

**Eduardo Ronner Lagonegro**

**CO-INFECÇÃO TUBERCULOSE HIV/AIDS. ANÁLISE DO MOMENTO DO  
DIAGNÓSTICO e PROGNÓSTICO.**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação  
dos Institutos de Pesquisa da Secretaria de Estado da  
Saúde, para a obtenção do título de Mestre em Ciências.  
Área de Concentração: Infectologia em Saúde Pública

**Orientador : Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Regina Célia M. Succi**

São Paulo  
2000

## FICHA CATALOGRÁFICA

LAGONEGRO, EDUARDO RONNER

Co-infecção tuberculose HIV/AIDS. Análise do momento do diagnóstico e prognóstico. Eduardo Ronner Lagonegro, Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo, 2000.

93 páginas, 16 tabelas, 8 gráficos e 5 figuras.

Dissertação (Mestrado) – Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.  
Coordenação dos Institutos de Pesquisa - Curso de Pós-Graduação – Área de Concentração: Infectologia em Saúde Pública.

Descritores : Tuberculose / AIDS / Co-Infecção / Adulto / Diagnóstico / Prognóstico / Análise de Sobrevida / Estudo de Incidência.

Dedico este trabalho  
Aos meus pais, Hermínio (*in memoriam*) e Magdalena.  
Às minhas tias Mellita, Ida e Nair.  
À Maria Vieira Sandes.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço pela vida ter brindado-me com a oportunidade de estar com todas essas pessoas que me auxiliaram ao longo da execução deste trabalho, e que sempre ofereceram o melhor de si.

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Regina Célia de Menezes Succì** – Departamento de Pediatria / Universidade Federal de São Paulo

**Prof. Dr. José Carlos Longo** – Instituto de Infectologia Emílio Ribas

**Prof. Dr. Mário Dolnikoff** – Instituto de Infectologia Emílio Ribas

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Leda Fátima Jamal** – C.R.T. DST/AIDS

**Dr<sup>a</sup>. Gerusa Maria Figueiredo** – Instituto de Saúde / Secretaria Estadual de Saúde

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre** – Departamento de Epidemiologia / Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo

**Prof. Dr. Reynaldo Tavares Rodrigues** – Departamento de Diagnóstico por Imagem / Universidade Federal de São Paulo

**Dr<sup>a</sup>. Sandra H. C. Correia** – Serviço de Radiologia / C.R.T. DST/AIDS

**Dr. José Ary R. Correia** – Serviço de Radiologia / C.R.T. DST/AIDS

Equipe do Ambulatório do C.R.T. – DST/AIDS

**Maria Cecília Palhares** – Laboratório Análises Clínicas C.R.T. DST/AIDS

**Dr<sup>a</sup>. Yone Aquemi Guibu** – C.R.T. DST/AIDS

**Mônica Ferreira** – Instituto de Infectologia Emílio Ribas

Funcionários das bibliotecas do Instituto de Infectologia Emílio Ribas e do Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS.

Já em fase final:

**Prof. Dr. Osvaldo A. Sant'Anna** – Laboratório de Imunogenética / Instituto Butantan

**Prof. Dr. Jorge R. Casseb** – Laboratório de Imunogenética e Transplante Experimental / Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

A todos meus outros amigos, família que escolhi.

## ÍNDICE

Resumo

Summary

### **1. Introdução**

**páginas :**

- 1.1 Considerações sobre HIV/AIDS 1
- 1.2 Algumas Informações sobre a Tuberculose 4
- 1.3 A Tuberculose no Indivíduo Imunocompetente 6
  - 1.3a Primoinfecção Tuberculosa 7
  - 1.3b Tuberculose Pós-primária 9
  - 1.3c Imunopatogenia 10
  - 1.3d Métodos Diagnósticos 11
- 1.4 A Tuberculose no Indivíduo Infectado pelo HIV 14
  - 1.4a Epidemiologia 14
  - 1.4b Imunopatogenia 16
  - 1.4c Apresentação clínica, radiológica e laboratorial 18
  - 1.4d A tuberculose considerada evento da AIDS 21

### **2. Objetivos**

- 2.1 Objetivo Principal 23
- 2.2 Objetivos Secundários 24

### **3. Material e Métodos**

- 3.1 Delineamento do Estudo 24

|  |           |
|--|-----------|
| • 3.2 População do Estudo  | 26        |
| • 3.3 Procedimentos  | 26        |
| • 3.4 Instrumento de Coleta de Dados   | 30        |
| • 3.5 Variáveis do Estudo  | 30        |
| • 3.6 Análise Estatística  | 33        |
| • 3.7 <i>Softwares</i> Utilizados  | 35        |
| <b>4. Resultados</b>   | <b>36</b> |
| <b>5. Discussão dos Resultados</b>   | <b>58</b> |
| <b>6. Conclusões</b>   | <b>71</b> |
| <b>7. Referências Bibliográficas</b>   | <b>73</b> |
| <b>8. Anexos</b>   | <b>84</b> |
| • 8.1 Anexo - 1: Caso confirmado de AIDS.  |           |
| • 8.2 Anexo - 2: Critério CDC modificado.  |           |
| • 8.3 Anexo - 3: Critério Rio de Janeiro/Caracas   |           |
| • 8.4 Anexo - 4: Gabarito para padronização dos laudos das radiografias de tórax.  |           |
| • 8.5 Anexo - 5: Gabarito utilizado para leitura de BAAR.  |           |
| • 8.6 Anexo - 6: Instrumento de coleta de dados.   |           |
| • 8.7 Anexo - 7: Distribuição da casuística segundo presença de cavidade na radiografia de tórax relacionando com CD4+, TT, identificação de <i>M. tuberculosis</i> e TB prévia. |           |

## Resumo

A tuberculose (TB) é uma das doenças mais antigas de que temos registro na história da humanidade, e principalmente ao longo dos últimos 100 anos temos acumulado conhecimento a seu respeito.

A AIDS é uma síndrome que promove comprometimento da imunidade celular do hospedeiro, podendo propiciar o surgimento da 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, e seu prognóstico. Para tanto, foram criadas seis coortes mensais consecutivas de pacientes co-infectados 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. Os critérios de inclusão foram: ser paciente do CRT-DST/AIDS, ter idade maior que 18 anos e possuir teste anti-HIV positivo ou diagnóstico de AIDS, ter sido notificado pelo serviço de vigilância epidemiológica por qualquer forma de TB e ter iniciado tratamento naquele mês da formação da respectiva coorte; nos casos de TB endotorácica (TB-E) ter radiografia de tórax no momento do diagnóstico. 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 TB-E e infectados pelo HIV ou com AIDS. Destes pacientes, 121(80,7%) eram homens e 29(19,3%) mulheres; 44(29,3%) com prática de homossexualismo masculino, 29(19,3%) usuários de drogas injetáveis, 28(18,7%) heterossexuais não monogâmicos e 15(10%) parceiros(as) de indivíduos com AIDS. 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/mm<sup>3</sup>. Cinquenta e sete pacientes (60,7%) apresentaram TT não reator (0,0 mm de endureção). O *M. tuberculosis* foi isolado em 32 pacientes (21,3%). 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%).

A análise de sobrevida foi feita através da observação de óbito no período máximo de um ano após ter iniciado tratamento para TB e para isso nos valem do estimador produto limite de Kaplan-Meier e do teste do log-rank na comparação das curvas. A probabilidade de sobrevida foi significativamente maior entre os pacientes sem diagnóstico inicial de AIDS ( $p=0,0150$ ), e a média de CCD4 foi significativamente menor entre os pacientes que evoluíram para óbito.



## Summary

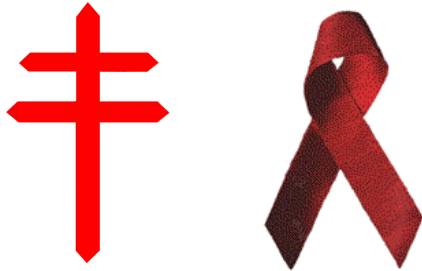
Tuberculosis (TB) is one of the oldest illnesses registered in the history of mankind, and we have acquired a great knowledge about it mainly from the last one hundred years.

AIDS is a syndrome which causes a breakdown of the host's immune system, and it makes the individual susceptible to the development of 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, and its prognostic. In this respect, six consecutive monthly cohort studies were developed in co-infected 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 inclusion criteria used were: to be a CRT-STD/AIDS patient, to be over eighteen years of age, to have an HIV- positive test or AIDS diagnosis, to have been reported by the Epidemiologic Surveillance Service having any type of TB, to have started treatment in the month of the respective cohort study, and in the cases of endothoracic TB (E-TB) to have a thoracic radiography (T-RX). The thoracic radiographies were analysed by two different radiologists without any communication between them; a third radiologist was called when different findings were presented. Epidemiologic, radiographic and laboratorial data of 150 patients having E-TB and HIV-infection or AIDS were described. The patients were: 121 (80.7%) men, 29 (19.3%) women; 44 (29.3%) male homosexuals, 29 (19.3%) drug injected users, 28 (18.7%) heterosexuals not monogamic and 15 (10%) AIDS's partners. 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/mm<sup>3</sup>, the TT was zero millimetres in 57 (60.7%). *M. tuberculosis* was isolated in 32 (21.3%) of the patients. 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%).

In order to evaluate the survival rate, the esteemed product of Kaplan-Meier and the log-rank test in the comparison of the curves were used to observe the evolution to death in the maximum period of one year after having started TB treatment. The probability of survival rate was significantly greater in the patients without an initial diagnosis of AIDS ( $p=0,0150$ ), and the average of CCD4 was significantly lower in those patients who evolved to death in this period.



*“...Mais tarde, o baile seria bem mais alegre. Numerosos pacientes dos diversos sanatórios, bem como enfermos não internados, que moravam nos hotéis e no próprio Cassino, entrariam na dança, em número muito maior do que agora. Não eram raros os casos graves que nesse salão haviam passado, em plena festa, para a eternidade, emborcando a taça da alegria de viver e sofrendo a hemorragia final **in dulci júbilo.**”*

(In: A Montanha Mágica – Thomas Mann)  
1924

## 1. 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.

### 1.1 Considerações sobre HIV/AIDS

No início dos anos 80, houve um aumento de casos notificados de pneumocistose pulmonar e de sarcoma de Kaposi em homossexuais masculinos jovens nos Estados Unidos da América (EUA) sem que uma forte causa aparente justificasse tal ocorrência. Essas manifestações sugeriam que alguma nova doença com disfunção da imunidade celular estava por ser descoberta. Neste cenário, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foi reconhecida como uma nova e distinta entidade clínica (GOTTLIEB, SCHROFF, SCHANKER, et al., 1981).

No Brasil, na mesma época foram também registrados os primeiros casos dessa nova síndrome (SÃO PAULO - SECRETARIA DE

ESTADO DA SAÚDE, 1995). Ocorreu um aparecimento quase simultâneo de casos notificados em países da América Central, Europa, Ásia e em quantidade muito expressiva no continente africano (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995). No início o que se pensara ser apenas alguns casos isolados, na verdade seria a ponta de um “iceberg”. Estávamos não só frente a uma doença, mas a uma pandemia.

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é um retrovírus da família *Lentiviridae* responsável por esta síndrome. São conhecidos dois tipos do HIV: o HIV-1 que é prevalente no Brasil, e o HIV-2 com maior prevalência na África. Tal vírus penetra no organismo do hospedeiro e por características muito particulares incorpora-se ao seu DNA. Ele infecta particularmente linfócitos T auxiliares, os quais expressam em sua superfície receptores CD4+ (PANTALEO, GRAZIOSI, FAUCI, 1993) e outros co-receptores como o CCR5 e CXCR4 (TRKOLA, DRAGIC, ARTHOS et al. 1996; ALKHATIB, COMBADIÈRE, BRODER et al., 1996), dessa forma perpetuando seu ciclo biológico. O HIV também infecta macrófagos, células dendríticas, células do aparelho respiratório, sistema nervoso central e epiteliais entre outras (AGOSTINI, TRENTIN, ZAMBELLO, et. al. 1993), por intermédio destes receptores de superfície CD4+.

O período inicial que vai da aquisição da infecção até a detecção de anticorpos não neutralizantes pode variar de duas semanas até três meses e raramente ultrapassa os sete meses (ALCABES, MUÑOZ, VLADHOV et al., 1993). Segue-se a esse evento, um longo e silencioso período em que ocorre depleção de linfócitos auxiliares CD4+, que em indivíduos normais ou recém infectados estão em torno de 800-1.000 células/mm<sup>3</sup>. A diminuição efetiva destas células é um marcador de progressão da infecção (ROSENBERG, FAUCI, 1992).

Esse declínio de linfócitos ao longo dos anos determina estágios imunologicamente distintos nos indivíduos com infecção pelo HIV, até o desenvolvimento da AIDS propriamente dita, que pode variar de sete a dez anos (HESSOL, RUTHERFORD, LIFSON, 1993; WARD, BUSH, PERKINS, 1989), ou mais para os indivíduos chamados de progressores lentos.

