

VERÔNICA MARIA SINKOC

**TUBERCULOSE EM PACIENTES ADULTOS INFECTADOS
PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA
ATENDIDOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**

CAMPINAS

2002

VERÔNICA MARIA SINKOC

***TUBERCULOSE EM PACIENTES ADULTOS INFECTADOS
PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA
ATENDIDOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS***

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre
em Saúde Coletiva.*

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Helenice Bosco de Oliveira.

CAMPINAS

2002

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Sinkoc, Verônica Maria
Si65t Tuberculose em pacientes adultos infectados pelo Vírus da
Imunodeficiência Humana atendidos no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual
de Campinas. / Verônica Maria Sinkoc. Campinas, SP : [s.n.], 2002.

Orientador : Helenice Bosco de Oliveira
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Tuberculose. 2. Aids (Doença). 3. Epidemiologia. I. Helenice Bosco de
Oliveira. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
III. Título.

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador: Profa. Dra. Helenice Bosco de Oliveira

Membros:

1. Profa. Dra. Helenice Bosco de Oliveira

2. Prof. Dr. Péricles Alves Nogueira

3. Prof. Dr. Francisco Hideo Aoki

Curso de pós-graduação em Saúde Coletiva da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 17/12/2002

851526000
300325198

Aos meus pais,

Amélia e Jacob

(In memoriam)

Toda minha gratidão pelo exemplo de perseverança, pela preocupação e empenho com a formação pessoal dos filhos, oferecendo aquilo que acreditavam ser sólido e duradouro, sem medir sacrifícios para tal.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes, razão maior deste trabalho.

À Prof^a. Dr^a. Priscila Papaiordanou (In memoriam), por me mostrar que não se deve ter medo de nada, que desafios existem para que sejam enfrentados, que o ser humano jamais deve desistir de lutar.

À Prof^a. Dr^a. Helenice Bosco de Oliveira, pela orientação e confiança na minha capacidade.

Ao Prof. Dr. Francisco H. Aoki, pelo exemplo de que o cuidado ao paciente está acima de tudo e que a boa vontade é o melhor recurso.

Aos funcionários Setor de Micobatórias, Laboratório de Microbiologia do HC-UNICAMP, Wagner Roberto de Andrade, Marcel Loh e Dr^a. Angela Von Nowakonski que, por razões inerentes ao seu trabalho, colaboraram na qualidade deste estudo.

Aos Profissionais da Saúde envolvidos na assistência aos pacientes no HC-UNICAMP, pelas atividades desenvolvidas que permitiram este estudo.

À Andréa Ferreira Semolini e Helymar Machado da Comissão de Pesquisa – Estatística da FCM-UNICAMP, pela ajuda que fez a diferença..

À Célia, minha irmãzinha querida, que me descobriu antes de mim mesma, agradeço por todo tipo de apoio e incentivo.

À Olívia P. Brognoni, pelas tantas vezes que me ofereceu seus ouvidos, seu colo, sua sabedoria de vida.

À Mariângela R. Resende, minha amiga inesperada, que o trabalho, o tempo e as dificuldades ajudaram a construir, sou grata pelo incentivo e sugestões.

À Isilda Mira de Assumpção e Sônia Cavinatto, minhas amigas e cúmplices, sem as quais muito do que faço não teria o gostinho que tem, no que diz respeito ao atendimento dos pacientes.

À *Rosely M. de Figueiredo*, pela dica de fazer um trabalho de pedaço em pedaço, quando o fim parece impossível.

Ao *Willians Valentini Jr*, minha gratidão por me ensinar a pescar.

À *Verônica Alencar Moura*, pelo cuidado em me oferecer condições de concluir este.

Aos meus colegas de todos os dias do NVE-HC-UNICAMP, *Edna, Eliane, Eliene, Ellis, Gema, Lia, Márcia, Mariângela, Olívia, Priscila, Rodrigo, Rosely e Sueli*, com quem divido a alegria de concluir este trabalho, obrigada pela paciência neste período conturbado.

Aos meus irmãos *Hilário e seus: Gabriela e Pedro e France; Afonso e seus: Schedy e Mariza; Célia e André (irmão pelo acaso) e o pimpolho que está por vir*, pela compreensão com a minha ausência e descuido.

