade patológica coexistem e as lesões são causadas principalmente pela resposta do hospedeiro. Mais de 90% dos pacientes infectados permanecem assintomáticos, mas os bacilos sobrevivem e se mantêm em bacteriostase nos pulmões podendo ser reativados.

Os bacilos chegam nos alvéolos e são fagocitados pelos macrófagos alveolares, onde ocorre proliferação dessas células. São chamados para a lesão linfócitos T CD4+ ativados. Esses linfócitos produzem interferon gama (IFN- γ), que ativam outros macrófagos que secretam fator de necrose tumoral (TNF), potencializando a reação. No entanto o bacilo sobrevive, e a ativação contínua de linfócitos T leva à formação do granuloma, com necrose central. Esta é uma reação conhecida como hipersensibilidade tardia tipo IV. Paralelamente é ativado o mecanismo de resposta imune com formação clonal de células T CD4+ com padrão definido de secreção de citocinas, em que nos indivíduos que desenvolverão para a doença ocorrerá a predominância de padrão tipo Th-2 com liberação principalmente de interleucinas (IL) 4, 6, 10, que favorecem a destruição do tecido normal e formação de cavidade no parênquima pulmonar. Nos indivíduos onde ocorre uma melhor resposta e tendência à limitação da doença e cura, ocorre uma predominância de padrão tipo Th-1 com liberação principalmente de interleucina 2 e IFN- γ que facilitam a destruição dos bacilos pelos macrófagos.⁸⁻¹⁰

Métodos diagnósticos

O diagnóstico de TB em certas ocasiões pode apresentar diferentes graus de dificuldade e não são raros os casos onde emprega-se a terapêutica de prova como método diagnóstico presuntivo. Em pacientes com hipótese diagnóstica de TB, usualmente recorremos a exames complementares para que seja possível efetivar um diagnóstico com maior precisão. Os habitualmente utilizados são: os radiológicos, os laboratoriais e o teste tuberculínico (TT).

ACHADOS RADIOLÓGICOS:

Em seu compêndio sobre o Diagnóstico das Doenças do Tórax, Fraser descreveu 17 padrões radiológicos possíveis para as doenças pulmonares.¹¹ A TB pode manifestar-se, radiologicamente através de 12 destes padrões. Desta forma, pode-se avaliar a baixa especificidade do exame radiológico convencional para esta doença em particular.¹¹

A infecção tuberculosa primária no tórax geralmente afeta uma ou mais estruturas: o parênquima pulmonar, os linfonodos do hilo e mediastino, a árvore traqueobrônquica e a pleura. A doença primária apresenta maior incidência de lesões envolvendo os lobos inferiores e região subpleural. O padrão radiológico típico é a consolidação parenquimatosa na fase aguda.

As alterações radiológicas da TB pós-primária tendem a se localizar nos segmentos apicais e posteriores dos lobos superiores. Os lobos inferiores são afetados em uma porcentagem muito pequena, predominando nas mulheres, especialmente nas grávidas, nos indivíduos da raça negra, e diabéticos. O envolvimento endobrônquico é relativamente comum nos lobos inferiores, podendo causar atelectasia periférica e pneumonite obstrutiva. As alterações encontradas nas radiografias de tórax de casos de TB pós-primária são altamente sugestivas, mas não diagnosticam, pois podem ocorrer em várias infecções micóticas (particularmente a histoplasmose), bacterianas, virais ou parasitárias.

Um ou vários padrões radiográficos podem ser identificados na TB pós-primária: lesões exsudativas, lesões fibronodulares, cavidades, nódulos grosseiros, micronódulos, consolidações, bronquiectasias e broncoestenoses. O padrão radiológico das lesões exsudativas revela áreas de consolidação, espalhadas ou confluentes. Woodring e cols. avaliando 73 casos de TB pós-primária em adultos notaram escavação em 45% dos casos estudados e identificaram aumento de linfonodos mediastinais em apenas cinco por cento dos casos.¹²

OUTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS:

O TT utiliza o Purified Protein Derivated (PPD), que é um derivado tuberculínico e mede a endureção provocada pela sua injeção intradérmica. É considerado reator fraco quando ocorre uma endureção na pele entre cinco e nove milímetros, sugerindo: infecção por BK, micobactérias atípicas ou vacinados com BCG; reator forte (endureção acima de 10 milímetros) sugere indivíduos infectados por BK, doentes ou não, e vacinados com BCG. A política de vacinação em massa acabou por aumentar a prevalência da positividade deste teste.¹³ Em estudo realizado por Macedo e cols. em pacientes adultos com TB e não infectados pelo HIV, 91,4% mostraram-se reatores ao TT.¹⁴

Com relação à bacteriologia da TB, faremos menção apenas a bacterioscopia e a cultura de micobactéria, métodos utilizados em nossos pacientes no período da realização deste estudo. A bacterioscopia é um método fácil, rápido e barato na sua execução. Sua sensibilidade é muito boa, no entanto sofre influências de vários fatores. São eles: idade e condição clínica do paciente, qualidade técnica da coleta de escarro, estadió clínico da TB, presença de cavidade, entre outros.¹⁵ No Brasil temos uma média histórica de casos de TB diagnosticados com baciloscopia negativa em torno de 30% em pacientes adultos não infectados pelo HIV.¹⁶

A cultura do *M. tuberculosis* é um método mais sensível que o bacteriológico. Em estudo realizado por Levy e cols. a sensibilidade da cultura foi de 81.5%, maior quando comparada com a obtida na microscopia que foi de 53.1%.¹⁷ Os resultados obtidos em cultura são extremamente variáveis, e dependem também como na baciloscopia, de uma série de fatores como: origem do espécime avaliado, tempo de doença, condição clínica do indivíduo, adequação de metodologia.

A Tuberculose no indivíduo infectado pelo HIV

Epidemiologia

Em 1986, depois de mais de 30 anos de declínio, os EUA registraram um aumento do número de casos de TB notificados. No ano de 1989 foi registrado um aumento ainda maior.¹⁸ 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. Até 1993 já haviam sido registrados nos EUA 63.800 casos a mais de TB além do número previsto.¹⁹

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 2002.²⁰ Com exceção da candidíase oral, a TB é a mais freqüente doença entre as infecções oportunistas no indivíduo infectado pelo HIV.²¹

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.²² No município de São Paulo, também encontramos aumento de incidência desta co-infecção que em 1993 foi de 13%, e o ano 1996 acusou 21,5%, representando este último dado 21,5% dos casos de TB no município.²² 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.

A TB emergiu como a maior complicação da infecção pelo HIV em países desenvolvidos e no mundo em desenvolvimento.¹⁹ Globalmente é a principal causa de morte em pessoas infectadas pelo HIV.²³ Em alguns países onde a TB vinha diminuindo significativamente, vimos um aumento progressivo nas taxas de incidência da doença, provavelmente devido a essa íntima correlação com o HIV.²⁴⁻²⁷

Imunopatogenia

Durante a progressão da infecção pelo HIV, ocorrem modificações nos padrões de citocinas produzidas pelas células sangüíneas mononucleares periféricas.²⁸⁻²⁹ A produção de IL-2 e IFN- γ conhecidos como citocinas de padrão células T auxiliares tipo 1 (Th-1), diminuem com o avanço da doença. Em contraste a produção de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, que caracterizam o padrão de citocinas Th-2, aumentam com a progressão da doença.³⁰ Graziosi e cols., entretanto não descrevem a mudança na secreção de citocinas referindo baixos níveis de produção de IL-2 e IL-4, e altos níveis de IL-10 e IFN- γ em indivíduos infectados pelo HIV em diferentes estágios da doença.³¹

A disfunção e decréscimo dos linfócitos CD4+ no indivíduo infectado pelo HIV leva o hospedeiro ao longo dos anos a desenvolver um desequilíbrio na relação entre os linfócitos T auxiliares e citotóxicos, sendo que o comprometimento maior se dá preferencialmente nas sub-populações Th-1, havendo portanto, a aparente tendência à produção de citocinas expressas pelas células Th-2.