Dependendo do patamar da diminuição de linfócitos CD4+, o hospedeiro pode estar com sua resposta imune comprometida, o que o torna vulnerável a doenças e cânceres oportunistas. A tuberculose (TB) é uma das doenças que mais freqüentemente acometem os indivíduos infectados pelo HIV, e que tem ocorrência de ampla magnitude em nosso país.

A AIDS é atualmente um grande problema de saúde pública no Brasil, encontrando-se entre os países com maior número de casos (WHO, 1999).

Com relação ao comportamento epidemiológico, em nosso meio tem ocorrido modificações nesses quase 20 anos de epidemia. Assim, enquanto em seu início, a principal categoria de exposição era a prática homossexual masculina e transfusão de sangue ou seus derivados, nos dias atuais a prática heterossexual e o uso de drogas endovenosas tem ocupado posições crescentes e extremamente preocupantes (SÃO PAULO - SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, 1995).

Até 15/11/1999 a Organização Mundial da Saúde (OMS/WHO) registrou 2.201.461 casos acumulados de AIDS notificados no mundo (WHO, 1999). No Brasil temos 170.073 casos acumulados até 28/08/1999 (BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1999). O United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) estima que 33,4 milhões de pessoas estejam contaminadas pelo HIV

ou tem AIDS, a maioria delas vivendo na África subsaariana, Ásia, Américas e Caribe (UNAIDS, 1998 ).

## 1.2 Algumas Informações sobre a Tuberculose

A tuberculose ( TB ) é certamente uma das doenças mais antigas de que temos registro na história da humanidade. Sua origem remonta ao tempo em que o homem deixa de ser nômade e organiza-se em cidades. O homem pré-histórico sofreu de TB, como evidenciam restos de esqueletos neolíticos. A doença foi conhecida pelas civilizações mais antigas como se vê em inscrições babilônicas e outros registros da antigüidade. Foi indicada como “ a grande dizimadora de todos os povos civilizados ”. Porém, o que os antigos dizem a respeito da TB é confuso e incerto (WASKMAN, 1964).

O assunto se ilumina depois de Hipócrates (460-377 A.C.), que a considerava a mais grave das doenças e quando recebeu a denominação de Tísica do grego *phtisikós*, ou seja o que produz consupção. Dessa forma qualquer moléstia que se acompanhava de definhamento era diagnosticada como sendo TB. A TB foi conhecida sob diversos nomes, em diferentes períodos e nos vários países do mundo, como : consupção, do inglês *consumption* (febres altas e destruição do corpo), escrófula, grande peste branca entre outros.

O nome atual “ Tuberculose ”, provém do latim *tuberculum*, que significa protuberância e foi introduzido durante a primeira metade do século XIX, para designar um grupo de moléstias caracterizadas pela produção de tubérculos ou pequenas protuberâncias em diferentes partes do corpo. É nessa época que Laennec estabelece as bases anátomo patológicas que conhecemos sobre a TB.

A natureza infecciosa da TB não era conhecida de um modo geral até há um século e meio. Em 1865 Vilemin demonstra sua natureza infecciosa num experimento com inoculação de material tuberculoso humano em coelhos e reprodução da doença. Coube a Robert Koch no ano de 1882 a descoberta do agente causador da TB e que honrosamente leva seu nome, Bacilo de Koch (BK)(CALMETTE, 1928). A partir desse momento 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.

Inicialmente, a radioscopia não era um exame estático, e sim uma observação dinâmica onde se olhava para o interior do tórax. Viam-se sombras, cavidades e outras alterações no parênquima pulmonar em meio as incursões respiratórias. Tal método denominou-se de fluoroscopia, e não foi amplamente aceito pela comunidade científica; a correlação com a ausculta do exame clínico nem sempre estava presente, e as vezes surgiam imagens em locais livres de alterações propedêuticas, o que afetou em parte a credibilidade deste novo recurso. O emprego do filme para o registro estático das imagens surgiu nos primeiros anos deste século e a princípio não era de boa qualidade.

Ao longo dos anos, foram sendo incrementadas técnicas e aparelhagem. Numerosos artigos foram escritos citando as instâncias em que os raios X revelaram TB pulmonar apical onde o exame de ausculta falhou. Em 1923, período de expansão do uso dos raios X, Gräff e K pferle publicaram seu famoso atlas Die Lugenphthise. Neste trabalho foram publicadas as interpretações de muitas sombras de casos de TB pulmonar, além da



classificação dos vários tipos observados de TB. Crescem a credibilidade junto à comunidade científica, seguindo-se após, o período de aplicação onde o novo recurso foi aplicado nas mais diversas regiões do mundo. 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 (SAMPSON, 1941).

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 (DE PAULA, 1937).

### **1.3 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. Do ponto de vista epidemiológico, o homem tuberculoso é a fonte de infecção de maior importância.

A porta de entrada mais freqüente é a via respiratória. Por seu intermédio o bacilo chega a porções periféricas dos pulmões, os ácinos pulmonares onde se multiplica.

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** (LIMA FILHO, 1993).

Na experiência fundamental de Koch, datada de 1891, conhecida como **fenômeno de Koch**, a evolução da infecção tuberculosa difere de comportamento entre um organismo virgem de infecção comparado com outro já infectado, quando são inoculados com o bacilo. A inoculação de bacilos virulentos em cobaios virgens de infecção não provoca qualquer tipo de reação imediata local. Entre o 10º e o 15º dia surge no ponto de inoculação um nódulo duro que logo se ulcera e permanece aberto até a morte do animal. É completamente diferente o efeito de uma reinoculação feita quatro a seis semanas após uma primeira inoculação com uma quantidade de bacilos que permita sua sobrevivência. A lesão local é de aparecimento muito mais precoce, iniciando logo no segundo dia. Não há formação de nódulo e um ou dois dias após, a área torna-se escura e necrosada. Posteriormente, o tecido necrosado é eliminado formando uma úlcera que cicatriza rapidamente, não havendo comprometimento ganglionar. Na primoinfecção os gânglios regionais são atingidos, sofrendo necrose de caseificação.

Dessa forma, o fenômeno de Koch nos mostra que a primoinfecção criou no animal uma hipersensibilidade caracterizada pela precocidade e pelo caráter necrosante da lesão de reinfecção; a imunidade adquirida está presente na ausência de supuração, na cicatrização rápida e ausência de comprometimento ganglionar. Esse curioso efeito pode também ser produzido por bacilos mortos pelo calor ou por agentes químicos como os derivados tuberculínicos (RICH, 1946).

### **1.3a 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 (TARANTINO, 1982). O bacilo chegando nos ácinos pode ocasionar neste local uma inflamação inespecífica que logo se caseifica; isto é conhecido como cancro de inoculação ou **nódulo de Parrot-Küss-Ghon**. Esta lesão não tem localização preferencial nos lobos pulmonares, mas é sempre subpleural. Seu tamanho pode variar de um foco microscópico até o comprometimento de um lobo pulmonar, na dependência do número e virulência do bacilo e da resistência natural do indivíduo.

Logo após essa penetração, o bacilo ganha os linfáticos aferentes e vai atingir os gânglios regionais, onde ocorre processo inflamatório semelhante ao do parênquima. O gânglio normalmente é acometido e sua estrutura é substituída por necrose caseosa, o que aumenta seu volume. Esse conjunto de lesões, o cancro de inoculação, linfangite e a adenopatia satélite, denomina-se **Complexo Primário Tuberculoso**. Por vezes, as lesões pulmonares apresentam na sua periferia uma reação perifocal inespecífica, de grande importância no estudo radiológico, a qual é denominada infiltração primária (LIMA FILHO, 1993). Na evolução do complexo primário, as lesões em geral regridem e curam sem deixar evidências radiológicas. Quando não-caseificados os processos inflamatórios podem regredir totalmente, não deixando seqüelas radiológicas. Quando caseificados, eles diminuem e um denso tecido fibroso envolve o *caseum*, constituindo uma cápsula que envolve o nódulo primário, que se apresenta ao radiograma como uma lesão completamente calcificada.

Em condições desfavoráveis, essas lesões progridem localmente, propagando-se por contigüidade aos órgãos vizinhos ou por disseminação à distância por três vias: brônquica, linfática ou hematogênica. O *caseum* do

nódulo de Gohn pode sofrer um processo de liquefação romper-se na luz brônquica dando origem à caverna tuberculosa primária. A localização subpleural da lesão primária favorece a propagação à pleura visceral, o desenvolvimento de derrame pleural ou mesmo de um empiema.

A disseminação característica da TB primária é a linfo-hematogênica. Ela explica não só a ressemeadura do pulmão como também a invasão de todo o organismo. Pode passar despercebida ou pode exibir-se com o máximo de malignidade, como no caso da TB miliar aguda. Frequentemente, os bacilos ultrapassam os pulmões e são transportados para outros órgãos. Quando muitos bacilos penetram na circulação sistêmica ou quando existe baixa de imunidade, aparecem formas disseminadas de tuberculose, com comprometimento de vários órgãos; o mais importante é o sistema nervoso central, a mais freqüente causa de morte na tuberculose da criança nos primeiros anos de vida.

### **1.3b 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 (TARANTINO, 1982).

Com o auxílio da radiografia, foi permitido demonstrar que a TB inicia com pequenas opacidades de um a dois centímetros, únicas ou múltiplas, de localização apical ou infraclavicular. Esse infiltrado, no seu início, é anatomopatologicamente semelhante a um processo pneumônico inespecífico, que pode ser reabsorvido sem deixar vestígios. Porém, freqüentemente esta pneumonia sofre necrose de caseificação. O organismo procura circunscrever a área necrosada com tecido fibroso, resultando em um nódulo caseoso isolado do restante do parênquima, o **tuberculoma**. Esta lesão pode permanecer imutável ou o *caseum* pode se liquefazer e ser eliminado pelo brônquio, resultando na **caverna tuberculosa**.

### 1.3c 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<sup>+</sup> ativados. Esses linfócitos produzem interferon gama (IFN- $\gamma$ ), 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- $\gamma$  que facilitam a destruição dos bacilos pelos macrófagos (DANNENBERG, 1991; ROITT, BROSTOFF, MALE, 1997; ABBAS, LICHTMAN, POBER, 1998 ).

### **1.3d 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 recorreremos 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 (1989) descreveu 17 padrões radiológicos possíveis para as doenças pulmonares. 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 (FRASER, PARÉ, PARÉ et al., 1989).

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. Na evolução do quadro pode haver compressão brônquica por linfonodos do mediastino e conseqüente atelectasia. A presença de cavidade é rara na TB primária. A disseminação hematogênica pode ocorrer causando quadro de TB miliar.

O envolvimento dos linfonodos hilares ou paratraqueais é extremamente comum em crianças, e também bastante freqüente entre indivíduos da raça negra e mulheres. WEBER e colaboradores (1968) observaram derrame pleural em 10% de 235 casos de TB primária em crianças. Em outro trabalho, STEAD e colaboradores (1968) avaliaram 37 casos de possíveis TB primária em adultos e encontraram derrame pleural em 38% dos casos. A presença de calcificação no parênquima pulmonar não foi muito expressiva em vários estudos realizados em adultos.

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 histoplasrose ), 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 colaboradores (1986) 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.

Nos indivíduos não tratados as cavidades se apresentam com parede fina ou espessa, e internamente lisas ou nodulares; em 20% dos casos com nível de líquido. A broncopneumonia tuberculosa e a disseminação bronco-gênica caracteristicamente mostram múltiplas imagens acinares, muitas vezes indistinguíveis do padrão encontrado na pneumonia por *S. pneumoniae*. A TB miliar se manifesta por um infiltrado micronodular, distribuído uniformemente nos pulmões. O tuberculoma pode ser manifestação de TB primária ou pós-primária, com formato redondo ou oval, freqüentemente localizado nos lobos superiores, e em 80% dos casos com lesões satélites (FRASER et al. 1989).

### **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 (BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1988). Em estudo realizado por MACEDO e colaboradores (1992) em pacientes adultos com TB e não infectados pelo HIV, 91,4% mostraram-se reatores ao TT.

Com relação a bacteriologia da TB, faremos menção apenas à bacterioscopia e a cultura de micobactéria, métodos utilizados em nossos pacientes. 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, estadio clínico da TB, presença de cavidade, entre outros (AFIUNE & IDE NETO, 1993). 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 (BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1989).

A cultura do *M. tuberculosis* é um método mais sensível que o bacteriológico. Em estudo realizado por LEVY e colaboradores (1989) a sensibilidade da cultura foi de 81.5%, maior quando comparada com a obtida na microscopia que foi de 53.1%. 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.

## **1.4 A Tuberculose no indivíduo infectado pelo HIV**

### **1.4a 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 (MURRAY, 1991). 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 tuberculose além do número previsto (RAVIGLIONE, SNIDER, KOCHI, 1995).

No Brasil temos 40.120 casos acumulados da co-infecção TB e AIDS em maiores de 12 anos de idade desde 1980 até 28/11/98. Com exceção da candidíase oral, a TB é a mais freqüente doença entre as infecções oportunistas no indivíduo infectado pelo HIV (BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998).