Aos meus amigos, pela tolerância com a pouca atenção dedicada neste período.

Às pessoas que surgiram, inesperadamente, durante esta fase da minha vida em decorrência das minhas dificuldades e buscas, pela oportunidade de descobrir coisas novas.

Canção do vento e da minha vida

*O vento varria as folhas,
O vento varria os frutos,
O vento varria as flores...
E a minha vida ficava
Cada vez mais cheia
De frutos, de flores, de folhas.*

*O vento varria as luzes
O vento varria as músicas,
O vento varria os aromas...
E a minha vida ficava
Cada vez mais cheia
De aromas, de estrelas, de cânticos.*

*O vento varria os sonhos
E varria as amizades...
O vento varria as mulheres...
E a minha vida ficava
Cada vez mais cheia
De afetos e de mulheres.*

*O vento varria os meses
E varria os teus sorrisos...
O vento varria tudo!
E a minha vida ficava
Cada vez mais cheia
De tudo.*

Manuel Bandeira

	<i>PÁG.</i>
RESUMO	<i>xxxiii</i>
ABSTRACT	<i>xxxvii</i>
1. INTRODUÇÃO	41
1.1. Epidemiologia.....	43
1.2. Fisiopatologia.....	48
1.3. Diagnóstico.....	48
1.4. Tratamento e evolução.....	50
1.5. Justificativa.....	52
2. OBJETIVOS	55
3. CASUÍSTICA E MÉTODO	59
3.1. População de estudo	61
3.1.1. Definição de caso.....	61
3.1.2. Critérios de inclusão e exclusão.....	63
3.2. Local do Estudo.....	63
3.3. Método.....	64
3.3.1. Tipo de estudo.....	64
3.3.2. Fonte de dados.....	64
3.3.3. Coleta de dados.....	65
3.3.4. Caracterização das variáveis.....	65
3.3.4.1. Variáveis demográficas e epidemiológicas.....	65
3.3.4.2. História clínica.....	68

3.3.4.3. Apresentação clínica e diagnóstico da tuberculose.....	71
3.3.4.4. Tratamento de tuberculose.....	75
3.3.4.5. Evolução dos pacientes.....	81
3.4. Análise de dados.....	82
4. RESULTADOS.....	83
4.1. Aspectos demográficos e epidemiológicos.....	86
4.2. História clínica.....	89
4.3. Apresentação clínica e diagnóstico da tuberculose.....	93
4.4. Tratamento de tuberculose.....	104
4.5. Evolução dos pacientes.....	108
5. DISCUSSÃO.....	115
5.1. Aspectos demográficos e epidemiológicos.....	117
5.2. História clínica.....	124
5.3. Apresentação clínica e diagnóstico da tuberculose.....	131
5.4. Tratamento de tuberculose.....	143
5.5. Evolução dos pacientes.....	147
6. CONCLUSÃO.....	155
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	159
8. ANEXOS.....	177

LISTA DE ABREVIATURAS

<i>AIDS</i>	Acquired ImmunoDeficiency Syndrome (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)
ATS	American Thoracic Society
BAAR	Bacilo Álcool Ácido Resistente
BCL	BaCiLoscopia
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CLCD4	Contagem de Linfócitos T CD4
E	Etionamida
FIE	Ficha de Investigação Epidemiológica
H	Hidrazida (isoniazida)
HAART	Highly Active Anti Retroviral Treatment
HC-UNICAMP	Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Vírus da Imunodeficiência Humana)
IP	Inibidor de Protease
ITRN	Inibidor de Transcriptase Reversa Nucleosídeo
ITRNN	Inibidor de Transcriptase Reversa Não Nucleosídeo
M	etaMbutol
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>MOTT</i>	<i>Mycobacterim Others Than Tuberculosis</i>
NVE	Núcleo de Vigilância Epidemiológica
OPAS	Organizacion Panamericana de la Salud (Organização Panamericana de Saúde)

R	Rifampicina
RX	Exame Radiológico
S	eStreptomicina
TARV	Terapia Anti-RetroViral
TB	TuBerculose
WHO	World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)
Z	PiraZinamida