O encontro de IL-10 aumentada em indivíduos infectados pelo HIV podendo ser interpretado não como uma mudança para padrão tipo Th-2, mas como um aumento da produção desta citocina por macrófagos e monócitos.²⁹ As células pertencentes às linhagens dos monócitos e macrófagos são alvos importantes para o HIV e para o *M. tuberculosis*, e seus aumentos evidenciam que estas representam um papel crucial na patogênese destas infecções intracelulares. A importância relativa na produção de citocinas pelo linfócito humano CD4+, ainda permanece obscura na TB. Há controvérsias no controle regulatório Th-1/Th-2 do sistema imune na infecção pelo HIV, enquanto que a dupla infecção pode também modificar a expressão de citocinas produzidas por esses tipos celulares.³²

Por um outro lado, a resposta celular solicitada pela TB implica em ativação de macrófagos. No caso de uma rápida proliferação de micobactérias no indivíduo infectado pelo HIV, se verifica uma condição de resposta não eficaz favorecida pela produção e ativação de linfócitos CD4+ com predominância do padrão de resposta Th-2, que não é tão eficaz quanto o protetor Th-1. Com essa predominância de padrão Th-2, encontra-se diminuída a produção de IFN- γ e IL-2, tornando o indivíduo menos hábil a defender-se da infecção; não há desenvolvimento de hipersensibilidade tardia e a atividade citotóxica encontra-se comprometida não causando, e teoricamente evocando baixa produção de cavidade.³³

Apresentação clínica, radiológica e laboratorial

O *M. tuberculosis* é o mais virulento de todos os microorganismos patogênicos oportunistas associados à AIDS.³⁴ A TB é, com freqüência, a primeira infecção detectada no curso da infecção pelo HIV. Chaisson e cols., Barnes e cols. em 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.³⁵⁻³⁶ A sua apresentação depende do grau de imunossupressão, uma vez que os linfócitos CD4+ e os macrófagos desempenham papel fundamental na defesa contra as micobactérias.

Em estágio moderado de imunossupressão, mormente com linfócitos CD4+ abaixo de 350 células/mm³, pode ocorrer reativação da primo-infecção tuberculosa ou ocorrência de reinfecções exógenas.³⁷⁻³⁹ Com freqüência encontra-se TB nas formas pulmonar, pleural e ganglionar associadas ou isoladamente.⁴⁰⁻⁴² 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.^{40,43,44}

Estágios mais avançados de imunossupressão, evidenciados por contagem de linfócitos 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.⁴⁵⁻⁴⁸ Essas formas de TB aparecem sob formas atípicas à radiologia, mostrando padrões incomuns à TB de reinfecção do adulto.

As radiografias de tórax de pacientes com a co-infecção TB e HIV/AIDS mostram mais usualmente padrões de infecção primária, incluindo adenopatia hilar e mediastinal, infiltrados pulmonares distribuídos em ambos campos pulmonares superiores e inferiores.⁴⁹ Na ausência de adenopatia, pode ser difícil distinguir a TB da pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PCP), sendo relativamente comum o encontro de infiltrados

intersticiais inespecíficos. Pitchenik e Rubinson, Lessnau e cols. encontraram infiltrados intersticiais em 12% dos casos, Barnes e cols. obtiveram taxa de 25%.⁵⁰⁻⁵²

A ocorrência de cavidades não é muito comum.⁵⁰ Lessnau e col. analisando 72 radiografias de tórax de pacientes com co-infecção TB e HIV/AIDS, encontraram cavidade em 16% dos casos.⁵¹ A radiografia do tórax pode ser normal; Greenberg e cols. obtiveram 14% desses casos em um seguimento de 133 pacientes. Long e cols., Pitchenik e Rubinson também registraram esse achado.^{43,50,53} Outros autores observaram infiltrados difusos em lobos inferiores, adenomegalias hilares e/ou mediastinais, TB miliar, formas de disseminação broncogênica, áreas com infiltrados alveolares e raramente cavidades.^{44,54,55}

As diferentes apresentações da TB no indivíduo infectado pelo HIV, trazem grandes implicações para a interpretação do TT. Muitos estudos mostraram que a prevalência de positividade do TT é consistentemente mais baixa do que aquela encontrada nos pacientes sem infecção pelo HIV.^{34,54} Esta resposta está relacionada à supressão do mecanismo de hipersensibilidade tardia, e é diretamente proporcional ao estágio imunológico da infecção pelo HIV em que o indivíduo se encontra. Chaisson & Slutkin observaram TT positivo em mais de 50% de indivíduos portadores do HIV, porém sem AIDS manifesta.⁴⁰ A baixa positividade desse teste parece estar diretamente relacionada com o comprometimento da função imune, e pode ocorrer com frequência em estágios mais avançados da infecção pelo HIV.^{40,56}

A baciloscopia ou exame direto de espécimes em busca de bacilos álcool ácido resistentes (BAAR), é um método bastante sensível, entretanto essa sensibilidade pode sofrer influência de vários fatores já citados anteriormente. Em estudo feito por Long e cols., obteve-se positividade no encontro de BAAR em 79%, considerada significativamente alta, e indicando tal exame ser de grande sensibilidade. Em outro estudo realizado por Yajko e cols., encontrou-se 92% de positividade de BAAR em amostras de escarro, 71% em amostras de escarro induzido e 71% em amostras de lavado bronco-alveolar (LBA), indicando também alto valor preditivo positivo.⁵⁷⁻⁵⁸

As taxas de positividade do *M. tuberculosis* recuperado em cultura de espécimes colhidos de indivíduos com TB pulmonar varia de 56% a 66%.^{57,58} Em um estudo de coorte realizado por Githui e cols., foi encontrado 84 % de positividade em cultura quando inicialmente o escarro era positivo para BAAR, e apenas 11% de *M. tuberculosis* isolado quando inicialmente o escarro era negativo.⁵⁹

A tuberculose considerada evento da AIDS

Assim que houve a descrição do critério das doenças definidoras de AIDS pelo C.D.C. em 1982 a TB de início não foi considerada como evento definidor de AIDS. Em 1985 nos EUA, havia evidências de que o HIV (à época denominado HTLV-III/LAV) era responsável pelo aumento da morbidade da TB.⁶⁰ O critério de 1982 foi revisado pelo C.D.C. em 1987, no qual a apresentação de TB extrapulmonar passa a ser doença definidora de AIDS.⁶¹ Em 1993 o C.D.C. expande a definição para caso de AIDS e inclui TB pulmonar como definidora de AIDS, em indivíduos infectados pelo HIV.⁶²

Para definição de **Caso de AIDS em adultos** o Brasil utiliza desde 1988 o **Critério C.D.C. Modificado** (considerando diagnóstico presuntivo de algumas doenças).

Foi utilizado o **Critério OPAS/CARACAS** adotado desde 1992, que passou a ser chamado **Critério Rio de Janeiro/Caracas** desde 1998. Ambos critérios não são excludentes, podendo um caso de AIDS ser definido pelo Critério Rio de Janeiro/Caracas ou pelo Critério C.D.C. modificado.

Com relação ao alto índice de prevalência de TB no Brasil, o Critério Rio de Janeiro/Caracas mostra-se mais adequado à nossa realidade, pois alguns casos de TB pulmonar com evolução típica não são considerados definidores de AIDS no indivíduo infectado pelo HIV, e outros são considerados como definidores de caso de AIDS. Esta definição foi estruturada exclusivamente para fins de vigilância epidemiológica.

OBJETIVOS

- Avaliar pacientes com co-infecção TB/HIV e descrever o comportamento desta associação no momento do diagnóstico da TB, utilizando radiografia de tórax, descrevendo padrões radiológicos mais frequentes, correlacionando-os com contagem de linfócitos CD4+ e reatividade ao TT.

Delineamento do estudo

O estudo foi realizado com pacientes adultos, infectados pelo HIV, matriculados no Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS(C.R.T.-DST/AIDS) em São Paulo no período de dezembro de 1995 a maio de 1996, e que foram notificados por qualquer forma clínica de TB ao Serviço de Vigilância Epidemiológica do C.R.T.-

DST/AIDS . O C.R.T. - DST/AIDS, 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. Durante o período do estudo, neste serviço, foram atendidas 3.169 pessoas infectadas pelo HIV ou com AIDS.