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 (SÃO PAULO - SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, 1997). 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 (SÃO PAULO - SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, 1997). 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.

BARNES e colaboradores (1993) afirmam que “a pandemia da infecção pelo HIV transformou a TB de doença endêmica em epidêmica, em todo o mundo”. SNIDER e ROPER (1992) consideram que a infecção pelo HIV foi o fator mais importante na reemergência da TB.

A TB emergiu como a maior complicação da infecção pelo HIV em países desenvolvidos e no mundo em desenvolvimento (RAVIGLIONE et al., 1995). Globalmente é a principal causa de morte em pessoas infectadas pelo HIV (EASTERBROOK, 1998). 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 (CDC, 1986a; CDC, 1987a; CDC, 1988; RIEDER, CAUTHEN, KELLY et al., 1989; SHIMAO, 1995).

A TB tem sido descrita com maior incidência em adultos jovens e do sexo masculino (PITCHENICK & RUBINSON, 1985; SUNDERAM, MCDONALD, MANIATIS et al., 1986; PITCHENIK, FERTEL, BLOCH et al., 1988). Vários autores descrevem o achado de TB em indivíduos infectados pelo HIV com maior frequência entre usuários de drogas endovenosas (UDEV) (SUNDERAM et al., 1986; SORIANO, MALLOLAS, GATEL et al., 1988; DUPON, RAGNAUD, 1992).

### **1.4b Imunopatogenia**

Durante a progressão da infecção pelo HIV, ocorrem modificações nos padrões de citocinas produzidas pelas células sanguíneas mononucleares periféricas (ROMAGNANI, MAGGI, DEL PRETE, 1994; DUARTE, HONG, CAMARGO et al., 1998). A produção de IL-2 e IFN- $\gamma$  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 (CLERICI & SHEARER, 1993). GRAZIOSI e colaboradores (1994), 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- $\gamma$  em indivíduos infectados pelo HIV em diferentes estágios da doença.

A disfunção e decréscimo dos linfócitos CD4<sup>+</sup> 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 (DUARTE et al.). 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<sup>+</sup>, 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 (BONECINI-ALMEIDA, LAPA e SILVA, KRITSKI, et al., 1998).

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<sup>+</sup> 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- $\gamma$  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 (ORTONA & CAUDA, 1998).

#### **1.4c Apresentação clínica, radiológica e laboratorial**

O *M. tuberculosis* é o mais virulento de todos os microorganismos patogênicos oportunistas associados à AIDS (PITCHENIK, BURR, SUAREZ et al., 1987). A TB é, com frequência, a primeira infecção detectada no curso da infecção pelo HIV. CHAISSON e col. (1987), BARNES e col. (1991) 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. A sua apresentação depende do grau de imunossupressão, uma vez que os linfócitos CD4<sup>+</sup> e os macrófagos desempenham papel fundamental na defesa contra as micobactérias.

Em estágio moderado de imunossupressão, mormente com linfócitos CD4<sup>+</sup> abaixo de 350 células/mm<sup>3</sup> (ONG & MANDAL, 1991; FRIEDLAND & KLEIN, 1992), pode ocorrer reativação da primo-infecção tuberculosa ou ocorrência de reinfecções exógenas (NUNN, GITHUI, GATHUA, 1991). Com frequência encontra-se TB nas formas pulmonar, pleural e ganglionar associadas ou isoladamente (CHAISSON & SLUTKIN, 1989; DALCOMO & KRITSKY, 1993; WHO, 1996). 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 (CHAISSON & SLUTKIN, 1989; LONG, MAYCHER, SCALCINI et al. 1991a; CARETTE, AZENCOT, LE BRETON et al., 1993).

A doença que ocorre em indivíduos infectados pelo HIV sem diagnóstico de AIDS, no passado foi conhecida como **TB em fase pré-AIDS** (PITCHENIK & RUBINSON, 1985; DALCOMO & KRITSKY, 1993).

Estágios mais avançados de imunossupressão, evidenciados por contagem de linfócitos CD4+ abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>, se acompanham de maior tendência do indivíduo apresentar formas mais graves de tuberculose (JAMAL, 1990; THEUER, HOPEWELL, ELIAS et al., 1990; WHALEN, HORSBURGH, DAVID et al., 1995), algumas vezes assumindo comportamento septicêmico e rápida evolução para o óbito (JAMAL, 1998), ou risco aumentado de desenvolvimento de TB primária (SMITH, MOSS, 1994). 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 (NAIDICH et al., 1988). 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 (1985), LESSNAU e colaboradores (1994) encontraram infiltrados intersticiais em 12% dos casos, BARNES e colaboradores (1992) obtiveram taxa de 25%.

A ocorrência de cavidades não é muito comum (PITCHENIK & RUBINSON, 1985). LESSNAU e col. (1994) analisando 72 radiografias de tórax de pacientes com co-infecção TB e HIV/AIDS, encontraram cavidade em 16% dos casos. A radiografia do tórax pode ser normal; GREENBERG e colaboradores (1994) obtiveram 14% desses casos em um seguimento de 133 pacientes. LONG e colaboradores (1991a), PITCHENIK e RUBINSON (1985)

também registraram esse achado. 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 (CARETTE et al., 1993; GRAHAM & CHAISSON, 1993; KRITSKI et al., 1993; LESSNAU, GORLA, TALAVERA, 1994).

Com relação às formas extra-pulmonares de TB, em um número significativo de casos encontramos meningite tuberculosa, abscesso cerebral, derrame pericárdico, abscesso retal, abscesso testicular, peritonite com linfadenopatia retroperitoneal, formas ganglionares isoladas ou disseminadas, entre outras (CHAISSON, SCHECTER, THEUER et al., 1987; PITCHENIK, FERTEL, BLOCH, 1988; BETHLEM, SOUZA, BETHLEM et al. 1990; HOPEWELL, 1994).

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 (GRAHAM, CHAISSON, 1993; PITCHENIK et al., 1987). 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 (1989) observaram TT positivo em mais de 50% de indivíduos portadores do HIV, porém sem AIDS manifesta. 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 (SELWIN, SCKELL, ALCABES et al., 1992; CHAISSON & SLUTKIN, 1989).

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 colaboradores (1991b), 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 colaboradores (1994), 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.

As taxas de positividade do *M. tuberculosis* recuperado em cultura de espécimes colhidos de indivíduos com TB pulmonar varia de 56% (YAJKO, NASSOS, SANDERS et al., 1994) a 66% (LONG et al., 1991b). Em um estudo de coorte realizado por GITHUI e colaboradores (1992), 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.

O impacto da TB no curso da infecção pelo HIV é sem dúvida algo de extrema relevância, uma vez que a TB enfraquece ainda mais o sistema imune, estando relacionada com mau prognóstico e progressão da síndrome (SUNDERAM et al., 1986; WHALEN et al., 1995).

#### **1.4d 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 (C.D.C., 1986b). 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 (C.D.C., 1987b). 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(C.D.C., 1993).

Para definição de **Caso de AIDS em adultos** ( Anexo 1 ), o Brasil utiliza desde 1988 o **Critério C.D.C. Modificado** (considerando diagnóstico presuntivo de algumas doenças) ( Anexo 2 ), no entanto este critério não se mostrou suficiente para atender a demanda de notificação de casos no país.

Em 1989 o Ministério da Saúde em colaboração com o C.D.C. conduziu um estudo no Brasil classificando os sinais, sintomas e doenças relacionadas à AIDS. Posteriormente classificados em uma escala de pontos em reunião organizada pela Organização Panamericana de Saúde (OPAS) em Caracas. Dessa forma foi criado o **Critério OPAS/CARACAS** para definição de **Caso de AIDS em adultos**, que o Brasil adota desde 1992 ( Anexo 3 ), 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.

Vale a pena tomar atenção para alguns aspectos do Critério Rio de Janeiro/Caracas. O sistema de pontuações atribui 10 pontos para aqueles que apresentarem Sarcoma de Kaposi e também para quem apresente TB

disseminada ou TB extrapulmonar ou TB pulmonar não cavitária, sendo ambas doenças consideradas como definidoras de AIDS.

Trabalhando com pacientes infectados pelo HIV desde 1992 e acompanhando o crescente aumento do número de casos no Brasil e particularmente no município de São Paulo, temos tido oportunidade de observar na prática clínica diária um considerável número de pacientes co-infectados pelo BK. Para o diagnóstico da TB no indivíduo infectado pelo HIV, a experiência prévia com os dados radiológicos de pacientes com TB e sem infecção pelo HIV, mostraram-se de pouca utilidade.

A necessidade de tomar condutas terapêuticas imediatas frente a um paciente infectado pelo HIV e com suspeita clínica de TB, as dificuldades de analisar de forma racional os dados que dispunha, me levaram a estudar a associação TB e HIV entre os pacientes do Centro de Referência e Treinamento-DST/AIDS.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Principal**

- 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.

## 2.2 Objetivos Secundários

- Descrever a população estudada com dados referentes a situação epidemiológica de contágio do HIV.
- Calcular a probabilidade de sobrevida acumulada após estabelecido o diagnóstico de TB no indivíduo infectado pelo HIV.
- Calcular a probabilidade de sobrevida acumulada, correlacionada ao estágio clínico e imunológico da infecção pelo HIV.
- 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*, contagem de linfócitos CD4+ e medida do TT.

## 3. MATERIAL E MÉTODOS

### 3.1 Delineamento do estudo

O estudo foi realizado utilizando coortes mensais prospectivas de 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.

As coortes foram formadas a partir de todas as notificações de pacientes que estavam iniciando o tratamento para TB naquele mês, e no final daquele mês a coorte foi fechada. As coortes foram sucessivas e mensais, em número de seis e denominadas :  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ , e  $\phi$ . Assim que estavam estabelecidas, as coortes, foram abertas e fechadas pela forma descrita acima. Essas coortes foram seguidas 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 a evolução da infecção pelo HIV, e também verificou-se a ocorrência de óbito.

Optou-se pela metodologia do estudo de coorte, em virtude de estarmos observando incidência mensal de casos de TB nessa população, e podermos avaliar a progressão para o óbito pelo método de análise de sobrevivência.

Esse estudo é destinado inicialmente ao clínico, que estando à frente de um paciente que atende a essas condições, propõe-se mostrar uma visão das condições do momento do diagnóstico da TB no indivíduo infectado pelo HIV ou no indivíduo com diagnóstico de AIDS.

### **3.2 População do Estudo**

**Critérios de Inclusão :**

- Homens e mulheres com infecção documentada pelo HIV, ou com AIDS manifesta matriculados no C.R.T.-DST/AIDS.
- Idade superior a 18 anos.
- Ser notificado por qualquer forma clínica de TB endotorácica pelo Serviço de Vigilância Epidemiológica do C.R.T. – DST/AIDS.
- Ter iniciado tratamento para TB naquele mês da formação da respectiva coorte.
- 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 *Mycobacterium Other Than Tuberculosis* (MOTT).

**3.3 Procedimentos**

Como clínico que realiza atendimento médico no C.R.T.-DST/AIDS, mantive sob meus cuidados pessoais 17 pacientes participantes deste estudo, que perfaz aproximadamente nove por cento dos casos da casuística total. Os outros pacientes eram acompanhados por outros clínicos do serviço e nestes casos trabalhou-se com dados secundários, coletados a partir de consulta aos prontuários médicos dos pacientes incluídos. Sempre que

necessário consultamos o médico responsável pelo paciente a fim de completar as informações. Foi aplicado o instrumento de coleta de dados para todos os pacientes, e que apenas por mim foi preenchido.

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 ) (BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1988), considerando-se positivo enduração igual ou superior a cinco milímetros. 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 ( Anexo 4 ). 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 ( Anexo 5 ) e das baixas taxas de identificação de BAAR obtidas no escarro de pacientes com

infecção pelo HIV ou com AIDS, PALHARES e colaboradores (1996) recuperaram uma antiga técnica utilizando concentração do escarro com hipoclorito de sódio e a validaram em pacientes portadores do HIV ou com AIDS. 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** ( Anexo 3 ) e **Critério CDC Modificado** ( Anexo 2 ) adotado pelo Ministério da Saúde para **definição de Caso de AIDS em adultos** ( Anexo 1 ), em estudo feito em colaboração com o C.D.C. em 1989 e implantado no país em maio de 1992 (BRASIL, 1992). 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 ( Anexo 3 ).



### 3.4 Instrumento de Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada utilizando um formulário elaborado especificamente para essa finalidade ( Anexo 6 ).

Nesse formulário 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+ . Um ano após o início do tratamento para a TB, o prontuário dos pacientes foi revisto, verificando-se o *status* do paciente com relação à AIDS e a sobrevivência.

### 3.5 Variáveis do Estudo

Para atender os objetivos desta dissertação foram coletados dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e radiológicos no momento do diagnóstico de TB no indivíduo infectado pelo HIV. Após o período de um ano da data do início do tratamento para TB, foram colhidos dados referentes ao *status vitae*.