LISTA DE TABELAS

	<i>PÁG.</i>
Tabela 1. Recomendações terapêuticas para tratamento de tuberculose, segundo protocolos.....	78
Tabela 2. Medicamentos tuberculostáticos e reações adversas associadas (ATS, 1994; CDC, 1998).....	80
Tabela 3. Casos de tuberculose segundo forma clínica e sorologia para o HIV, notificados pelo NVE-HC-UNICAMP, 1998.....	85
Tabela 4. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo faixa etária, sexo e relação masculino/feminino. HC-UNICAMP, 1998.....	86
Tabela 5. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo escolaridade e sexo. HC-UNICAMP, 1998.....	87
Tabela 6. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo sexo e preferência sexual. HC-UNICAMP, 1998.....	88
Tabela 7. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo sexo e categoria de exposição ao HIV. HC-UNICAMP, 1998.....	89
Tabela 8. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo ocasião da descoberta da infecção pelo HIV. HC-UNICAMP, 1998.....	90
Tabela 9. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo ocasião do diagnóstico de AIDS. HC-UNICAMP, 1998.....	91
Tabela 10. Casos estudados segundo ocasião da descoberta da infecção pelo HIV e história de tuberculose anterior. HC-UNICAMP, 1998.....	91

Tabela 11.	Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo contagem de linfócitos T CD4 e momento do diagnóstico de infecção pelo HIV. HC-UNICAMP, 1998.....	92
Tabela 12.	Casos estudados segundo história de tuberculose anterior e classificação CDC 1993 para AIDS. HC-UNICAMP, 1998.....	93
Tabela 13.	Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo forma de apresentação e variáveis de interesse. HC-UNICAMP, 1998.....	94
Tabela 14.	Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo critério de diagnóstico e exame utilizado. HC-UNICAMP, 1998.....	95
Tabela 15.	Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo forma de apresentação clínica e critério de diagnóstico. HC-UNICAMP, 1998.	96
Tabela 16.	Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo exame radiológico de tórax. HC-UNICAMP, 1998.....	96
Tabela 17.	Casos de tuberculose pulmonar isolada e associada em adultos infectados pelo HIV, segundo os exames aplicados para o diagnóstico no sítio pulmonar. HC-UNICAMP, 1998.....	97
Tabela 18.	Formas de apresentação da tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo sítios de acometimento extrapulmonar. HC-UNICAMP, 1998..	98
Tabela 19.	Utilização do exame de escarro para diagnóstico da tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo apresentação clínica pulmonar isolada e combinada. HC-UNICAMP, 1998.....	100
Tabela 20.	Utilização do exame de escarro para diagnóstico da tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo apresentação clínica extrapulmonar. HC-UNICAMP, 1998.....	100
Tabela 21.	Tuberculose pulmonar com critério de confirmação em adultos infectados pelo HIV, segundo concordância de baciloscopia e cultura de escarro. HC-UNICAMP, 1998.....	101

Tabela 22. Forma de apresentação clínica de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo solicitação de investigação de escarro. HC-UNICAMP, 1998.....	102
Tabela 23. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo solicitação da investigação de exame de escarro e nível de investigação. HC-UNICAMP, 1998.....	102
Tabela 24. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo necessidade de hospitalização e variáveis de interesse. HC-UNICAMP, 1998.....	103
Tabela 25. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo motivo de internação e forma de apresentação clínica. HC-UNICAMP, 1998.....	103
Tabela 26. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV internados, segundo hipótese de diagnóstico e investigação através de baciloscopia de escarro. HC-UNICAMP, 1998.....	104
Tabela 27. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo situação do seguimento de tratamento. HC-UNICAMP, 1998.....	105
Tabela 28. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo o uso de rifampicina na fase de ataque do tratamento. HC-UNICAMP, 1998.....	105
Tabela 29. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo o uso de rifampicina na fase de manutenção do tratamento. HC-UNICAMP, 1998.....	106
Tabela 30. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo tipo de alta e tempo de tratamento. HC-UNICAMP, 1998.....	109
Tabela 31. Análise univariada das variáveis relacionadas ao diagnóstico prévio ou simultâneo da infecção pelo HIV em adultos com tuberculose. HC-UNICAMP, 1998.....	111