População do Estudo

Critérios de Inclusão:

- Homens e mulheres com infecção documentada pelo HIV, ou com AIDS manifesta matriculados no CR.T.-DST/AIDS.
- Idade superior a 18 anos.
- Ser notificado por qualquer forma clínica de TB pelo Serviço de Vigilância Epidemiológica do C.R.T. – DST/AIDS.
- Ter iniciado tratamento para TB no período do estudo.
- Nos casos de TB endotorácica, ter radiografia de tórax realizada no momento do diagnóstico.

Critérios de Exclusão:

- Pacientes renotificados por TB devido ao abandono do tratamento anterior dentro do período do estudo.
- 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, conhecida na literatura como Micobactérias não tuberculosas (MNT).

Procedimentos

Com a finalidade de avaliarmos o estágio clínico dos pacientes utilizamos a contagem de linfócitos CD4+, desde que realizados num período de \pm 30 dias da data do início do tratamento para TB. A determinação dessas células foi útil para “localizar” a TB como evento na história natural da infecção pelo HIV. A quantificação de linfócitos CD4+ foi realizada no Instituto Adolfo Lutz da Cidade de São Paulo por metodologia de citometria de fluxo.

A realização do TT (PPD - RT23) foi aplicado segundo técnica e material preconizados pela Organização Mundial de Saúde (0.1 ml via intradérmica, equivalente a 2 UT), considerando-se positivo enduração igual ou superior a cinco milímetros.¹³ A grande maioria dos pacientes deste estudo não possuía resultado de TT realizado próximo do diagnóstico de TB. Para estes pacientes fizemos contato com os médicos clínicos assistentes e houve uma solicitação para que seus pacientes o realizassem. A questão ética implicada para realização do TT, mesmo em pacientes com diagnóstico de TB já estabelecido, não trouxe a necessidade de aplicação de consentimento livre e esclarecido, pois entendemos como procedimento superponível ao da prática clínica rotineira. Para aqueles pacientes que possuíam TT prévio, foram considerados os testes realizados nos últimos seis meses. Consideramos período de até 30 dias após para aqueles que realizaram TT a partir do diagnóstico de TB.

Para todos os pacientes que obedeciam aos critérios de inclusão, e que apresentavam formas de TB endotorácica, com apresentação clínica pulmonar isolada ou associada à outra forma de TB e TB ganglionar intratorácica, solicitou-se radiografia de tórax no momento do diagnóstico da TB. Foram incluídas as radiografias realizadas 30 dias antes, ou até no máximo 30 dias depois da data do início do tratamento. As radiografias obtidas fora deste período foram tratadas como perda.

Para diminuir a subjetividade e aumentar a especificidade as radiografias de tórax foram analisadas da seguinte forma:

Foi elaborado um gabarito contemplando as possíveis alterações radiológicas em patologias intratorácicas. Os laudos das radiografias de tórax foram emitidos com base nesse gabarito, e realizados por dois radiologistas do C.R.T. - DST/AIDS sem que houvesse comunicação entre ambos.

Separadamente, os laudos radiológicos contidos nos gabaritos devidamente preenchidos, foram avaliados para verificar a concordância e discordância entre si. As alterações radiológicas encontradas nos laudos concordantes foram consideradas para análise; aquelas radiografias com laudos discordantes foram enviadas para um terceiro radiologista que emitiu laudos nos mesmos gabaritos elaborados para essa finalidade – os laudos deste terceiro radiologista foram então considerados.

Os exames de baciloscopia e cultura para micobactérias em escarro e em LBA, foram realizadas no laboratório de análises clínicas do C.R.T.-DST/AIDS. As culturas dos demais espécimes foram processadas no setor de micobactérias do Instituto Adolfo Lutz da Cidade de São Paulo.

Houve uma particularidade na realização da baciloscopia no laboratório do C.R.T.-DST/AIDS. Apesar da paucibacilaridade e das baixas taxas de identificação de BAAR obtidas no escarro de pacientes com infecção pelo HIV ou com AIDS, PALHARES e cols. recuperaram uma antiga técnica utilizando concentração do escarro com hipoclorito de sódio e a validaram em pacientes portadores do HIV ou com AIDS.⁶³ Essa técnica visa aumentar o valor relativo do recurso bacteriológico, tornando as amostras paucibacilares mais freqüentemente identificáveis. Nesse trabalho, os resultados obtidos em 548 amostras de escarro demonstraram 55% de sensibilidade para o método concentrado e 30% para o método direto, porém valores idênticos de especificidade para ambos os métodos. Dessa forma, neste estudo não será somente utilizada a identificação de BAAR pelo método convencional, e sim acrescida de vários níveis de achado de BAAR em amostras paucibacilares.

Nos exames de cultura de escarro e de LBA para micobactérias foi utilizado nesse período o Meio de Ogawa-Kudoh. A identificação do *M. tuberculosis* e teste de sensibilidade foi realizada no Instituto Adolfo Lutz utilizando meio de Lowenstein-Jensen. Para avaliação do crescimento em amostras de sangue foi utilizado o método semi-automatizado Bactec 460 TB®.

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 1992.⁶⁴ 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.

Instrumento de Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada utilizando um formulário elaborado especificamente para essa finalidade.

Foram coletados dados de identificação do paciente, categoria de transmissão do HIV, dados clínicos e laboratoriais sobre a TB, data do início do tratamento para TB, resultado do teste tuberculínico e contagem de linfócitos CD4+.

Variáveis do Estudo

Para atender os objetivos deste trabalho foram coletados dados clínicos, laboratoriais e radiológicos no momento do diagnóstico de TB no indivíduo infectado pelo HIV.

Variáveis das Características Demográficas e Epide-miológicas:

- sexo: masculino e feminino.
- idade (em anos).
- Se o indivíduo na época do diagnóstico de TB, foi considerado caso de AIDS: sim ou não.

Variáveis sobre a Tuberculose:

- Presença de Tratamento Anterior: sim ou não.
- Forma clínica de TB.
- Drogas utilizadas no tratamento da TB.

Variáveis Laboratoriais Correlacionadas:

- Realização de contagem de linfócitos CD4+ na época do diagnóstico: sim ou não.
- Quando presente, número de células CD4+/mm³.
- Realização de teste tuberculínico: sim ou não.
- Quando presente, valor do teste.

Variáveis Laboratoriais sobre a Identificação do Agente Etiológico:

- Origem do espécime: escarro, LBA, fragmento de gânglio, fragmento de pele, fragmento de pleura, líquido, sangue, líquido pleural, fragmento de fígado. (Foram criados três campos para cada paciente, devido a freqüente pesquisa em mais de um sítio).
- Resultado de baciloscopia : positiva, negativa ou não realizada.
- Identificação de *M. tuberculosis* : sim ou não.
- Identificação de MNT: *M. avium complex*, *M. kansasii*.

Variáveis sobre a Radiologia do Tórax:

- Forma clínica requer aplicação de radiografia do tórax: sim ou não.
- Recuperação da radiografia do tórax: sim ou não.
- Radiografia do tórax pósterio-anterior: sim ou não.
- Radiografia do tórax pósterio-anterior associada a perfil: sim ou não.
- Laudos concordantes: sim ou não.
- Radiografia de tórax **Normal**: sim ou não.
- Alterações radiológicas no parênquima pulmonar : infiltrado alveolar em campos pulmonares(CP) superiores(S), médios(M), inferiores(I); consolidação em CPS, CPM, CPI; broncograma aéreo em CPS, CPM, CPI; infiltrado reticular em CPS, CPM, CPI; infiltrado miliar em CPS, CPM, CPI; infiltrado retículo-nodular em CPS ,CPM, CPI; infiltrado interstício-alveolar em CPS, CPM, CPI; nódulo pulmonar não calcificado em CPS, CPM, CPI; pneumotórax; outras alterações. Para esse item foram criados três campos de codificação, pois ocorreu com certa frequência o achado simultâneo de mais de uma alteração.
- Cavidade: sim ou não.
- Alterações hilar: sim ou não.
- Derrame pleural: sim ou não.
- Espessamento pleural: sim ou não.
- Alterações cicatriciais: sim ou não.
- Calcificação: sim ou não.