#### 3.5a Variáveis das Características Demográficas e Epidemiológicas :

- sexo : masculino e feminino.
- idade ( em anos ).

- categoria de transmissão do HIV : sexual ( homossexual masculina, bissexual, heterossexual não monogâmico, parceria sexual com HIV/AIDS ), UDEV, utilização de sangue ou hemoderivados, ignorada e múltiplas onde ocorreu mais de uma categoria no mesmo indivíduo.

- Se o indivíduo na época do diagnóstico de TB, foi considerado caso de AIDS : sim ou não.

### **3.5b Variáveis sobre a Tuberculose :**

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

### **3.5c Variáveis Laboratoriais Correlacionadas :**

- Realização de contagem de linfócitos CD4+ na época do diagnóstico : sim ou não.
- Quando presente, número de células CD4+/mm<sup>3</sup>.
- Realização de teste tuberculínico : sim ou não.
- Quando presente, valor do teste.

### **3.5d 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 MOTT : *M. avium complex*, *M. kansasii*.

### 3.5e 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 freqüência 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.

### **3.5f Variáveis relacionadas ao *status* após um ano da Data do Início do Tratamento para TB :**

- Vivo com AIDS : sim ou não.
- Vivo sem AIDS : sim ou não.
- Desconhecido : sim ou não.
- Óbito : sim ou não.
- Óbito antes do término da tratamento da TB : sim ou não.
- **Tempo de sobrevida** : foi considerado 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.

### **3.6 Análise Estatística**

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 intervalo de células CD4+, intervalo de valor de positividade do teste tuberculínico, resultado da avaliação da radiografia de tórax.

Primeiramente foi feita a análise descritiva dos dados por meio de porcentagens. A seguir foi realizado o teste do  $\chi^2$  entre a presença do óbito até 365 dias contados a partir da data do início do tratamento para TB, e as variáveis : 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.

Nesta etapa da análise foram retirados 21 casos em que se desconhecia o *status* do paciente. Foi também realizada a comparação de médias de linfócitos CD4+ e teste tuberculínico até 365 dias utilizando o teste de Mann-Whitney.

Na análise 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%.

### **3.7 Softwares utilizados**

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  $\chi^2$ , 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.

#### 4. Resultados

Durante o período deste estudo, dezembro de 1995 a maio de 1996, foram arrolados 199 pacientes nas seis coortes. Foram excluídos 12 casos que no decorrer do estudo apresentaram mudança de diagnóstico para MOTT ( 11 casos de *M. avium complex* e 1 caso de *M. kansasii* ) correspondendo a 6,03% do total de casos. Sua distribuição por coorte foi de: coorte  $\alpha$ : 1 caso; coorte  $\beta$ : 4 casos; coorte  $\gamma$ : 1 caso; coorte  $\delta$ : 1 caso; coorte  $\epsilon$ : 3 casos; coorte  $\phi$ : 2 casos. Assim, restaram 187 casos considerados como co-infecção TB em indivíduo com infecção pelo HIV. A sua distribuição nas coortes mensais foi a seguinte: Coorte  $\alpha$ : 33 casos; Coorte  $\beta$ : 32 casos; Coorte  $\gamma$ : 30 casos; Coorte  $\delta$ : 29 casos; Coorte  $\epsilon$ : 32 casos; e Coorte  $\phi$ : 31 casos. A sua distribuição segundo a apresentação clínica nas coortes mensais pode ser vista na tabela 1.

**Tabela 1. Distribuição da Casuística nas Coortes Mensais, Segundo Apresentação Clínica.**

| <b>Coorte <math>\alpha</math></b> | <b>n = 33</b> | <b>Apresentação Clínica</b> | <b>Número</b> |
|-----------------------------------|---------------|-----------------------------|---------------|
|                                   |               | Pulmonar                    | 25            |
|                                   |               | Pulmonar + Pleural          | 2             |
|                                   |               | Pulmonar + Ganglionar       | 4             |
|                                   |               | Ganglionar                  | 1             |
|                                   |               | Disseminada                 | 1             |
| <b>Coorte <math>\beta</math></b>  | <b>n = 32</b> | <b>Apresentação Clínica</b> | <b>Número</b> |
|                                   |               | Pulmonar                    | 22            |
|                                   |               | Pulmonar + Pleural          | 4             |
|                                   |               | Pulmonar + Ganglionar       | 2             |
|                                   |               | Pulmonar + Pericárdio       | 1             |
|                                   |               | Disseminada                 | 3             |

## Continuação da tabela 1

| <b>Coorte <math>\gamma</math></b>      | <b>n = 30</b> | <b>Apresentação Clínica</b> | <b>Número</b> |
|--|---------------|-----------------------------|---------------|
|  |               | Pulmonar                    | 18            |
|  |               | Pulmonar + Pleural          | 3             |
|  |               | Pulmonar + Ganglionar       | 4             |
|  |               | Pulmonar + Meningite        | 2             |
|  |               | Ganglionar                  | 2             |
|  |               | Meningite                   | 1             |
| <b>Coorte <math>\delta</math></b>      | <b>n = 29</b> | <b>Apresentação Clínica</b> | <b>Número</b> |
|  |               | Pulmonar                    | 18            |
|  |               | Pulmonar + Ganglionar       | 1             |
|  |               | Pulmonar + Pleural          | 1             |
|  |               | Pulmonar + Hepática         | 1             |
|  |               | Ganglionar                  | 4             |
|  |               | Meningite                   | 2             |
|  |               | Pele                        | 1             |
|  |               | Disseminada                 | 1             |
| <b>Coorte <math>\varepsilon</math></b> | <b>n = 32</b> | <b>Apresentação Clínica</b> | <b>Número</b> |
|  |               | Pulmonar                    | 22            |
|  |               | Pulmonar + Ganglionar       | 1             |
|  |               | Pulmonar + Pleural          | 1             |
|  |               | Pulmonar + Abdome           | 1             |
|  |               | Pulmonar + Meningite        | 1             |
|  |               | Ganglionar                  | 3             |
|  |               | Meningite                   | 1             |
|  |               | Pele                        | 1             |
|  |               | Disseminada                 | 1             |
| <b>Coorte <math>\phi</math></b>        | <b>n = 31</b> | <b>Apresentação Clínica</b> | <b>Número</b> |
|  |               | Pulmonar                    | 23            |
|  |               | Pulmonar + Pleural          | 1             |
|  |               | Pulmonar + Ganglionar       | 1             |
|  |               | Meningite                   | 1             |
|  |               | Ganglionar                  | 4             |
|  |               | Disseminada                 | 1             |
|  |               | <b>Total</b>                | <b>187</b>    |



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. A distribuição dos casos com relação à categoria de transmissão 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 2.

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.

**Tabela 2. Distribuição da Casuística Segundo Características Demográficas e Epidemiológicas.**

| <b>VARIÁVEIS / Categorias</b>            | <b>Número</b> | <b>%</b>     |
|--|---------------|--------------|
| <b>• Sexo</b>                            |               |              |
| Masculino                                | 121           | 80,7         |
| Feminino                                 | 29            | 19,3         |
| <b>• Faixa Etária (anos)</b>             |               |              |
| 20-30                                    | 45            | 30,0         |
| 31-40                                    | 69            | 46,0         |
| 41-50                                    | 30            | 20,0         |
| 50-62                                    | 6             | 4,0          |
| <b>• Categoria de Transmissão do HIV</b> |               |              |
| <i>Homossexual masculina</i>             | <b>44</b>     | <b>29,3</b>  |
| <i>UDEV</i>                              | <b>29</b>     | <b>19,3</b>  |
| 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          |
| <b>• Status da Infecção Pelo HIV</b>     |               |              |
| <b>TB em caso de AIDS</b>                | <b>141</b>    | <b>94,0</b>  |
| <b>TB em infectado pelo HIV</b>          |               |              |
| Assintomático ou oligossintomático       | 9             | 6,0          |
| <b>Total</b>                             | <b>150</b>    | <b>100,0</b> |

A tabela 3 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 3. Distribuição da Casuística Segundo Variáveis da Tuberculose.**

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

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/mm<sup>3</sup>. A contagem de linfócitos CD4+ foi igual ou inferior à 50 células/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup>.

Apenas 27 (29,7%) pacientes apresentavam-se reatores à tuberculina ( TT  $\geq$  05 mm ), 64 pacientes (70,3%) apresentaram teste tuberculínico  $<$  5 mm de endureção ( Tabela 4 ). Uma paciente apresentou caso de reação flictenular ao TT.

**Tabela 4. Distribuição da Casuística Segundo Contagem de Células CD4+ e Teste Tuberculínico.**

| VARIÁVEIS / Categorias                                       | Número   | %                 |
|--|----------|-------------------|
| • Variação de linfócitos CD4 +<br>(células/mm <sup>3</sup> ) |          |                   |
| 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 5). 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 5. Distribuição da Casuística Segundo Variáveis Laboratoriais sobre a TB.**

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

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 6).

**Tabela 6. Distribuição da Casuística Segundo Realização de Radiografia Pósterio-anterior (PA)+Perfil (P) ou PA e Laudos Concordantes.**

| <b>VARIÁVEIS / Categorias</b>        | <b>Número</b> | <b>%</b> |
|--------------------------------------|---------------|----------|
| • <b>Radiografia de Tórax PA</b>     | 80            | 53,3     |
| • <b>Radiografia de Tórax PA + P</b> | 70            | 46,7     |
| • <b>Laudos Concordantes</b>         | 87            | 58,0     |
| • <b>Laudos Discordantes</b>         | 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 ( Figuras 1 e 2 ). 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 7 ( Figuras 3 e 4 ).



Figura 1. Infiltrado reticular em campos pulmonares superior, médio e inferior.



Figura 2. Infiltrado reticular em campos pulmonares médios e aumento da região hilar esquerda.



Figura 3. Infiltrado reticular em campos pulmonares médio e inferior; consolidação em campo médio.

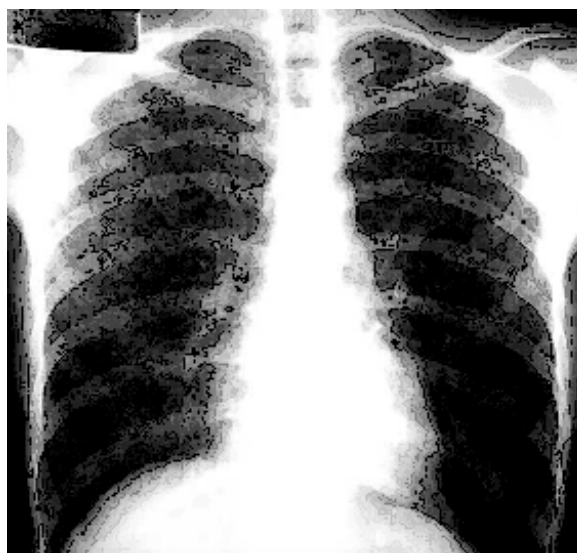


Figura 4. Infiltrado miliar.

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

Tabela 7. Distribuição da Casuística Segundo Variáveis encontradas na Radiografia de Tórax, com relação ao Parênquima Pulmonar.

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

\* 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 5 ); 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/mm<sup>3</sup>, e oito acima de 50 células/mm<sup>3</sup>. Com relação ao resultado do TT realizado em nove desses pacientes, oito eram não reatores e um apresentou reação flictenular ( Anexo 7 ).



Figura 5. Duas cavidades em campo pulmonar superior direito; infiltrado interstício-alveolar em campo superior direito.

A distribuição dos pacientes com ou sem cavidade nas radiografias de tórax em relação a contagem de linfócitos CD4+ pode ser observada na tabela 8.

**Tabela 8. Distribuição da Casuística Segundo Presença de Cavidade no RX de Tórax e Contagem de Linfócitos CD4+.**

|  | <b>Cavidade Ausente</b> | <b>Cavidade Presente</b> | <b><i>p</i></b> |
|--|-------------------------|--------------------------|-----------------|
| • CD4+ ≤ 50 céls/mm <sup>3</sup>         | 41                      | 06                       |                 |
| • CD4+ > 50 e < 200 céls/mm <sup>3</sup> | 31                      | 05                       |                 |
| • CD4+ ≥ 200 céls/mm <sup>3</sup>        | 29                      | 03                       | 0,9884*         |

**n = 115**

\* teste de associação pelo  $\chi^2$

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 9.

**Tabela 9. 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.

Um ano após o início do tratamento da TB, voltamos a analisar o prontuário dos 150 pacientes da casuística final e obtivemos algumas informações com referência ao seu *status vitae*: 58 pacientes (38,6%) evoluíram para óbito, 71 sobreviveram e 21(14%) abandonaram o seguimento não sendo possível definir seu *status*. Dentre os pacientes vivos ao fim de um ano, 66 (92,9%) apresentavam AIDS e cinco (7,1%) permaneciam sem a doença clínica.

Foi criada uma variável que calculou o tempo do óbito em dias, quando esse ocorreu. O tempo mínimo foi de zero e máximo de 365, limite superior do período de observação do estudo. 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.