Tabela 32.	Modelo final de regressão logística, obtido pela análise multivariada das variáveis relacionadas com diagnóstico prévio e simultâneo da infecção pelo HIV em adultos com tuberculose. HC-UNICAMP, 1998.....	112
Tabela 33.	Análise univariada das variáveis relacionadas à evolução para cura ou óbito em adultos infectados pelo HIV acometidos por tuberculose. HC-UNICAMP, 1998.....	113
Tabela 34.	Modelo final de regressão logística, obtido pela análise multivariada das variáveis relacionadas com evolução para cura ou óbito em adultos infectados pelo HIV, acometidos por tuberculose. HC-UNICAMP, 1998.....	114
Tabela 35.	Estudos brasileiros em pacientes infectados pelo HIV, segundo autores, local, período de execução e distribuição das formas de apresentação clínica da tuberculose.....	135
Tabela 36.	Estudos segundo as formas de apresentação clínica da tuberculose e respectivas médias de contagem de linfócitos T CD4.....	137
Tabela 37.	Estudos brasileiros em pacientes infectados pelo HIV, segundo autores, local, período de execução e a evolução do tratamento de tuberculose....	147

LISTA DE ANEXOS

	<i>PÁG.</i>
ANEXO 1. Ficha de Investigação epidemiológica de AIDS em pacientes de 13 anos ou mais.....	179
ANEXO 2. Ficha de Investigação epidemiológica de Tuberculose.....	181
ANEXO 3. Formulário de investigação da pesquisa.....	183
ANEXO 4. Lista de 42 municípios que compõem a DIR-12.....	185
ANEXO 5. Revisão 1993 de classificação do CDC para infecção pelo HIV e definição ampliada da vigilância da AIDS para adolescentes e adultos (CDC, 1992).....	187



RESUMO

Existe consenso de que a pandemia do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) desencadeou um aumento na incidência da tuberculose. Por outro lado, a tuberculose diminuiu a sobrevivência de pessoas com HIV.

Este estudo teve por objetivo descrever aspectos epidemiológicos, a apresentação clínica, diagnóstico e evolução de pacientes com co-infecção tuberculose-HIV.

Foi realizado estudo descritivo de pacientes adultos com tuberculose, notificados em 1998, pelo Núcleo de Vigilância Epidemiológica do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, que apresentavam sorologia positiva para o HIV.

Foram incluídos pacientes com 13 anos de idade ou mais. Noventa e oito pacientes foram estudados. A relação masculino/feminino foi de 2,6/1, sendo que as mulheres eram mais jovens e com menos escolaridade que os homens. Houve referência de drogadição por 54,8% dos pacientes e etilismo por 57,3%. A exposição anterior a doentes de tuberculose aconteceu em 43,9%. O diagnóstico de infecção pelo HIV foi simultâneo ao de tuberculose em 31,6% e a tuberculose foi a doença definidora de AIDS em 46,9% dos pacientes. O diagnóstico de infecção pelo HIV simultâneo à tuberculose esteve relacionado à hospitalização, enquanto o uso de drogas esteve relacionado ao diagnóstico prévio de infecção pelo HIV. A média e mediana de contagem de linfócitos T CD4 foram respectivamente 187 e 111 cel/mm³ no momento do diagnóstico da tuberculose. A apresentação clínica pulmonar isolada aconteceu em 39,8%, a extrapulmonar em 30,6% e associação de ambas em 29,6%. O diagnóstico de tuberculose foi realizado com base na presença de bacilo álcool-ácido resistente ou *M. tuberculosis* em 65,3% e exames que sugeriam tuberculose em 34,7% dos pacientes estudados. A internação por ocasião do diagnóstico de tuberculose aconteceu em 53,1%. A evolução dos casos foi de cura em 35,7%, abandono 21,4%, óbito 32,7% e transferência, 10,2%. Ao comparar cura e óbito, a hospitalização possibilitou 7,3 vezes mais chance de óbito.

Estes dados mostram a gravidade da tuberculose em pacientes com HIV. Estratégias para realizar diagnóstico precoce do HIV devem ser implementadas na população, favorecendo a aplicação de profilaxia para tuberculose e o controle da imunossupressão através de terapia anti-retroviral.



ABSTRACT

There is a consensus that the Human Immunodeficiency Virus (HIV) pandemic elevated the incidence of tuberculosis. On the other hand, tuberculosis reduces the survival rate of individuals with HIV.