Análise Estatística

Para avaliar as variáveis independentes, consideradas preditoras, consideramos o intervalo de células CD4+, intervalo de valor de positividade do teste tuberculínico, resultado da avaliação da radiografia de tórax.

Software utilizado

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.

RESULTADOS

Durante o período deste estudo, dezembro de 1995 a maio de 1996, foram arrolados 199 pacientes. Foram excluídos 12 casos que no decorrer do estudo apresentaram mudança de diagnóstico para MNT (11 casos de *M. avium complex* e 1 caso de *M. kansasii*) correspondendo a 6,03% do total de casos. Assim, restaram 187 casos considerados como co-infecção TB em indivíduo com infecção pelo HIV.

Destes 187 casos, 166 foram considerados aplicáveis para análise radiológica por mostrarem alguma apresentação clínica de TB endotorácica. 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.

A casuística final foi constituída de 150 casos, considerados de co-infecção TB (forma endotorácica) em indivíduos infectados pelo HIV no C.R.T. - 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.

Durante o período deste estudo (maio de 1995 a junho de 1996), os critérios para introdução de drogas antiretrovirais eram diferentes daqueles hoje utilizados. Por esta razão, nenhum paciente deste estudo fez uso de terapêutica antiretroviral incluindo associação com drogas classificadas como **inibidoras da protease**. Alguns pacientes faziam uso isolado ou em associação de drogas inibidoras de transcriptase reversa. Não foi objetivo deste estudo avaliar essa variável.

A tabela 1 mostra as principais características com relação a apresentação clínica da TB 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 1. Distribuição da Casuística Segundo Variáveis da Tuberculose.

Variáveis / Categorias	Número	%
• Ocorrência de tratamento		
progresso para TB.	28	18,7
• 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

Entre os 150 pacientes analisados, em 115 (76,6%) foi possível obter a determinação de células CD4+ no período estipulado (\pm 30 dias da data do início do tratamento para TB), e em 91 (60,6%) foi possível obter o resultado do TT.

Trinta e um pacientes (26,95%) apresentaram contagem de linfócitos CD4+ > 200 células/mm³. A contagem de linfócitos CD4+ foi igual ou inferior à 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 \geq 05 mm), 64 pacientes (70,3%) apresentaram teste tuberculínico < 5 mm de enduração (Tabela 2). Uma paciente apresentou caso de reação flictenular ao TT.

Tabela 2. 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 de TT (mm)		
0 \leq PPD \leq 4 (não reatores)	64	70,3
\geq 05 (reatores)	27	29,7
Total CD4+ n = 115 (100,0%)	Total TT n = 91 (100, 0%)	

A baciloscopia foi considerada positiva (incluindo amostras paucibacilares) e negativa nos espécimes pesquisados. Quando o espécime era de origem pulmonar foram analisados escarro e/ou LBA. Dessa forma, foi encontrado o BAAR em 124 casos (82,7%), sendo que 43 dessas eram amostras paucibacilares. Todos os espécimes coletados foram submetidos a cultura. Encontramos uma positividade de identificação de *M. tuberculosis* em 32 casos (21,3%) (Tabela 3). Em seis das 20 amostras com baciloscopia negativa foi identificado *M. tuberculosis* em cultura, e em 26 das 98 amostras com baciloscopia positiva foi identificado *M. tuberculosis* em cultura.

Tabela 3. 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

Na análise de radiografias do tórax dos indivíduos com a co-infecção TB/HIV, obtivemos 150 radiografias de tórax com 80 radiografias pósterio-anterior (PA) (53,3%) e 70 radiografias (46,7%) pósterio-anterior e perfil (PA + P). Os laudos foram concordantes somente em 58% das análises (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição da Casuística Segundo Realização de Radiografia Pósterio-anterior (PA)+Perfil (P) ou PA e Laudos Concordantes.

VARIÁVEIS / Categorias	Número	%
• Radiografia de Tórax PA	80	53,3
• Radiografia de Tórax PA + P	70	46,7

• Laudos Concordantes	87	58,0
• Laudos Discordantes	63	42,0
Total	150	100,0

A radiografia de tórax estava **normal** em 56 casos (37,3%), sendo o achado radiológico mais prevalente. 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. A apresentação clínica da TB nestes casos foi: TB pulmonar dois casos, TB pulmonar e ganglionar: dois casos e TB disseminada com clínica pulmonar: dois casos. Em quatro casos houve identificação de *M. tuberculosis* em amostra de escarro e em dois casos em hemocultura. Dentre os exames com alterações radiológicas, os infiltrados intersticiais foram mais freqüentes (Figura 1). Houve predominância de infiltrados reticulares em CPM, ocorrendo em 26 casos (19,7%), em CPI em 17 casos (12,9%), e em CPS em 13 casos (9,8%). Seguiu-se a esta alteração a presença de infiltrados retículo-nodulares, que somados em todos os campos pulmonares ocorreram em 18,1%. Além destas, pudemos observar outras alterações menos freqüentes na tabela 5 (Figuras 2 e 3).

A variável miscelânea, contém achados radiológicos menos comuns, porém que mereceram registro como: aumento de área cardíaca, derrame pericárdico, atelectasia e enfisema pulmonar.

Tabela 5. Distribuição da Casuística Segundo Variáveis encontradas na Radiografia de Tórax, com relação ao Parênquima Pulmonar.

VARIÁVEIS	Número	%*
·Radiografia de Tórax <u>NORMAL</u>	56	37,3
·Cavidade	20	13,3
·Infiltrado Reticular	56	42,4
CPS _____	13	
CPM _____	26	
CPI _____	17	
·Infiltrado Reticulo-nodular	24	18,1
CPS _____	7	
CPM _____	8	
CPI _____	9	
·Consolidação	16	12,1
CPS _____	9	
CPM _____	2	
CPI _____	5	
·Infiltrado Interstício-alveolar	12	9,0
CPS _____	2	
CPM _____	4	
CPI _____	6	
·Nódulo Pulmonar não Calcificado	7	5,5
CPS _____	2	
CPM _____	2	
CPI _____	3	
·Infiltrado Miliar (todos campos)	5	3,8
·Miscelânea	4	3,0
·Nódulo Pulmonar não Calcificado (múltiplos)	3	2,5
·Broncograma Aéreo	3	2,2
CPS _____	2	
CPM _____	1	
·Infiltrado Alveolar - CPI	1	0,7
·Pneumotórax	1	0,7

* porcentagem calculada em relação aos 150 casos; em um mesmo caso pode haver mais do que uma alteração radiológica.

Apenas 20 pacientes (13,3%) apresentaram cavidade (Figura 4); 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. Com relação ao resultado do TT realizado em nove desses pacientes, oito eram não reatores e um apresentou reação flictenular.

A distribuição dos pacientes com ou sem cavidade nas radiografias de tórax em relação a contagem de linfócitos CD4+ pode ser observada na tabela 6.

Tabela 6. Distribuição da Casuística Segundo Presença de Cavidade no RX de Tórax e Contagem de Linfócitos CD4+.

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

Na radiografia de tórax, foram também encontrados adenomegalia na região do hilo pulmonar em 11,3% dos casos e derrame pleural em 8,7%. Calcificação e alterações cicatriciais mostraram-se de baixa ocorrência, 2,0 e 3,3% dos casos respectivamente, podendo ser visualizadas na tabela 7.

Tabela 7. Distribuição da Casuística Segundo Variáveis Encontradas na Radiografia de Tórax, com Relação a Outras Alterações Intratorácicas.

VARIÁVEIS	Número	%*
• Adenomegalia hilar	17	11,3
• Derrame pleural	13	8,7
• Espessamento pleural	10	6,7
• Alterações cicatriciais	5	3,3
• Calcificação	3	2,0

* porcentagem calculada em relação aos 150 casos; em um mesmo caso pode haver mais do que uma alteração.