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 10). Em relação a identificação do *M. tuberculosis* em cultura encontramos uma sensibilidade de 83,33% e especificidade de 42,37% ( Tabela 11 ). 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 10. Rendimento da Radiografia de Tórax(RX) com Relação a Baciloscopia (Bac.) Positiva.**

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

**Tabela 11. Rendimento da Radiografia de Tórax(RX) com Relação a Identificação de *M. tuberculosis* em cultura.**

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

\*148

**Tabela 12. 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        |        |           |
| • RX normal   | 49         | 6         |        |           |
|               |            |           | 61,71  | 30,0      |
| <b>Total*</b> | <b>128</b> | <b>20</b> |        |           |

\*148

Na tabela 12 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 11.

Com a finalidade de avaliarmos a ocorrência de fatores preditivos relacionados ao óbito, consideramos 129 pessoas pois em 21 casos o *status vitae* foi desconhecido. Houve associação entre o óbito e a presença inicial de diagnóstico de AIDS ( $p = 0,0137$ ), pois todos os que morreram tinham diagnóstico de AIDS. 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 13 ).

**Tabela 13. Distribuição da Categoria das Variáveis com Relação ao Óbito.**

| VARIÁVEL                | Categoria | Óbito até 365 dias |            |           |            | Total      | p      |
|-------------------------|-----------|--------------------|------------|-----------|------------|------------|--------|
|                         |           | Não                |            | Sim       |            |            |        |
|                         |           | n°                 | %          | n°        | %          |            |        |
| <b>• Radiografia</b>    |           |                    |            |           |            |            |        |
| <b>Alterada.</b>        | não       | 29                 | 40,8       | 29        | 50,0       | 58         | 0,3887 |
|                         | sim       | 42                 | 59,2       | 29        | 50,0       | 71         |        |
| <b>• Cavidade</b>       |           |                    |            |           |            |            |        |
|                         | não       | 64                 | 90,1       | 51        | 87,9       | 115        | 0,9069 |
|                         | sim       | 7                  | 9,9        | 7         | 12,1       | 14         |        |
| <b>• BAAR</b>           |           |                    |            |           |            |            |        |
|                         | não       | 12                 | 16,9       | 9         | 15,5       | 21         | 0,9777 |
|                         | sim       | 59                 | 83,1       | 49        | 84,5       | 108        |        |
| <b>• M.tuberculosis</b> |           |                    |            |           |            |            |        |
|                         | não       | 55                 | 77,5       | 47        | 81,0       | 102        | 0,7808 |
|                         | sim       | 16                 | 22,5       | 11        | 19,0       | 27         |        |
| <b>• AIDS</b>           |           |                    |            |           |            |            |        |
|                         | não       | 9                  | 12,7       | 0         | 0,0        | 9          | 0,0137 |
|                         | sim       | 62                 | 87,3       | 58        | 100,0      | 120        |        |
| <b>Total</b>            |           | <b>71</b>          | <b>100</b> | <b>58</b> | <b>100</b> | <b>129</b> |        |

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/mm<sup>3</sup> com  $dp = 183,9$  e, foi superior a de quem morreu com contagem média de células CD4+ de 62,4 células/mm<sup>3</sup> com  $dp = 82,4$  ( $p < 0,0001$ ) (tabela 14).

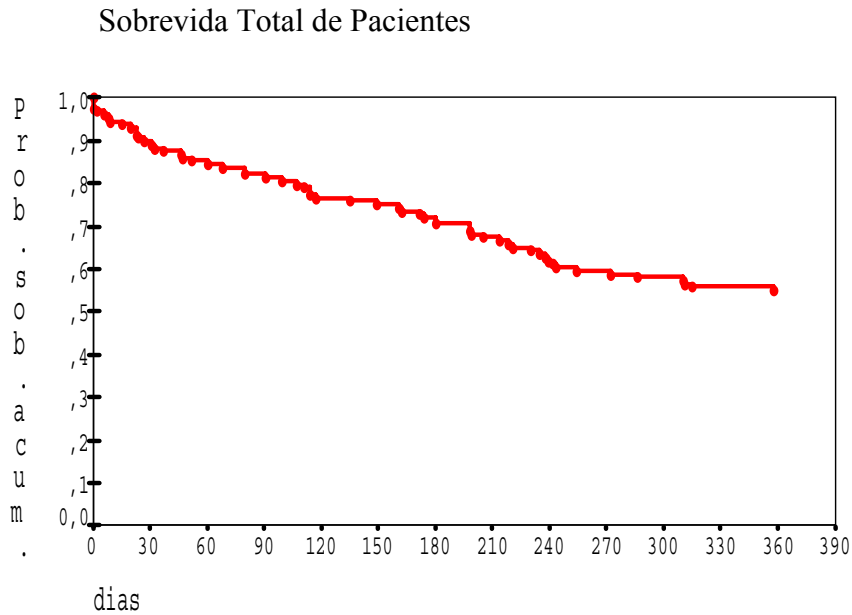
**Tabela 14. Distribuição da Média das Variáveis CD4+ e Teste Tuberculínico com Relação ao Óbito.**

| VARIÁVEL                               | Óbito até 365 dias |                  | <i>p</i> |
|--|--------------------|------------------|----------|
|  | Não                | Sim              |          |
| • Média CD4+ (cél/s/mm <sup>3</sup> )* | 209,7              | 62,3             | 0,000007 |
| • Teste Tuberculínico (mm)**           | 4,8                | 2,1              | 0,103044 |
| <b>Total :</b>                         | <b>* n = 103</b>   | <b>** n = 82</b> |          |

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-Meyer. 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

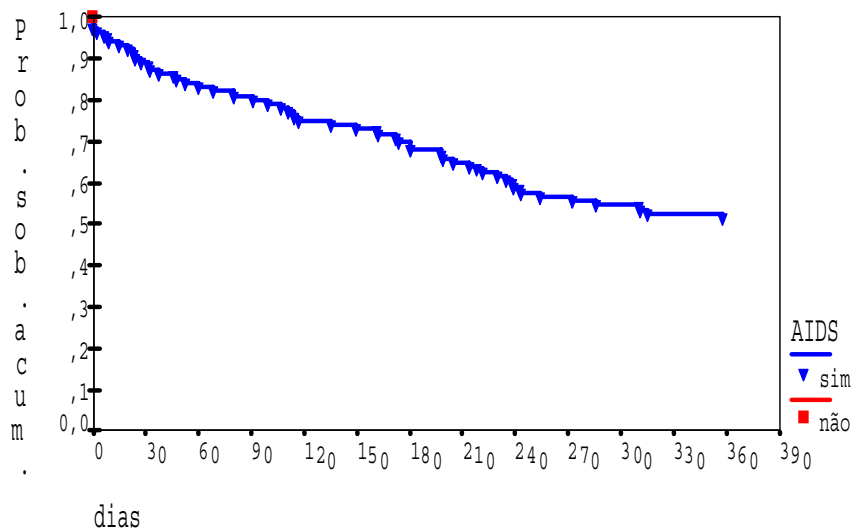


Foi avaliada a taxa de sobrevida acumulada da casuística com relação às seguintes variáveis no momento do diagnóstico de TB: presença ou não do diagnóstico de AIDS, contagem de linfócitos CD4+, teste tuberculínico, baciloscopia positiva ou negativa, radiografia de tórax alterada, presença de cavidade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

Encontramos associação estatisticamente significativa entre TB e AIDS ( $p = 0,015$ ) (Gráfico 2 e Tabela 15). 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 15).

**Tabela 15. Probabilidade de Sobrevida Acumulada em %.** **n = 129.**

| VARIÁVEL                   | Categoria | Probabilidade Sobrevida(%) |             |             | <i>p</i> |
|----------------------------|-----------|----------------------------|-------------|-------------|----------|
|                            |           | 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<br>Alterada. | não       | 84,4                       | 65,5        | 50,0        | 0,3212   |
|                            | sim       | 84,5                       | 74,6        | 59,1        |          |
| <b>Total</b>               |           | <b>84,5</b>                | <b>70,5</b> | <b>55,0</b> |          |

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



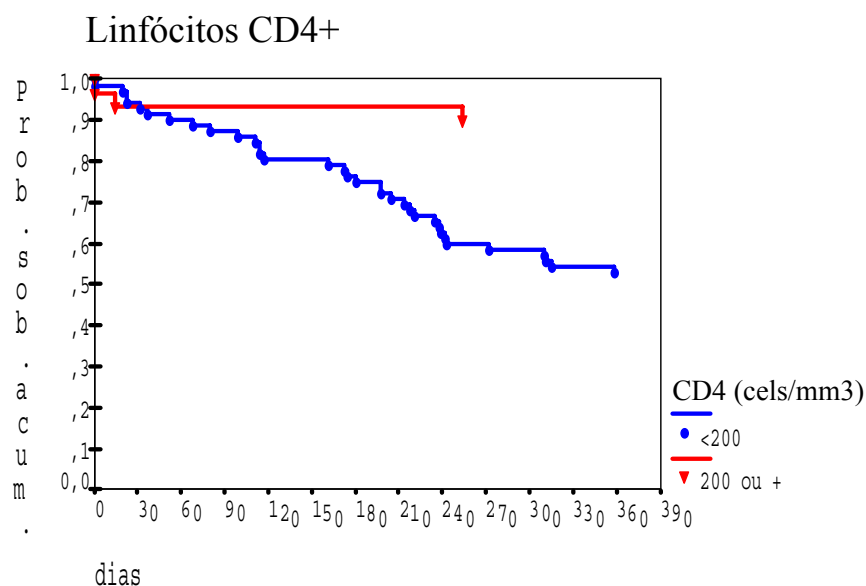
A análise da quantidade de linfócitos CD4+ e a probabilidade de sobrevida foi feita após realização de um corte onde separamos um intervalo de pessoas com  $CD4+ > 200$  células/mm<sup>3</sup>, e outro com  $CD4+ \leq 200$  células/mm<sup>3</sup>. A diferença entre a probabilidade de sobrevida nos dois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

**Tabela 16. Probabilidade de Sobrevida Acumulada em %.**

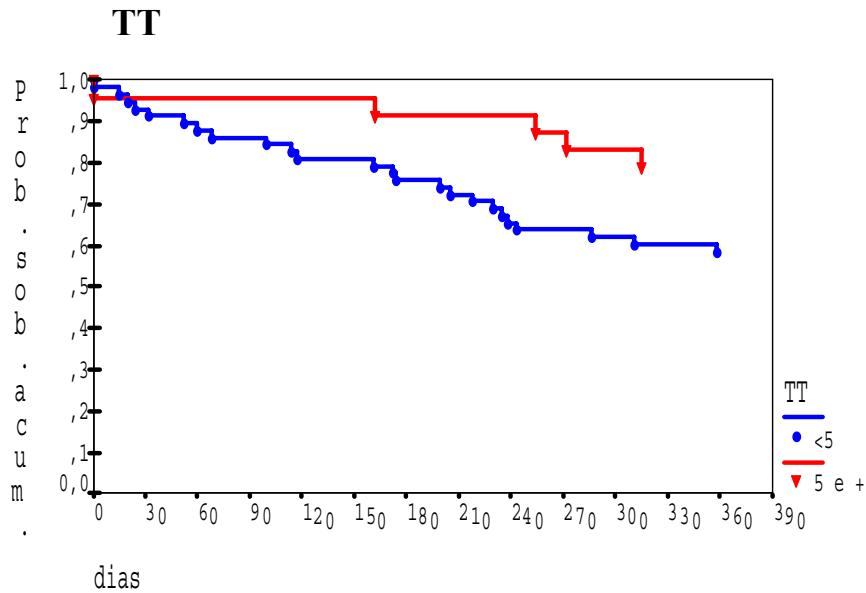
| VARIÁVEL                           | Categoria  | Probabilidade Sobrevida(%) |          |          | <i>p</i> |
|------------------------------------|------------|----------------------------|----------|----------|----------|
|                                    |            | 60 dias                    | 180 dias | 365 dias |          |
| • CD4+ *<br>(cél/mm <sup>3</sup> ) | > 200      | 90,3                       | 90,3     | 90,3     | 0,0007   |
|                                    | $\leq 200$ | 88,8                       | 75,0     | 52,7     |          |
| • TT *<br>(mm)                     | > 05       | 91,6                       | 91,6     | 79,1     | 0,0714   |
|                                    | $\leq 05$  | 87,9                       | 75,8     | 58,6     |          |