The objective of this study was to describe epidemiological aspects as well as the clinical, diagnostic and evolutionary presentation of patients co-infected with HIV-tuberculosis.

A descriptive study was conducted on adult tuberculous patients who presented seropositive HIV. These patients were reported in 1998 by the Epidemiological Surveillance Group, Clinical Hospital, State University of Campinas (UNICAMP).

The study sample consisted of 98 patients whose ages were 13 years and above. The male/female ratio was 2.6:1. The women were younger than the men and had lower educational levels. Drug addiction was reported by 54.8% of the patients and 57.3% reported alcoholism. Previous exposure to tuberculosis had occurred in 43.9% of the patients. HIV and tuberculosis were diagnosed simultaneously in 31.6% and tuberculosis was the defining AIDS disease in 46.9% of the patients. The simultaneous diagnosis of HIV and tuberculosis was related to hospitalization while the use of drug was related to a previous diagnosis of HIV infection. The mean and median T CD4 lymphocytic counts at diagnosis of tuberculosis were 187 and 111 cells/mm³, respectively. The isolated pulmonary clinical presentation occurred in 39.8%, extrapulmonary in 30.6% and an association of both in 29.6%. Tuberculosis was diagnosed in 65.3% based on the presence of the Acid-Fast Bacilli (AFB) or the *M. tuberculosis* and by examinations that indicated 34.7%. After a diagnosis of tuberculosis, hospitalization occurred in 53.1%. The percentage of cases that evolved with a cure was 35.7%, 21.4% abandoned, 32.7% died and 10.2% were transferred. When cure was compared with death rate, it revealed that hospitalizations increased by 7.3 fold the chances of death.

These data demonstrate the severity of tuberculosis in HIV patients. Strategies for early HIV diagnosis should be implemented so that tuberculosis can be prophylactically treated and immunosuppression controlled with the antiretroviral therapy.



INTRODUÇÃO

Apesar de todos os recursos que se tornaram disponíveis no século 20 para o controle da tuberculose (TB), a doença ainda se mantém fora de controle. Políticas mundiais e regionais têm sido implementadas no sentido de reduzir sua ocorrência, através da prevenção e do tratamento.

1.1. EPIDEMIOLOGIA

Desde o aparecimento das primeiras drogas utilizadas no controle da TB, a doença vinha diminuindo sua ocorrência de maneira heterogênea em todo o mundo, porém tem sido consenso geral de que o surgimento da pandemia do Vírus da Imunodeficiência Humana-Human Immunodeficiency Virus (HIV) desencadeou um aumento na incidência da tuberculose (MURRAY, 1997).

Entre os anos de 1953 e 1985, o número de casos de TB nos Estados Unidos sofria uma redução média de 6% ao ano (HUEBNER e CASTRO,1995). Segundo o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), uma série de fatores facilitaram o ressurgimento da TB nos Estados Unidos: o advento da epidemia do HIV, imigração de países com alta prevalência de TB, deterioração da infra-estrutura dos serviços de assistência à saúde com concomitante terapia de TB incompleta entre moradores de rua e pacientes não aderentes ao tratamento, transmissão em ambientes de alto risco e aumento no número de casos com multidroga-resistência (CDC, 1992a). Tem sido verificado também, o aumento na incidência entre indivíduos de faixas etárias jovens, minorias étnicas e raciais (HUEBNER e CASTRO,1995).

De acordo com NARAIN et al.(1992) em relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) foi demonstrado que aproximadamente um terço da população mundial possuía evidência de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, com proporção total de infectados semelhante em países industrializados e em desenvolvimento. Porém, 75% das pessoas infectadas em países em desenvolvimento têm idade menor que 50 anos, em comparação a 20% das pessoas na mesma faixa etária que vivem em países industrializados (NARAIN et al., 1992).

Ao comparar dados de incidência global da TB, a WHO(2001a) estimou que existe um aumento anual de sua incidência em torno de 3%. Esta tendência se apresenta em cifras superiores à média em regiões onde a população é mais afetada pelo HIV, como países de África sub-saariana, costa oeste do Oceano Pacífico e sudoeste da Ásia. Apesar de diferenças intra-regionais, regiões com taxas menores de infecção pelo HIV, como América Latina, Europa, países economicamente desenvolvidos e poucos países da África, demonstram tendência a taxas inferiores de incidência anual de TB (WHO, 2001a).