A partir dos resultados encontrados calculamos a sensibilidade e especificidade da radiografia de tórax em pacientes com TB endotorácica e infecção pelo HIV. Com relação a baciloscopia positiva, considerada nosso padrão ouro encontramos uma sensibilidade de 60,8%, e especificidade de 28,0% (Tabela 8). Em relação a identificação do *M. tuberculosis* em cultura encontramos uma sensibilidade de 83,33% e especificidade de 42,37% (Tabela 9). Retiramos dois do total de 32 casos com identificação de *M. tuberculosis* pois neles a identificação foi apenas em hemocultura não ocorrendo identificação em espécime de origem respiratória.

Tabela 8. Rendimento da Radiografia de Tórax(RX) com Relação a Baciloscopia (Bac.) Positiva.

	Bac. +	Bac. -	Sens.%	Especif.%
• RX alterado	76	18	60,8	28,0
• RX normal	49	7		
Total*	125	25		

Tabela 9. Rendimento da Radiografia de Tórax(RX) com Relação a Identificação de *M. tuberculosis* em cultura.

	Cult. +	Cult. -	Sens.%	Especif.%
• RX alterado	25	68	83,33	42,37
• RX normal	5	50		
Total*	30	118		
* 148				

Tabela 10. Rendimento da Radiografia de Tórax(RX) com Relação a Baciloscopia Positiva e/ou Identificação de *M. tuberculosis* em cultura.

	e/ou +	e/ou. -	Sens.%	Especif.%
• RX alterado	79	14	61,71	30,0
• RX normal	49	6		
Total*	128	20		

Na tabela 10 somamos os casos de TB em que o diagnóstico foi realizado por baciloscopia e/ou identificação de *M. tuberculosis* e encontramos uma sensibilidade de 61,53% e especificidade de 30,0%, também retiramos dois casos em semelhança à tabela 9.

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste estudo foram considerados 150 casos de TB endotorácica em indivíduos com infecção pelo HIV ou com diagnóstico de AIDS no C.R.T.- DST/AIDS, no período de dezembro de 1995 a maio de 1996.

Como já dito, para definição de caso de AIDS utilizamos o critério Rio de Janeiro/Caracas e o Critério CDC modificado. Dessa forma obtivemos 141(94%) casos de TB fazendo parte do diagnóstico de AIDS e 9 casos em indivíduos infectados pelo HIV, sem a doença manifesta. Caso nós tivéssemos utilizado o Critério C.D.C. para Definição de Caso de AIDS, não teríamos tido a oportunidade de ter esses registros separados de casos de TB em indivíduos com infecção pelo HIV que em nosso estudo mostraram dados bastante interessantes.⁶² Estes dados são difíceis de serem comparados com a literatura internacional, uma vez que nos EUA e na maioria dos países europeus utilizam-se outros critérios para definição de caso de AIDS, que diferem do Critério Rio de Janeiro/Caracas principalmente no que diz respeito à TB.

A utilização deste critério de definição permitiu identificar a TB em dois momentos distintos da infecção pelo HIV: no indivíduo infectado por HIV, que ainda apresenta seus mecanismos de resposta imune do tipo celular conservados, e em um estágio mais avançado da infecção pelo HIV, com tais mecanismos já deteriorados.

Na classificação de TB endotorácica encontramos formas de apresentação clínica das mais variadas, a mais freqüente encontrada por nós foi a forma pulmonar isolada (77,3%) dados em concordância com Dalcomo e Kritsky, CDC e WHO.^{41,42,62} Como os hospedeiros estavam com seus mecanismos de defesa imunológicos alterados, devido à presença do HIV, foi bastante freqüente a achado de TB disseminada (26,7%). Em nosso estudo consideramos para fins meramente ilustrativos TB disseminada, quando da ocorrência da TB em pelo menos três sítios simultâneos, ou *M. tuberculosis* identificado em hemocultura (4,0%).

A ocorrência de TB em outros órgãos além do pulmão é achado freqüente, e concordam com Chaisson e cols. e Bethlem e col.^{35,65}

O encontro 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 freqüência apresentam uma grande variedade de doenças e canceres oportunistas incluindo MNT, sendo comum, o mau prognóstico e progressão para o óbito se não houver alguma intervenção com terapêutica antiretroviral. Vale lembrar, que nossa casuística total, observamos a ocorrência de 12 casos de MNT correspondendo apenas a 6,03% dos casos.

Nem sempre a TB ocorre só em pacientes gravemente imunossuprimidos, o que é quase exclusividade em infecções por outras micobactérias. Em 14,7% dos nossos casos tinham linfócitos CD4+ entre 350 e 675 células/mm³, pressupondo o aparecimento de TB entre pacientes com imunidade celular pouco ou moderadamente comprometida. Uma paciente apresentou caso de reação flictenular ao TT, nesse caso, houve correlação com nível intermediário de imunossupressão CD4+ de 393 células/mm³ e, possível presença de mecanismos ativados de hipersensibilidade tipo IV com formação de cavidade observada à radiografia de tórax.

Habitualmente utiliza-se o TT como recurso para a realização do diagnóstico de TB no indivíduo infectado pelo HIV. A baixa prevalência de positividade ao TT é consideravelmente mais baixa do que comparado com pacientes não portadores do HIV. A reatividade ao PPD é proporcional ao estágio imunológico em que o indivíduo se encontra e, guarda uma íntima correlação com o dano produzido pelo HIV nos mecanismos de imunidade celular e hipersensibilidade tipo IV. A maioria dos doentes com a co-infecção TB/HIV têm TT não reator; 70,3% dos nossos casos pacientes não reagiram ao TT, que foi \geq 5 mm em apenas 29,7% dos casos.^{40,54,56}

Quanto a taxa de positividade da baciloscopia nos espécimes avaliados, encontramos BAAR positivo em 124 casos (82,7%) considerada bastante elevada e concordante com Long, e ligeiramente menores que as encontradas por Yajko com taxas de 92% em amostras de escarro e 71% em amostras de escarro induzido e de LBA.⁵⁷⁻⁵⁸ Convém ressaltar que em 43 casos (34,6%), houve a identificação de BAAR em amostras

paucibacilares. Esta alta taxa positividade de amostras paucibacilares, provavelmente deveu-se a alteração da técnica de identificação de BAAR que é utilizada no laboratório de análises clínicas do C.R.T. - DST/AIDS com o intuito de aumentar o valor relativo do recurso bacteriológico.⁶³

Por outro lado, o número de casos onde houve a identificação do *M. tuberculosis*, já não nos mostrou índices tão altos. Seu encontro ocorreu em 32 casos (21,3%). Destes, seis casos (18,5%), foram cultivados a partir de hemoculturas, o restante estava distribuído com relativa igualdade entre os outros espécimes avaliados. A partir deste dado da positividade em hemoculturas, revisamos mais detalhadamente o histórico desses pacientes, verificando que em todos os casos havia história clínica de tosse, febre e perda de peso, fazendo parte do diagnóstico de TB pulmonar com apresentação clínica disseminada. Em dois destes casos foram também identificados *M. tuberculosis* de espécimes pulmonares.

As taxas de identificação do *M. tuberculosis* estão em discordância com a maioria dos autores consultados, que sempre obtiveram maior prevalência desse achado. Yajko obteve 56% de positividade em espécimes respiratórios, Long encontrou 66% de positividade em vários espécimes estudados.⁵⁷⁻⁵⁸ Já um estudo conduzido por Githui e colaboradores em 1992, mostrou 84% de positividade em cultura quando o escarro era inicialmente positivo para BAAR, e apenas 11% de identificação quando o escarro era inicialmente negativo para BAAR.⁵⁹

Os seguintes fatores podem ter sido capazes de influenciar a baixa taxa de isolamento de *M. tuberculosis*, são eles: paucibacilaridade das amostras, concentração com hipoclorito de sódio utilizado na modificação da técnica de identificação de BAAR, dificuldade inerente à complexidade técnica de realização da cultura.

O emprego dos raios X a serviço do diagnóstico de doenças, atravessou o último século e, tornou-se de bastante utilidade na prática clínica. É um método barato, amplamente disponível e de resultado imediato para o clínico, que mesmo não tendo laudo radiológico imediatamente disponível, julga-se capacitado para interpretar as alterações radiológicas, fundamentado em conhecimentos acumulados da sua experiência.