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

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

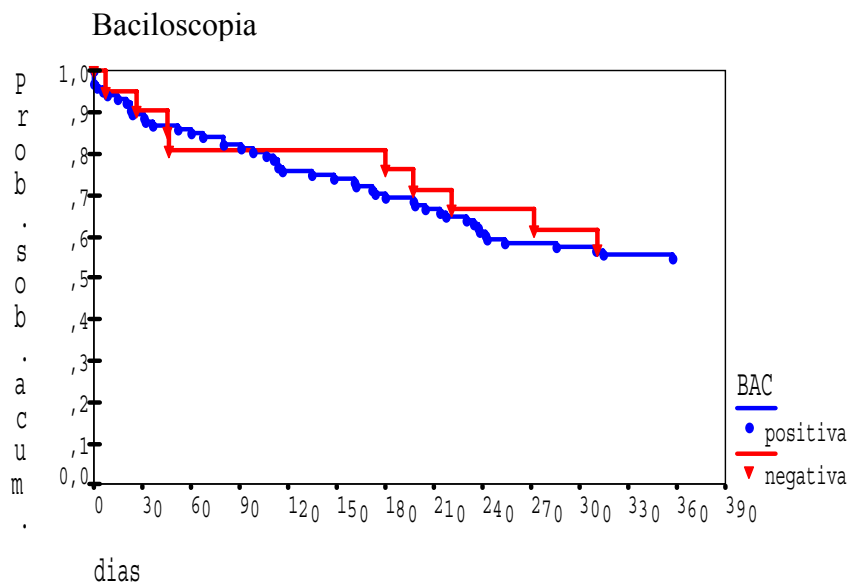


**Gráfico 4 : Probabilidade de Sobrevida, Segundo Variável Teste Tuberculínico.**



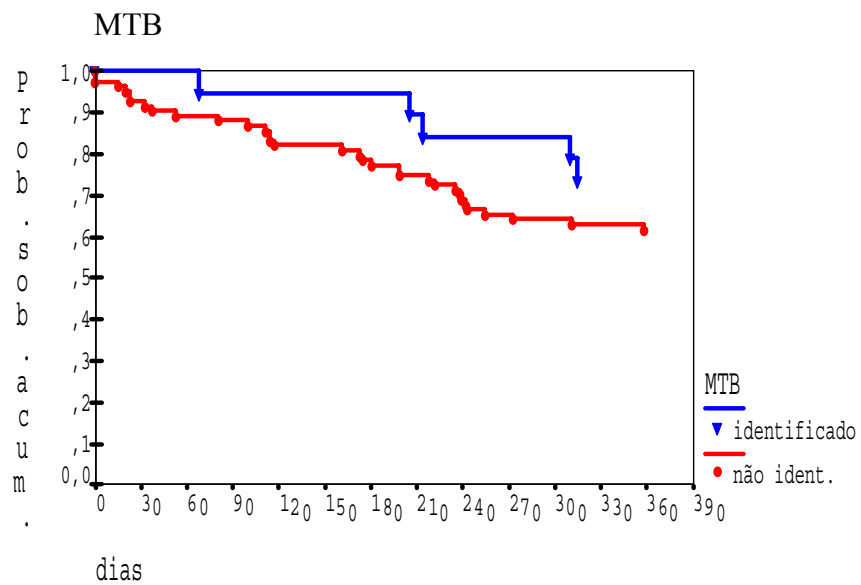
Os gráficos referentes a probabilidade de sobrevida relacionados com as variáveis baciloscopia, radiografia de tórax alterada, presença de cavidade, identificação de *M. tuberculosis* estão dispostos e seguem-se apresentados em seqüência (Gráficos 5, 6, 7 e 8).

**Gráfico 5 : Probabilidade de Sobrevida, Segundo Variável Baciloscopia.**





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



## 5. 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. Na distribuição das características demográficas, encontramos uma maior prevalência de pacientes do sexo masculino (80,7%), e com maior incidência dos casos ocorrendo em população de adultos jovens (20 a 40 anos). Esta distribuição é similar à distribuição dos casos de AIDS na população de estado de São Paulo.

Avaliando a categoria de transmissão do HIV, as maiores frequências foram encontradas em populações de homossexuais masculinos (29,3%) seguidas por UDEV (19,3%) e o terceiro lugar ocupado pelo comportamento não monogâmico em heterossexuais (18,7%). Revendo estudos norte-americanos e europeus os dois primeiros grupos são também os mais acometidos porém há discordância quanto a ordem de frequência. Nesses estudos aparecem em primeiro lugar os UDEV seguidos pelo homossexualismo masculino (SUNDERAM et al., 1986; CDC, 1987; PITCHENIK et al., 1988; DUPON et al., 1992). A alta prevalência em heterossexuais não monogâmicos em nosso meio reflete o crescente aumento de incidência neste grupo ( SÃO PAULO - SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, 1995).

Em nosso estudo consideramos o **Critério Rio de Janeiro/Caracas** para a **Definição de Caso de AIDS**. 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** (C.D.C., 1993),

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. 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 permite identificar a TB em dois momentos distintos da infecção pelo HIV: no indivíduo infectado pelo 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(1993), CDC(1993) e WHO(1996). 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 col. (1987), PITCHENIK e col. (1988) e BETHLEM e col. (1990).

O encontro de linfócitos CD4+  $\leq 50$  células/mm<sup>3</sup> 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 canceres oportunistas incluindo MOTT, sendo comum, o mau prognóstico e progressão para o óbito se não houver alguma intervenção com terapêutica antiretroviral. Vale lembrar, que de nossa casuística inicial total da formação de todas as coortes, observamos a ocorrência de 12 casos de MOTT correspondendo apenas a 6,03% dos casos.

Nem sempre a TB ocorre só em pacientes gravemente imunossuprimidos (PITCHENIK, et al., 1988), o que é quase exclusividade em infecções por outras micobactérias. Em 14,7% dos nossos casos tinham linfócitos CD4+ entre 350 e 675 células/mm<sup>3</sup>, 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/mm<sup>3</sup> 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 (CHAISSON & SLUTIKIN, 1989; SELWYN et al., 1989; GRAHAM & CHAISSON, 1993); 70,3% dos nossos casos pacientes não reagiram ao TT, que foi  $\geq 5$  mm em apenas 29,7% dos casos.

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 (1991b), e ligeiramente menores que as encontradas por YAJKO (1994) com taxas de 92% em amostras de escarro e 71% em amostras de escarro induzido e de LBA. 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 (PALHARES et al., 1996).

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 (1994) obteve 56% de positividade em espécimes respiratórios, LONG (1991b) encontrou 66% de positividade em vários espécimes estudados. 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.

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 a complexidade técnica de realização da cultura.

O emprego dos raios X à serviço do diagnóstico de doenças, atravessou esse 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 a 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 (DE PAULA, 1937). As apresentações radiológicas classicamente descritas como sugestivas de TB primária e de TB de reinfecção (FRASER et al., 1989), perdem completamente sua magnitude e encontramos com grande frequência achados atípicos nos indivíduos com infecção pelo HIV ou com diagnóstico de AIDS.

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 (1985) observaram exame radiológico normal em 12% de 17 casos, GREENBERG e colaboradores(1994), encontraram 14% de radiografias normais em 133 pacientes com a co-infecção TB e HIV.

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. (1989). 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 frequência 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(1985), CHAISSON e colaboradores(1987), BARNES e colaboradores (1992), LESSNAU e colaboradores (1994). 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 pneumonia por *Pneumocystis carinii*.

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 têm correlação mais íntima com pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Vários autores descrevem esse mimetismo e uma possível confusão diagnóstica (BARNES, P. et al., 1992; SADER, H. et al., 1992).

Adenomegalia hilar em pacientes adultos com TB e HIV ocorreu em 11,3 % de nossos casos. Ela tem sido encontrada com frequência variando de 20% (CHAISSON et al., 1987) a 41,6% (LESSNAU et al., 1994). 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+ < de 50 céls/mm<sup>3</sup>, 50 < CD4+ < 200 céls/mm<sup>3</sup> e CD4+ ≥ 200 céls/mm<sup>3</sup> (p = 0,9391).

Em nosso trabalho, derrame pleural ocorreu em 8,7% dos casos, concordante com LONG (1991a) que o encontrou na frequência de 10%, e PITCHENIK e RUBINSON (1985) que obtiveram esta alteração em 12% dos casos.

A ocorrência de áreas de consolidação foi de 6,8% em CPS, outros achados radiológicos menos frequentes 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 7.

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 (1994), que em 72 em indivíduos infectados pelo HIV e com TB, relatam a incidência de cavidade em 16% dos casos. Os dados encontrados por outros autores que estudaram pequenos grupos de até 20 casos, são bastante controversos. THEUER e colaboradores (1990) encontraram cavidade em 31% dos casos, CHAISSON e colaboradores (1987) em 25% dos casos. PITCHNEK e RUBINSON (1985) em 27 casos, não observaram presença de cavidade nessa categoria de pacientes.

Apesar das disparidades no achado de cavidade, entre os autores consultados todos concordam: a frequência de aparecimento é muito menor quando comparada com indivíduo sem infecção pelo HIV, que em alguns estudos comparativos chega a ser de até 87% (LONG et al., 1991b).

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 frequência 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+  $\leq$  50 células/mm<sup>3</sup>, e oito casos com CD4+ > de 50 células/mm<sup>3</sup>. A variação dos linfócitos CD4+ foi mínimo de três e máximo de 393 céls/mm<sup>3</sup>, a média de 118 céls/mm<sup>3</sup> (d.p.=137,71) e a mediana de 70 céls/mm<sup>3</sup>. 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/mm<sup>3</sup>, 50 < CD4+ < 200 céls/mm<sup>3</sup> e CD4+  $\geq$  200 céls/mm<sup>3</sup> (p= 0,9884). Em um desses casos, com contagem de CD4+ de 393 céls/mm<sup>3</sup>, 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 (ORTONA & CAUDA, 1998).

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/mm<sup>3</sup>, 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. (1989), não recomendam o estudo das paredes e interior da cavidade para estabelecimento de lesão recente ou não.

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 10, 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.

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 apresenta 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 pelo HIV, porém sem doença AIDS. 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.

Vale tomar atenção ao fato de que no período de realização desse estudo não utilizava-se esquemas antiretrovirais potentes em combinação com drogas inibidoras da protease. Nos anos posteriores, quando da introdução desta categoria de drogas em esquemas antiretrovirais altamente potentes, JAMAL e colaboradores (1999) 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. Fato este também observado na Espanha por CATALÁN e colaboradores (1999), 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%.

Notamos 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/mm<sup>3</sup>, quando comparada com os que morreram no período que apresentaram média de CD4+ de 62,4 ( $p < 0,0001$ ).



Foram feitas correlações entre a radiografia de tórax alterada, presença de cavidade, baciloscopia positiva, e identificação de *M. tuberculosis*, com relação ao óbito. 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  $CD4+ \geq 200$  e os com  $CD4+ < 200$  células/mm<sup>3</sup> com relação ao óbito na análise de sobrevida mostrou grande significância estatística, ao nível de ( $p = 0,0007$ ).

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.

## 6. 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/mm<sup>3</sup>) do que entre aqueles que mantinham resposta imune preservada (26,8 % dos pacientes com contagem de células CD4+  $\geq$  200 células/mm<sup>3</sup>) 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).
- 29,3 % dos pacientes têm prática relacionada ao homossexualismo masculino, seguido de 19,3% com história de uso de drogas endovenosas como categoria de contaminação pelo HIV.
- A contagem de linfócitos CD4+ não foi preditor para alterações na radiografia de tórax como: cavidade, hilo e radiografia de tórax normal.

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

- A probabilidade de sobrevida é maior entre os pacientes sem AIDS doença, e não foi diferente nos momentos 60, 180 e 365 dias.
- A probabilidade de sobrevida é maior entre os pacientes com contagem de linfócitos CD4+  $\geq 200$  células/mm<sup>3</sup>).
- O probabilidade de sobrevida não diferiu nos pacientes com resultado de teste tuberculínico  $\geq 5$ mm e  $< 5$  mm, presença de cavidade na radiografia de tórax, resultado de baciloscopia e isolamento de *M. tuberculosis*.

## 7. Referências Bibliográficas\*

- 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.
- AFIUNE, J.B. & IDE NETO, J. Diagnóstico da Tuberculose Pulmonar Escarro Negativo. **J. Pneumol.**, v.19, n.1, p. 37-41, 1993.
- AGOSTINI, C.; TRENTIN, L.; ZAMBELLO, R.; SEMENZATO, G. H.I.V.-1 and Lungs Infectivity, Pathogenics Mechanisms, and Cellular Immne Responses Taking Place in the Lower Respiratory Tract. **Am. Rev. Resp. Dis.**, v.147, p. 1038-1049, 1993.
- ALCABES, P.; MUÑOZ, A.; VLADHOV, D. Incubation Period of Human Immunodeficiency Virus. **Epidem. Rev.**, v.15, n.2, p. 303-18, 1993.
- ALKHATIB, G.; COMBADIÈRE, C.; BRODER, C.C.; FENG, Y.; KENNEDY, P.E.; PHILIP, M.M.; BERGERT, E.A. CC CKR5: A Rantes, MIP-1 $\alpha$ , MIP- $\beta$  Receptor as a Fusion Cofactor for Macrophage-Tropic HIV-1. **Science**, v.272, p. 1955-8, 1996.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

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.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE/DNPS/CNCT. **Manual de Normas para o Controle da Tuberculose**. 3. ed. Revisada, Rio de Janeiro, CNCT/NUTES, 1988.