Particularmente no caso da TB, os conhecimentos disponíveis para os clínicos são provenientes de observação de achados radiológicos em radiografias de tórax de indivíduos com TB endotorácica e sem infecção pelo HIV. Tal conhecimento mostra ser de pouca utilidade para avaliar radiografias de tórax de pacientes infectados pelo HIV e em que a hipótese clínica de TB foi aventada.

Obtivemos laudos concordantes em 87 pacientes (58%), e o restante foi submetido à avaliação pelo terceiro radiologista, que em vários casos produziu um terceiro laudo diferente dos dois primeiros. Quando isso ocorreu foi considerado para efeito de análise esse terceiro laudo pois levamos em conta o longo tempo de experiência prática e vivência acadêmica deste último avaliador. Por outro lado, 42% das radiografias de tórax apresentaram laudos discordantes, porém estes não foram discordantes na íntegra e portanto não modificaram de forma substancial o diagnóstico de TB.

Os achados radiológicos desta população do estudo mostraram-se admiráveis quando comparados com os achados radiológicos descritos em indivíduos sem infecção pelo HIV, onde o emprego sistemático da radiologia a serviço do diagnóstico havia se tornado base fundamental do diagnóstico da TB pulmonar.⁵ As apresentações radiológicas classicamente descritas como sugestivas de TB primária e de TB de reinfecção, perdem completamente sua magnitude e encontramos com grande freqüência achados atípicos nos indivíduos com infecção pelo HIV ou com diagnóstico de AIDS.¹¹

O quadro radiológico mais freqüente, e que nos chamou a atenção, foi a ocorrência de radiografia de tórax normal em 56 casos (37,3%) em pacientes com história clínica compatível com TB pulmonar e notificados por TB pelo Serviço de Vigilância Epidemiológica do C.R.T.-DST/AIDS. Em 48 casos houve a identificação laboratorial com baciloscopia positiva, em cinco casos houve identificação do *M. tuberculosis* de amostras de escarro ou de LBA, em três casos contamos com o diagnóstico clínico de TB. Pitchenik e colaboradores observaram exame radiológico normal em 12% de 17 casos, Greenberg e colaboradores, encontraram 14% de radiografias normais em 133 pacientes com a co-infecção TB e HIV.^{50,53}

Considerando a população de brasileiros como possuidora de alto índice de infecção pelo *M. tuberculosis*, esperaríamos encontrar muitos casos com padrões radiológicos típicos de TB de reativação conforme descrito por Fraser e col.¹¹ No entanto, o nosso estudo composto de pacientes com a co-infecção TB/HIV, demonstrou a predominância de padrões radiológicos altamente atípicos para TB de reativação. Com muita freqüência encontramos radiografias de tórax com padrões encontrados na TB primária. A patogênese desses casos é incerta, e pode ter ocorrido realmente quadros de TB primária, porém é presumível que a maioria dos casos seja de TB de reativação.

As alterações radiológicas mais freqüente foram os infiltrados reticulares em CPM (19,7%), em CPI (12,9%) e em CPS (9,9%). Esses dados são concordantes com os achados por Pitchenik e Rubinson, Chaisson e cols., Barnes e cols., Lessnau e cols.^{35,50-52} Na ausência de adenomegalia hilar, pode ser muito difícil distinguir tais quadros daqueles encontradas em outras doenças pulmonares comuns no paciente infectado pelo HIV, principalmente a PCP.

Na prática notamos que devem ser levados em consideração outros aspectos clínicos além dos achados radiológicos, o que muitas vezes nos ajudou a estabelecer o diagnóstico com maior rapidez. Dados encontrados na história clínica como: tempo mais abreviado de evolução da doença, maior toxemia, febre mais elevada; e laboratoriais como hipoxemia em sangue arterial, aumento de desidrogenase láctica sérica tem correlação mais íntima com PCP. Vários autores descrevem esse mimetismo e uma possível confusão diagnóstica.^{52,66}

Adenomegalia hilar em pacientes adultos com TB e HIV ocorreu em 11,3 % de nossos casos. Ela tem sido encontrada com freqüência variando de 20% a 41,6%.^{35,51} Em nosso estudo a adenomegalia hilar vista na radiografia de tórax ocorreu em 17 pacientes, 16 com diagnóstico de AIDS, e um indivíduo infectado pelo HIV. Correlacionando esta variável com o número de linfócitos CD4+ não observamos associação estatisticamente significativa quando esse evento ocorreu em pacientes com quantidade de linfócitos CD4+ < 50 céls/mm³, 50 < CD4+ < 200 céls/mm³ e CD4+ ≥ 200 céls/mm³ (p = 0,9391).

Em nosso trabalho, derrame pleural ocorreu em 8,7% dos casos, concordante com Long que o encontrou na freqüência de 10%, e Pitchenik e Rubinson que obtiveram esta alteração em 12% dos casos.^{43,50}

A ocorrência de áreas de consolidação foi de 6,8% em CPS, outros achados radiológicos menos freqüentes não puderam ser comparados com dados disponíveis da literatura, pois os outros autores agruparam tais alterações sem divisão específica como realizamos em nosso trabalho na tabela 5.

A alteração radiológica de uma certa forma mais surpreendente, foi a presença de cavidade. Em nosso estudo encontramos cavidades em 20 casos (13,3%). Nossos dados concordam com os encontrados por Lessnau e colaboradores, que em 72 em indivíduos infectados pelo HIV e com TB, relatam a incidência de cavidade em 16% dos casos.⁵¹ Os dados encontrados por outros autores que estudaram pequenos grupos de até 20 casos, são bastante controversos. Theuer e colaboradores encontraram cavidade em 31% dos casos, Chaisson e colaboradores em 25% dos casos. Pitchnek e Rubinson em 27 casos, não observaram presença de cavidade nessa categoria de pacientes.^{45,35,50}

Apesar das disparidades no achado de cavidade, entre os autores consultados todos concordam: a freqüência de aparecimento é muito menor quando comparada com indivíduo sem infecção pelo HIV, que em alguns estudos comparativos chega a ser de até 87%.⁵⁷

A identificação de cavidades nas radiografias de tórax de pacientes com TB e HIV foi difícil, pois na grande maioria dos casos estas eram pequenas (média de 1 cm de diâmetro) e difíceis de serem identificadas e diferenciadas de bronquiectasias. Também o clínico encontra grande dificuldade de identificar tais cavidades na prática diária. Em nosso trabalho, dos 20 casos onde foram visibilizadas cavidades, em 19 os laudos mostraram-se discordantes. Sua distribuição ocorreu com maior freqüência em campos pulmonares superiores, muitas vezes foram múltiplas e pequenas, seguidas pela presença múltipla em campos pulmonares médios e inferiores com diâmetros um pouco maiores.

Conseguimos a mensuração de linfócitos CD4+ em 14 dos pacientes com cavidade. Destes, seis apresentavam linfócitos CD4+ ≤ 50 células/mm³, e oito casos com CD4+ > de 50 células/mm³. A variação dos linfócitos CD4+ foi mínimo de três e máximo de 393 céls/mm³, a média de 118 céls/mm³ (d.p.=137,71) e a mediana de 70 céls/mm³. Correlacionando a presença de cavidade com contagem de células CD4+ não observamos associação estatisticamente significativa quando o evento ocorreu em pacientes com CD4+ < 50 céls/mm³, 50 < CD4+ < 200 céls/mm³ e CD4+ ≥ 200 céls/mm³ (p= 0,9884). Em um desses casos, com contagem de CD4+ de 393 céls/mm³, houve uma reação flictenular ao TT. Tal fato provavelmente aponta para uma correlação positiva entre hipersensibilidade tardia cutânea e ativação de clone celular com tendência a predominar resposta imune tipo Th-2.³³

Estes dados nos surpreenderam pois esperar-se-ia que os indivíduos com distúrbios da imunidade celular acentuada, caracterizada por contagem de linfócitos CD4+ < 50 células/mm³, estariam com mecanismos de hipersensibilidade tardia tipo IV e padrão de resposta imune tipo Th-2 prejudicados, baixa celularidade de monócitos/macrófagos e com pouca habilidade em produzir lesão cavitária.

Cinco, dentre os 20 pacientes com escavações, já haviam feito tratamento de TB anterior. Este fato pode estar funcionando como elemento de confusão para o diagnóstico atual, já que Fraser e col., não recomendam o estudo das paredes e interior da cavidade para estabelecimento de lesão recente ou não.¹¹

Entre estes 20 casos, 18 tinham baciloscopia positiva para BAAR positiva e em sete deles conseguimos identificar o *M. tuberculosis* em cultura. Devido à outras etiologias que também promovem formação de cavidade e que podem ser visibilizadas em radiografias de tórax em indivíduo infectado pelo HIV, tomamos o cuidado de averiguar se houve óbito precoce em algum desses indivíduos e observamos a data mínima para o óbito ocorrendo em 91 dias e a média em 133 dias após o início do tratamento para TB. Esta informação torna as outras etiologias com formação de cavidade bem pouco prováveis, pois os indivíduos sem tratamento específicos para outras doenças provavelmente morreriam antes desse período apresentado.

Analisando a tabela 8, onde comparamos as alterações presentes na radiografia de tórax com o encontro de BAAR, registramos uma sensibilidade de 60,8% e especificidade de 28,0%, ambas bastante baixas e pouco significativas. Analisando o rendimento da radiografia de tórax alterada com relação ao encontro de *M. tuberculosis* em cultura, encontramos 83,33% de sensibilidade e 42,37% de especificidade, dados também bastante baixos quando se pretende apontar a radiografia de tórax isolada como exame padrão para o diagnóstico de tuberculose em indivíduos com infecção pelo HIV.

Na prática usualmente temos a disponibilidade quase que imediata da radiografia de tórax de um paciente com possível diagnóstico de TB, no entanto os recursos laboratoriais como baciloscopia e cultura de micobactérias não estão disponíveis com essa mesma prontidão. Na grande maioria dos casos o paciente já apresenta diagnóstico de AIDS com padrões atípicos na radiografia de tórax, o que torna a interpretação deste exame isolado de baixa especificidade.

CONCLUSÕES

Avaliamos 150 pacientes infectados pelo HIV e com TB endotorácica, e constatamos:

- A tuberculose pulmonar isolada foi a forma mais comum da doença, ocorrendo em 116 pacientes (77,3%).
- A tuberculose ocorreu muito mais freqüentemente em indivíduos com manifestação clínica da doença AIDS, ou seja em 94% dos pacientes.
- A radiografia de tórax isoladamente não foi útil para o diagnóstico da TB em 56 pacientes (37,3%) pois mostrou-se normal.
- A Sensibilidade e especificidade da radiografia de tórax como método diagnóstico de TB em indivíduo infectado pelo HIV são baixas.
- A alteração radiológica mais comum foi o infiltrado reticular que ocorreu em 42,5 %, seguida de infiltrado retículo-nodular em 18,1% dos casos.
- A tuberculose ocorreu mais freqüentemente em pacientes com imunodepressão severa (40,9 % dos pacientes têm contagem de linfócitos CD4+ \leq 50 células/mm³) do que entre aqueles que mantinham resposta imune preservada (26,8 % dos pacientes com contagem de células CD4+ \geq 200 células/mm³) no momento do diagnóstico.
- O teste tuberculínico não é um bom método diagnóstico para tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV (70,3 % dos pacientes não são reatores ao teste tuberculínico).
- A baciloscopia é um bom método diagnóstico para a tuberculose endotorácica em indivíduo infectado pelo HIV (82,7% dos pacientes apresentaram baciloscopia positiva).
- A contagem de linfócitos CD4+ não foi preditor para alterações na radiografia de tórax como: cavidade, hilo e radiografia de tórax normal.

Análogo à descoberta de uma “nova” entidade nosológica, a AIDS, redescobrimos uma doença que nos parecia ser bastante íntima e quase que em sua totalidade conhecida, descobrimos uma nova face desta antiga doença, a tuberculose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. 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.
2. 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.
3. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. GT-SINAN [A Situação da Tuberculose no Brasil], Brasília, 2003.
4. SAMPSON, H.L. Diagnosis by X-Rays. In: BROWN, L. , ed. **The Story of Clinical Pulmonary Tuberculosis**. Baltimore, Williams & Wilkins Company, 1941. p. 212-232.
5. De PAULA, A. **Tuberculose Pulmonar**. Rio de Janeiro, José Olympio, 1937. p.56-8.
6. LIMA FILHO, M.T. Patogenia da Tuberculose. **J. Pneumol.**, v.19, n.1, p. 11-8, 1993.
7. TARANTINO, A. B. **Doenças Pulmonares**. 2. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1982. Cap.22, p. 400-22: Tuberculose.
8. DANNENBERG, A. M. Delayed-Type Hypersensitivity and Cell Mediated Immunity in the Pathogenesis of Tuberculosis. **Immunol.Today**, v.12, n.7, p. 228-33, 1991.
9. ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. **Imunologia**. 4^a ed. São PAULO, Manole, 1997. Cap.2, p. 2.1-6, Cap.25, p. 25.7-12.

10. ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A.H.; POBER, J.S. **Imunologia Celular e Molecular**. 2. ed. Rio de Janeiro, Revinter, 1998. Cap.16, p. 345-8: Imunidade Contra Micróbios.
11. FRASER, R.G.; PARÉ, J.A.P.; PARÉ, P.D. et al. **Diagnosis of Diseases of the Chest**. 3. ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1989. Cap. 6, p. 883-929: Infectious Disease of the Lungs.
12. WOODRING, J.H.; MAC VANDIVIERE, H; FRIED A.M.; DILLON, M.L.; WILLIAMS, T.D.; MELVIN, I.G. Update: The Radiographic Features of Pulmonary Tuberculosis. **AJR**, v.146, p.497-506, 1986.
13. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE/DNPS/CNCT. **Manual de Normas para o Controle da Tuberculose**. 3. ed. Revisada, Rio de Janeiro, CNCT/NUTES, 1988.
14. MACEDO, L.G.; AFIUNE, J.B.; FIUZA DE MELLO, F.A. Características Clínicas, Radiológicas e Bacteriológicas de Pacientes Portadores de Tuberculose Pulmonar. **J. Pneumol.**, v.18(supl.2), p. 118, 1992.
15. AFIUNE, J.B. & IDE NETO, J. Diagnóstico da Tuberculose Pulmonar Escarro Negativo. **J. Pneumol.**, v.19, n.1, p. 37-41, 1993.
16. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde. Divisão de Pneumologia Sanitária. **Controle da Tuberculose**. 2. ed., Rio de Janeiro, CNCT/NUTES, 1989.
17. LEVY, H.; FELDMAN, C.; SACHO, H.; VAN DER MEULLEN, H.; KALLEN-BACH, J.; KOORNHOF, H. A Reevaluation of Sputum Microscopy and Culture in the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis. **Chest**. v.95, p. 1.193-7, 1989.
18. 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.
19. 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.
20. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Coordenação Nacional de DST/AIDS. [Relatório] . Brasília, 2002.
21. BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE - Secretaria de Políticas de Saúde / Coordenação de DST e AIDS. **Boletim Epidemiológico/AIDS**. n.3, Brasília, 1999.
22. SÃO PAULO - SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE - CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. - Divisão de Tuberculose. [Relatório]. São Paulo, 1997.
23. EASTERBROOK, P. Tuberculosis in HIV Infection. **HIV & Current Trends**. v.4, n.1, p. 07-9, 1998.
24. CENTER FOR DISEASE CONTROL. Tuberculosis and Acquired Immunodeficiency Syndrome - Florida. Atlanta, **M. M.W.R.**, v.35, n.37, p. 587-90, 1986a.
25. 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.
26. CENTER FOR DISEASE CONTROL. Tuberculosis, Final Data - United States, 1986. Atlanta, **M.M.W.R.**, v.36, n.50&51, p. 817-20, 1988.
27. SHIMAO, T. Disaster Awaits Asia as TB & AIDS are neglected. **TB & HIV**. v.5, p.2, 1995.
28. ROMAGNANI, S.; MAGGI, E.; DEL PRETE, G.; Na alternative View of the Th1/Th2 Switch Hypothesis in HIV Infection. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, v. 10, p. iii-ix, 1994.
29. DUARTE, A.J.S.; HONG, M.A.; CAMARGO, L.S.; NUNES, D.F.; CARVALHO, A.; SATO, M.N.; BENARD, G.; BRÍGIDO, L.F.M.; CASSEB, J. Cytokine Profile and Natural Killer Activity among Brazilian HIV-1-Infected Subjects. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 93, p. 403-4, 1998.
30. CLERICI, M. & SHEARER, G.M. The Th1-Th2 Hypothesis of HIV Infection: New Insights. **Immunol. Today**, v.14, p.107-11, 1993.
31. GRAZIOSI, C.; PANTALEO, G.; GANTT, K.R.; FORTIN, J.P.; DEMAREST, J.F.; COHEN, O.J.; SÉKALY, R.P.; FAUCI, A.S. Lack of Evidence for the Dichotomy of Th1 and Th2 Predominance in HIV-Infected Individuals. **Science**, v.265, p. 248-52, 1994.
32. BONECINI-ALMEIDA, M.G.; LAPA e SILVA, J.R.; KRITSKY, A.L.; NEVES Jr, I.; MORGADO, M.G.; NATAHN, C.; HO, J.L. Immune Response During HIV and Tuberculosis Co-infection. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.93, p. 399-402, 1998.
33. ORTONA, L.; CAUDA, R. Immunity and Pathogenesis of Tuberculosis. **Rays**. v.23, n.1, p. 55-63, 1998.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. ONG, E.; MANDAL, B.K. Tuberculosis in Patients Infected with the Human Immunodeficiency Virus. **Quarterly Journal of Medicine**, v.291, p. 613-7, 1991.
38. 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.
39. NUNN, P.; GITHUL, W.; GATHUA, S. Tuberculosis and HIV Infection in Kenya. **Ann. Inter. Med.**, v.114, n.3, p. 252-3, 1991.
40. CHAISSON, R.E. & SLUTKIN, G. Aids Commentary. **J. Infect. Dis.**, v.159, n.1, p. 96-100, 1989.
41. DALCOMO, M. P. & KRITSKI, A.L. Tuberculose e Co- Infecção pelo HIV. **J.Pneumol.**, v.19, n.2, p. 63-72, 1993.
42. WORLD HEALTH ORGANIZATION. TB/HIV - **A Clinical Manual**. WHO/TB/96.200. Italy, Ferrero, 1996. p. 19-32.
43. 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.
44. 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.