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.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. **Revisão da Definição Nacional de Caso de AIDS em Adultos**. Brasília, 1992.

BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE - Secretaria de Políticas de Saúde / Coordenação de DST e AIDS. **Boletim Epidemiológico/AIDS**. n.3, Brasília, 1999.

CALMETTE, A. **L' Infection Bacillaire et la Tuberculose**. Paris, Masson, 1928. p. 001-7.

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.

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.

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 - 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.

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. 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.

CENTER FOR DISEASE CONTROL. Tuberculosis, Final Data - United States, 1986. Atlanta, **M.M.W.R.**, v.36, n.50&51, p. 817-20, 1988.

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.

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.

CHAISSON, R.E. & SLUTKIN, G. Aids Commentary. **J. Infect. Dis.**, v.159, n.1, p. 96-100, 1989.

CLERICI, M. & SHEARER, G.M. The Th1-Th2 Hypothesis of HIV Infection: New Insights. **Immunol. Today**, v.14, p.107-11, 1993.

DALCOMO, M. P. & KRITSKI, A.L. Tuberculose e Co- Infecção pelo HIV. **J.Pneumol.**, v.19, n.2, p. 63-72, 1993.

- DANNENBERG, A. M. Delayed-Type Hipersensitivity and Cell Mediated Immunity in the Pathogenesis of Tuberculosis. **Immunol.Today**, v.12, n.7, p. 228-33, 1991.
- De PAULA, A. **Tuberculose Pulmonar**. Rio de Janeiro, José Olympio, 1937. p. 56-8.
- 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.
- DUPON, M.; RAGNAUD and the Groupe des Infectiologues du Sud de la France. Tuberculosis in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus 1. A Retrospectove Multicentre Study of 123 Cases in France. **Quaterly Journal of Medicine**, v.306, p. 719-30, 1992.
- EASTERBROOK, P. Tuberculosis in HIV Infection. **HIV & Current Trends**. v.4, n.1, p. 07-9, 1998.
- 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.
- 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.
- 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.

- GOTTLIEB, M.S.; SCHROFF, R.; SCHANKER, H.M.; WEISMAN, J.D.; FAN, P.T.; WOLF, R.A.; SAXON, A. *Pneumocystis Carinii* Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men: Evidence of a New Acquired Cellular Immunodeficiency. **N. Engl. J. Med.**, v.305, p. 1425-31, 1981.
- 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.
- 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.
- 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.
- HESSOL, N.A.; RUTHERFORD, G.N. LIFSON, A.R. The Natural History of HIV Infection in Cohort of Homosexual and Bisexual Men: A Decade of Follow-up. In : **IV International Conference on AIDS**. Abstract Book. 4096, Stockholm, Sweden. 1988.
- HOPEWELL, P.C. Overview of Clinical Tuberculosis. In: BLOOM, B.R. , ed. **Tuberculosis - Pathogenesis, Protection, and Control**. Washington-DC, American Society for Microbiology, 1994. p. 25-46.
- JAMAL, L.F. La Tuberculose Chez le Sujet Infecté par le Virus de L'Immunodeficiencia Humaine. Toulouse, 1990. [Mémoire – Université Paul Sabatier -Toulouse III Facultés de Médecine]
- 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].



- JAMAL, L.F.; KALICHMAN, A.O.; SANTOS, N.J.S; GALESÍ, V.M.N.; GIANNA, M.C. Possible Impact of Antiretroviral Therapy In HIV/TB Co-Infection. In : **30<sup>th</sup> IUATLD World Conference on Lung Health**. Abstract Book. S21, Madrid, Spain, 1999.
- 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.
- 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.
- 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.
- LIMA FILHO, M.T. Patogenia da Tuberculose. **J. Pneumol.**, v.19, n.1, p. 11-8, 1993.
- 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.
- LONG, R.; SCALCINI, M.; MANFREDA, J.; JEAN-BAPTISTE, M.; HERSHFIELD, 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.
- 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.

- 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.
- 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.
- NUNN, P.; GITHUI, W.; GATHUA, S. Tuberculosis and HIV Infection in Kenya. **Ann. Inter. Med.**, v.114, n.3, p. 252-3, 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.
- ORTONA, L.; CAUDA, R. Immunity and Pathogenesis of Tuberculosis. **Rays**. v.23, n.1, p. 55-63, 1998.
- PANTALEO, G.; GRAZIOSI, C.; FAUCI, A.S. The Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection. **N.Engl. J. Med.**, v.320, n.5, p. 327-35, 1993.
- 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.
- 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.
- 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.

- PITCHENICK, A.E.; FERTEL, D.; BLOCH, A.B. Mycobacterial Disease: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. **Chest Med.**, v.9, n.3, p. 425-41, 1988.
- 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.
- RIEDER, H.L.; CAUTHEN ScD, G.M.; KELLY, G.D.; BLOCH, A.B.; SNIDER, D.E. Tuberculosis in The United States. **JAMA.**, v.262, n.3, p. 385-9, 1989.
- RICH, A. R. **Patogenia de la Tuberculosis.** Buenos Aires, Alfa, 1946. p. 321-35.
- ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. **Imunologia.** 4<sup>a</sup> ed. São PAULO, Manole, 1997. Cap.2, p. 2.1-6, Cap.25, p. 25.7-12.
- ROMAGNANI, S.; MAGGI, E.; DEL PRETE, G.; Na alternative View of the Th1/Th2 Switch Hypotesis in HIV Infection. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, v. 10, p. iii-ix, 1994.
- ROSENBERG, Z.F.; FAUCI, A.S. Immunopathogenesis of HIV Infection. In: DeVITA, V.T., Jr.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S.A. **AIDS Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention.** 3. ed. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1992. p. 61-76.
- SÃO PAULO - SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE - PROGRAMA ESTADUAL DST/AIDS/C.V.E/C.R.T-DST/AIDS. **AIDS, 15 Anos de Epidemia.** Boletim Epidemiológico.(especial), p. 03-7, 1995.
- SÃO PAULO - SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE - CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. - Divisão de Tuberculose. **[Relatório]**. São Paulo, 1997.

- SADER, H.S.; OTA, L.H.; GIANNOTI 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.
- 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.
- 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.
- SHIMAO, T. Disaster Awaits Asia as TB & AIDS are neglected. **TB & HIV** v.5, p.2, 1995.
- 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.
- SNIDER JR, D.E. & ROPER, W.L. The New Tuberculosis. [Letter]. **N. Engl. J. Med.**, v.326, p. 703-5, 1992.
- SORIANO, E.; MALLOLAS, J.; GATEL, J.M.; MIRO, J.M.; PECCHIAR, M.; MENSA, J.; TRILLA, A.; MORENO, A. Characteristics of Tuberculosis in HIV-Infected Patients: a Case-control Study. **AIDS.**, v.2, p. 429-32, 1988.
- STEAD, W.W.; KERBY, G.R.; SCHLUETER, D.P.; JORDAHL, C.W. The Clinical Spectrum of Primary Tuberculosis in Adults. **Ann. Int. Med.** v. 68, p.731-745, 1968.
- SUNDERAM, G.; MCDONALD, R.J.; MANIATIS, T.; OLESKE, J.; KAPILA, R.; REICHAMN, B.L. Tuberculosis as a Manifestation of the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). **JAMA.**, v.256, n.3, p. 362-6, 1986.

TARANTINO, A. B. **Doenças Pulmonares**. 2. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1982. Cap.22, p. 400-22: Tuberculose.

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.

TRKOLA, A.; DRAGIC, T.; ARTHOS, J. BINLEY, J.M.; OLSON, W.C.;  
ALLAWAY, G.P.; CHENG-MAYER, C.; ROBINSON, J.; MADDON, P.J.;  
MOORE, J.P. CD4-dependent, Antibody-Sensitive Interactions Between  
HIV-1 and its Co-receptor CCR5. **Nature.**, v.384, p. 184-7, 1996.

UNAIDS - UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS. **AIDS  
Epidemic Update**. London, WHO/OMS, 1998. p. 01-5.

WARD, J.W.; BUSH, T.J.; PERKINS, H.A. The Natural History of  
Transfusional-associated Infection with Human Immunodeficiency Virus.  
**N. Engl. J. Med.**, v.321, p. 947-52.

WASKMAN, S.A. **A Vitória Sobre a Tuberculose**. São Paulo, Cultrix, 1964.  
p. 07-43.

WEBER, A.L.; BIRD, K.B.; JANOWER, M.L. Primary Tuberculosis in  
Childhood with Particular Emphasis on Changes Affecting the  
Tracheobronchial Tree. **Am. J. Roentgenol.**, v.103, p. 123-32, 1968.

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.

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.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Progress Report. Global Programme on AIDS.** Geneva, WHO, 1995. p. 01-6.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **TB/HIV - A Clinical Manual.** WHO/TB/96.200. Italy, Ferrero, 1996. p. 19-32.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Situation of the HIV/AIDS Pandemic, end 1999. **Weekly Epidemiological Record. WHO**, v.74, n.47, p. 401-4, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Tuberculosis Control. **WHO Report 1999**, Geneva, WHO/TB 1999.

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.

---

\* De acordo com:

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. **Estrutura e apresentação de dissertações e teses.** Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha. São Paulo, Serviço de Biblioteca e Documentação, 1996.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com LIST OF JOURNALS INDEXED IN INDEX MEDICUS.

## 8. Anexos

### Anexo 1

#### Caso confirmado de AIDS

Para efeito de notificação ao Ministério da Saúde será considerado caso de AIDS:

- Todo adulto que apresente evidência laboratorial de infecção pelo HIV(\*) e, independentemente da presença de outras causas de imunodeficiência:
  - A. Um conjunto de sinais e sintomas/doenças que somem 10 pontos, segundo o **Critério OPAS/Caracas ( Rio de Janeiro/Caracas )**.  
e/ou
  - B. Pelo menos uma doença indicativa de AIDS, incluindo Pneumonia por *Pneumocystis carinii*, toxoplasmose cerebral, herpes simples muco-cutâneo de duração > um mês, retinite por citomegalovirus e candidíase do esôfago diagnosticadas presuntivamente (**Critério CDC modificado-item 1**).

**Critério excepcional:** Será considerado caso de AIDS, todo adulto com teste laboratorial para o HIV não realizado, ou de resultado desconhecido e que apresente pelo menos uma doença indicativa de AIDS diagnosticada definitivamente (**Critério CDC modificado-item 2**), desde que excluídas as seguintes causas de imunodeficiência:

- Corticoterapia sistêmica em altas doses ou de longo tempo, ou terapia imunossupressiva/citotóxica iniciada pelo menos três meses antes do diagnóstico da doença indicativa.
- Pelo menos uma das seguintes doenças diagnosticadas em até três meses após o diagnóstico da doença indicativa: Hodgkin, linfoma não hodkin (outro que não o linfoma primário do cérebro), leucemia linfocítica, mieloma múltiplo, qualquer outro câncer do tecido linforreticular ou histiocítico, linfadenopatia angioimunoblástica.
- Síndrome de imunodeficiência genética (congenita) ou uma síndrome de imunodeficiência, que não seja pelo HIV, como a que envolve hipogamaglobulinemia.

(\*) No contexto da vigilância epidemiológica de casos de AIDS, evidência laboratorial existe quando uma amostra de soro é repetidamente reativa em um teste para pesquisa e anticorpos anti-HIV( p. ex., ELISA) e/ou apresenta um teste positivo para antígeno e/ou cultura positiva.

## Anexo 2

### Critério CDC Modificado

#### Doenças Indicativas de AIDS

##### **1. Com evidência laboratorial de infecção pelo HIV e independente da presença de outras causas de imunodeficiência:**

As seguintes doenças serão consideradas indicativas de AIDS se diagnosticadas por método **definitivo** ou **presuntivo**:

- Pneumonia por *Pneumocystis carinii*.
- Toxoplasmose cerebral.
- Retinite por citomegalovírus.
- Herpes simples muco-cutâneo > 1 mês.
- Candidíase do esôfago.

As seguintes doenças serão consideradas indicativas de AIDS se diagnosticadas exclusivamente por método definitivo:

- Isosporíase com diarreia persistente > 1 mês.
- Criptosporidíase com diarreia persistente > 1 mês.
- Citomegalovirose em local que não o olho, e além do fígado, baço ou linfonodos.
- Herpes simples dos bronquios, pulmão ou trato gastro-intestinal.
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva.
- Candidíase da traquéia, brônquios ou pulmão.
- Criptococose extrapulmonar.
- Histoplasmose disseminada (em órgãos que não o pulmão ou linfonodos cervicais ou hilares, ou em um desses órgãos associado a qualquer outra localização).
- Coccidiomicose disseminada (em órgãos outros que não o pulmão ou linfonodos cervicais ou hilares, ou em um desses órgãos associado a qualquer outra localização).
- Septicemia recorrente por *Salmonella spp* (não tifóide).
- Qualquer micobacteriose disseminada que não seja tuberculose (em órgãos outros que não o pulmão, pele ou linfonodos cervicais ou hilares, ou em um desses órgãos associado a qualquer outra localização).
- Linfoma primário do cérebro em qualquer idade.
- Outro linfoma não Hodgkin de células B ou fenótipo imunológico desconhecido e dos seguintes tipos histológicos.
  - a. Linfoma maligno de células grandes não clivadas (tipo Burkitt ou não Burkitt).
  - b. Linfoma maligno imunoblástico (termos equivalentes: linfoma maligno de células grandes imunoblástico, linfossarcoma imunoblástico, sarcoma imunoblástico, linfoma “high-grade”).



Nota : Não estão incluídos linfomas de células T (fenótipo imunológico) ou de tipo histológico não descrito ou descrito como linfocítico, linfoblástico, células pequenas não clivadas ou linfoplasmocítico,

**2. Com teste laboratorial para o HIV não realizado ou de resultado desconhecido desde que excluídas outras causa de imunodeficiência.**

As seguintes doenças serão consideradas indicativas de AIDS se diagnosticadas exclusivamente por **método definitivo**.

- Pneumonia por *Pneumocystis carinii*.
- Toxoplasmose cerebral.
- Criptosporidíase com diarreia persistente > 1 mês.
- Citomegalovirose em local que não ou além do fígado, baço ou linfonodo.
- Herpes simples muco-cutâneo > 1 mês, dos brônquios, pulmão ou trato gastro-intestinal.
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva.
- Candidíase do esôfago, traquéia, brônquios ou pulmão.
- Micobacteriose disseminada por *Mycobacterium avium complex* ou *M. kansasii* (em órgãos outros que não o pulmão, pele, ou linfonodos cervicais ou hilares, ou em um desses órgãos associado a qualquer outra localização).
- Linfoma primário do cérebro em paciente < 60 anos.
- Sarcoma de Kaposi em paciente < 60 anos.

**Anexo 3****Critério de Pontuação Rio de Janeiro/Caracas (OPAS/Caracas)**

| Sinais/sintomas/doenças   | Pontos |
|---|--------|
| Sarcoma de Kaposi   | 10     |
| Tuberculose disseminada/extrapulmonar/<br>Pulmonar não cavitária                    | 10     |
| Candidíase oral ou leucoplasia pilosa   | 5      |
| Tuberculose pulmonar cavitária ou não especificada                                  | 5      |
| Herpes Zoster em indivíduo $\leq$ 60 anos   | 5      |
| Disfunção do sistema nervoso central  | 5      |
| Diarréia $\geq$ um mês  | 2      |
| Febre $\geq$ 38° C. $\geq$ um mês   | 2      |
| Caquexia ou perda de peso $>$ 10%   | 2      |
| Astenia $\geq$ um mês   | 2      |
| Dermatite persistente   | 2      |
| Anemia e/ou linfopenia e/ou trombocitopenia   | 2      |
| Tosse persistente ou qualquer pneumonia<br>(exceto tuberculose)                     | 2      |
| Linfadenopatia $\geq$ um cm.<br>$\geq$ dois sitios extra-inguinais<br>$\geq$ um mês | 2      |

### **Notas explicativas**

**Sarcoma de Kaposi:** diagnóstico definitivo ou presuntivo, através do reconhecimento macroscópico de nódulos ou placas eritematosas ou violáceas características na pele e/ou mucosas.

**Tuberculose disseminada/extrapulmonar/pulmonar não cavitária:** tuberculose disseminada (especialmente do SNC), incluindo as formas pulmonares, radiologicamente atípicas ou não, associadas a outra localização extrapulmonar ou tuberculose extrapulmonar em mais de uma localização (especialmente ganglionar) ou tuberculose pulmonar com padrão radiológico atípico (miliar, infiltrado intersticial, não cavitário). Diagnóstico etiológico através de baciloscopia, histologia ou cultura.

**Disfunção do sistema nervoso central:** indicada por confusão mental ( p. ex., desorientação temporal ou espacial), demência, diminuição do nível de consciência (p. ex., estupor ou coma), convulsões, encefalite, meningites de qualquer etiologia (exceto criptococo) incluindo as de etiologia desconhecida, mielites e/ou testes cerebelares anormais.

**Candidíase oral:** pode ser diagnosticada pela aparência macroscópica de placas brancas em base eritematosa removíveis na mucosa oral.

**Leucoplasia pilosa:** placas brancas pilosas não removíveis, na língua.

**Diarréia ≥ um mês:** duas ou mais evacuações frouxas ou líquidas por dia, constante ou intermitente por pelo menos um mês.

**Febre ≥ 38 C ≥ um mês:** constante ou intermitente.

**Caquexia ou perda de peso > 10%:** emaciação ou perda de peso > 10% do peso normal do paciente.

**Anemia:** hematócrito < 30% em homens e 25% em mulheres, ou hemoglobina < 6,80 mmol/L (< 110g/L) em homens e < 6,20 mmol/L (<100g/L) em mulheres.

**Linfopenia:** contagem absoluta de linfócitos <  $1 \times 10^9/L$  (<1000/mm<sup>3</sup>).

**Trombocitopenia:** <  $100 \times 10^9/L$  (<100.000/mm<sup>3</sup>).

**Tosse persistente ou qualquer pneumonia(exceto tuberculose):** qualquer pneumonia ou pneumonite determinada radiologicamente ou por outro método de diagnóstico.

**Anexo 4****Gabarito para Padronização dos Laudos das Radiografias de Tórax.**

**01 - Identificação :** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ n° \_\_\_\_\_ coorte \_\_\_\_\_

**Data Rx** \_\_/\_\_/\_\_

**02 - Radiografia :**

a - PA + P

b - PA

**03 - Achados Radiológicos :**

I - Aspecto radiológico normal do pulmão, mediastino e pleura.

**II - Alterações radiográficas :****II.1 - Infiltrado alveolar**

( ) campos(c). superiores

( ) c. médio

( ) c. inferiores

**II.2 - Consolidação**

( ) c. superiores

( ) c. médio

( ) c. inferiores

**II.3 - Brocograma aéreo**

( ) c. superiores

( ) c. médio

( ) c. inferiores

**II.4 - Infiltrado reticular**

( ) c. superiores

( ) c. médio

( ) c. inferiores

**II.5 - Infiltrado miliar**

( ) c. superiores

( ) c. médio

( ) c. inferiores

**II.6 - Infiltrado retículo-nodular**

- c. superiores
- c. médio
- c. inferiores

**II.7 - Infiltrado interstício-alveolar**

- c. superiores
- c. médio
- c. inferiores

**II.8 - Nódulo pulmonar não calcificado**

- c. superiores
- c. médio
- c. inferiores

**II.9 - Outros :** \_\_\_\_\_**IV - Escavação/Cavidade :****IV.1 - Única**

- c. superiores
- c. médio
- c. inferiores

**IV.2 - Múltiplas - nº** \_\_\_\_\_

- c. superiores
- c. médio
- c. inferiores

**IV.3 - Tamanho** \_\_\_\_\_**IV.4 - Localização específica ( caso necessário )** \_\_\_\_\_**V - Calcificação :****V.1 - Nódulo único calcificado**

- c. superiores
- c. médio
- c. inferiores

**V.2 - Múltiplos nódulos calcificados, nº** \_\_\_\_\_

- c. superiores
- c. médio
- c. inferiores

**VI - Hilo :**

VI.1 - Aumento hilar direito

VI.2 - Aumento hilar esquerdo

VI.3 - Aumento hilar bilateral

VI.4 - Outros : \_\_\_\_\_

**VII - Derrame pleural :**

VII.1 - Derrame pleural à direita

VII.2 - Derrame pleural à esquerda

VII.3 - Derrame pleural bilateral

**VIII - Espessamento pleural :**

VIII.1 - Espessamento pleural apical dir.

VIII.2 - Espessamento pleural apical esq.

VIII.3 - Espessamento pleural apical bilat.

VIII.4 - Outros : \_\_\_\_\_

**IX - Alterações cicatriciais :**

IX.1 - Fibrose apical dir.

IX.2 - Fibrose apical esq.

IX.3 - Fibrose apical bilat.

IX.4 - Retração hilar dir.

IX.5 - Retração hilar esq.

IX.6 - Retração hilar bilat.

IX.7 - Outros : \_\_\_\_\_

---

( ) Radiologista 1

( ) Radiologista 2

( ) Radiologista 3

**Anexo 5****Gabarito utilizado para leitura de BAAR****Padrão :**

( - ) : Não se encontram BAAR em 100 campos observados

( + ) : < 01 BAAR/campo, em 100 campos observados

( ++ ) : 01 a 10 BAAR/campo, em 50 campos observados

( +++ ) : > 10 BAAR/campo, em vinte campos observados

**Graduação de amostras paucibacilares consideradas:**

1 BAAR em 100 campos observados

2 BAAR em 100 campos observados

3 BAAR em 100 campos observados

4 BAAR em 100 campos observados

5 BAAR em 100 campos observados

1 BAAR em 200 campos observados

2 BAAR em 200 campos observados

3 BAAR em 200 campos observados

4 BAAR em 200 campos observados

5 BAAR em 200 campos observados

1 BAAR em 300 campos observados

2 BAAR em 300 campos observados

3 BAAR em 300 campos observados

4 BAAR em 300 campos observados

5 BAAR em 300 campos observados

**Anexo 6****INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS TB/AIDS**

Coorte: \_\_\_\_\_

**01 - Identificação:**

Nome: \_\_\_\_\_ nº \_\_\_\_\_

Pront.: \_\_\_\_\_ Data nasc.: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ idade \_\_\_\_\_

Sexo: masc.  AIDS CASO SIM  Categoria de transmissão: \_\_\_\_\_  
 fem.

**02 - Dados sobre a tuberculose:**

Tratamento anterior: sim  Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 não

Forma clínica: \_\_\_\_\_

Data de início do tratamento atual: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Drogas utilizadas: \_\_\_\_\_

**03 - Dados laboratoriais e radiológicos:****Material - 01 :** \_\_\_\_\_

Baciloscopia: pos. +  /++  /+++  paucib.  data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 neg.  m.insuf.  ã realiz.

Cultura: pos.  neg.  contam.  data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Identif. \_\_\_\_\_

Antibiogr.: padrão  resist.:  (\_\_\_\_\_)



**Material - 02 :** \_\_\_\_\_

Baciloscopia: pos. +  /++  /+++  paucib.  data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 neg.  M.Insuf  não realiz.

Cultura: pos.  neg.  contam.  data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Identif. \_\_\_\_\_

Antibiogr.: padrão  resist.:  ( \_\_\_\_\_ )

**Material - 03 :** \_\_\_\_\_

Baciloscopia: pos. +  /++  /+++  paucib.  data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 neg.  M.Insuf  não realiz.

Cultura: pos.  neg.  contam.  data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Identif. \_\_\_\_\_

Antibiogr.: padrão  resist.:  ( \_\_\_\_\_ )

**03 - b. PPD:** sim  \_\_\_\_\_ mm data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 não

**03 - c. CD4:** sim  \_\_\_\_\_ /mm<sup>3</sup> data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 CD8: \_\_\_\_\_ /mm<sup>3</sup>  
 não

**03 - d. Radiologia pulm.:** sim  não  data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 laudo radiologista : concorda  discorda

**04 - Situação após 1 ano do início do tratamento para TB:**

**Status vitae** : Vivo c/ AIDS  Vivo s/AIDS

Desconhecido

Óbito: sim  não

Data do óbito: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data do óbito, se antes do tratamento: sim  não  \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Tempo sobrevida \_\_\_\_\_

**Anexo 7**

**Distribuição da Casuística Segundo Presença de Cavidade na Radiografia de Tórax em 14 pacientes, relacionando com CD4+, TT, Identificação de *M. tuberculosis* e TB prévia.**

| <b>Coorte</b> | <b>CD4+</b><br>(cél./mm <sup>3</sup> ) | <b>TT</b><br>(mm) | <b><i>M. tuberculosis</i></b> | <b>TB Progressa</b> |
|---------------|--|-------------------|-------------------------------|---------------------|
| ε             | 003                                    | NR                | não                           | <b>sim</b>          |
| β             | 005                                    | NR                | não                           | não                 |
| φ             | 013                                    | 00                | <b>sim</b>                    | não                 |
| α             | 014                                    | 00                | <b>sim</b>                    | não                 |
| ε             | 018                                    | NR                | não                           | <b>sim</b>          |
| φ             | 019                                    | NR                | <b>sim</b>                    | não                 |
| φ             | 061                                    | 00                | não                           | <b>sim</b>          |
| ε             | 079                                    | NR                | não                           | não                 |
| φ             | 083                                    | NR                | não                           | <b>sim</b>          |
| χ             | 128                                    | 00                | não                           | não                 |
| α             | 175                                    | 00                | não                           | não                 |
| α             | 285                                    | 00                | <b>sim</b>                    | não                 |
| α             | 375                                    | NR                | <b>sim</b>                    | <b>sim</b>          |
| δ             | 393                                    | Flic.             | <b>sim</b>                    | não                 |

NR = não realizado

Flic. = flictenular