45. 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.
46. 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.
47. 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].
48. 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.
49. NAIDICH, D.P.; STUART, M.G.; GOODMAN, P.C.; RYBAK, B.J.; KRAMER, E.L. Pulmonary Manifestations of AIDS. In: FEDERLE, M.P.; MEGIBOW, A.L.; NAIDICH, D.P. **Radiology of AIDS**. New York, Raven, 1988. p. 53-57.
50. 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.
51. LESSNAU, K.D.; GORLA, M.; TALAVERA, W. Radiographic Findings in HIV-Positive Patients With Sensitive and Resistant Tuberculosis. **Chest**, v.106, n.3, p. 687-9, 1994.
52. BARNES, P.F.; STEELE, M.A.; YOUNG, S.M.; VACHON, L.A. Tuberculosis in patients With Human Immunodeficiency Virus Infection. How Often does it Mimic *Pneumocystis carinii* Pneumonia? **Chest**, v.102, p. 428-32, 1992.
53. GREENBERG, S.D.; FRAGER, D.; SUSTER, B.; WALKER, S.; STAVROPOULOS, C.; ROTHPEARL, A. Active Pulmonary Tuberculosis in Patients with AIDS: Spectrum of Radiographic Findings. **Radiology**, v.193, n.1, p. 115-9, 1994.
54. GRAHAM, N.M.H.; CHAISSON, M.D. Tuberculosis and HIV Infection: Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Aspects. **Ann. Allergy**, v.71, n.5, p. 421-8, 1993.
55. KRITSKI, A.L.; WERNECK-BARROSO, E.; VIEIRA, M.A.; CARVALHO, A.C.C.; CARVALHO, C.E.; BRAVO-DE-SOUZA, R.; ANDRADE, G.N.; GALVÃO-CASTRO, B.; CASTILHO, E.; HEARST, N. HIV Infection in 567 Active Pulmonary Tuberculosis Patients in Brazil. **J. Acqui. Immune. Defic. Syndr.**, v.6, n.9, p. 1008-12, 1993.
56. SELWYN, P.A. SCKELL, B.M.; ALCABES, P.; FRIEDLAND, G.H.; KLEIN, R.S.; SCHOENBAUM, E.E. High Risk of Active Tuberculosis in HIV-Infected Drug Users with Cutaneous Anergy. **JAMA**, v.268, n.4, p. 504-9, 1992.
57. LONG, R.; SCALCINI, M.; MANFREDA, J.; JEAN-BAPTISTE, M.; HERSHFELD, E. The Impact of HIV on the Usefulness of Sputum Smears for Diagnosis of Tuberculosis. **Am. J. Public. Health**, v.81, p. 1326-8, 1991b.
58. YAJKO, D.M.; NASSOS, P.; SANDERS, C.A.; MADEJ, J.J.; HADLEY, W.K. High Predictive Value of Acid-Fast Smear for *Mycobacterium tuberculosis* Despite the High Prevalence of *Mycobacterium avium complex* in Respiratory Specimens. **Clin. Infect. Dis.**, v.19, p. 334-6, 1994.
59. GITHUI, W.; NUNN, P.; JUMA, E.; KARIMI, F.; BRINDLE, R.; KAMUNYI, R.; GATUUA, S.; GICHEHA, C.; MORRIS, J.; OMWEGA, M. Cohort Study of HIV Positive and HIV-negative Tuberculosis, Nairobi, Kenya: Comparison of Bacteriological Results. **Tubercle Lung Dis.**, v.73, p. 203-9, 1992.
60. CENTER FOR DISEASE CONTROL. Tuberculosis - United States, 1985 - and the Possible Impact of Human T-Lymphotropic Virus Type III / Lymphadenopathy-Associated Virus Infection. Atlanta, **M.M.W.R.**, v.35, n.5, p. 74-5, 1986b.
61. CENTER FOR DISEASE CONTROL. Revision of the C.D.C. Surveillance Case Definition for Acquired Immunodeficiency Syndrome. Atlanta, **M.M.W.R.**, v.36, n.1S, p. 1-15, 1987b.
62. 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.
63. PALHARES, M.C.; PLACCO, A.L.; PORFÍRIO, F.M.; BAPTISTA, W. GONSALEZ, S.; TELLES, M.A.S.; PALACI, M. Baciloscopia após Concentração com Hipoclorito de Sódio: Um Método Específico e Preditivo para o Diagnóstico de Tuberculose Pulmonar em Pacientes Portadores de HIV/AIDS. **J. Bras. Pat.**, v.32, n.3, p. 98-102, 1996.
64. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. **Revisão da Definição Nacional de Caso de AIDS em Adultos**. Brasília, 1992.
65. BETHLEM, N.; SOUZA, G.R.M.; BETHLEM, E.P.; SILVA, W.A.E. SIDA/AIDS e Tuberculose no Brasil. **Arq. Bras. Med.**, v.64, n.1, p. 28-32, 1990.
66. SADER, H.S.; OTA, L.H.; GIANNOTTI FILHO, O.; MACHADO, A.M.O.; ACCETTURI, A.; CASTELO FILHO, A. Padrão Radiológico das Afecções Pulmonares em Pacientes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS). **J. Pneumol.**, v.18, n.2, p. 53-8, 1992.

Agradecimentos:

Agradeço a todos co-autores deste trabalho pela amizade e dedicação sinceras. Agradecimento especial a Profa. Dra. Regina Célia M. Succi, orientadora do meu mestrado, por sua incansável presença nas orientações e por sua inata vocação em ser mãe.