Estimou-se que em 1990, 300 mil (4%) dos 7,5 milhões de casos novos de TB no mundo eram atribuídos à infecção pelo HIV e que até o ano 2000, cerca de 1,4 milhões (14%) dos 10,2 milhões de casos, ocorrendo a cada ano, poderiam ser atribuídos ao HIV (DOLIN et al., 1994). Dados sugerem que entre 5% e 10% das pessoas co-infectadas com HIV e *M.tuberculosis* desenvolverão TB a cada ano, enquanto apenas 0,2% das pessoas infectadas apenas com o bacilo desenvolverão a doença no mesmo período (DOLIN et al 1994). Esta previsão sofreu alterações segundo RAVIGLIONE et al.(1997), no qual com base em dados mais recentes, estimaram risco anual de adoecimento de TB de 5 a 15% para pessoas infectadas pelo HIV que vivem em países em desenvolvimento.

SUDRE et al. (1996a) constataram ampla diferença na incidência de TB em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida - Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) em 17 países da Europa, sendo que a maior incidência nos diferentes países estaria relacionada à prevalência de infecção pelo *M. tuberculosis* em cada país.

Num estudo de coorte multicêntrico e prospectivo de pacientes com HIV nos Estados Unidos, MARKOWITZ et al.(1997) também chegaram a mesma conclusão, em função da variabilidade da prevalência de infecção pelo *M. tuberculosis* entre várias regiões do país.

Alguns países têm apresentado alta prevalência de HIV no momento do diagnóstico da TB como o Haiti (CHAISSON et al., 1996). Na África, o mesmo foi comprovado em Zâmbia (ELLIOTT et al., 1995) e na África do Sul (DAVIES et al., 1999; MURRAY et al., 1999)

Segundo DYE et al.(1999), em 1997, estimou-se que tenha ocorrido no mundo a incidência de 8 milhões de casos novos e prevalência de 16,2 milhões casos de TB. A taxa de casos fatais esteve em torno de 23%, chegando a 50% em países com alta prevalência de infecção pelo HIV. Os autores ressaltam que 80% dos casos de TB ocorreram em 22 países com mais alta taxa de prevalência e representam 63% da população mundial. O Brasil consta desta lista em 13º lugar, com incidência estimada de 122.000 casos gerando taxas de incidência, prevalência e mortalidade respectivamente de 75, 115, e 11 casos por 100.000 habitantes em 1997.

Uma revisão realizada pela WHO sobre dados de TB no Brasil, abrangendo o período compreendido entre 1990 a 1995, estimou que a taxa anual de infecção pelo M tuberculosis seria de 0,8% na população e 5 a 10% em pacientes com HIV(PIO et al., 1997).

Segundo dados da WHO(2002), em 1998, no Brasil, foram notificados 95.009 casos de TB. Esclarecendo estes dados, o Ministério da Saúde (BRASIL, 2002c) aponta 82.931 casos novos notificados com taxa de incidência de 51,3 casos por 100.000 habitantes. Até 1998, segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2002b), o Brasil tem acumulado 176.466 casos de AIDS notificados desde o seu aparecimento no país, sendo que em 1998, a taxa de incidência foi de 14,3 casos por 100.000 habitantes.

No Brasil, a subnotificação de casos de TB associada com AIDS talvez tenha retardado a demonstração do impacto da AIDS na morbidade da TB, resultando na protelação de medidas governamentais mais eficazes na luta contra essas duas enfermidades. Os inquéritos de soroprevalência pelo HIV entre pacientes com TB são parciais e localizados, permitindo, entretanto observar que as taxas encontradas foram inferiores àquelas de países africanos e similares às observadas em algumas regiões nos EUA, com variações regionais, sendo mais elevada nas formas extrapulmonares e em pacientes internados. Por ocasião do diagnóstico da TB com referência para AIDS, geralmente feito em hospitais gerais, cerca de 51 a 77% deles se apresentavam na fase AIDS, semelhante ao relatado em outros países. Entretanto, entre pacientes com TB infectados pelo HIV atendidos em sanatórios e em unidades básicas de saúde, cerca de 88,5% encontravam-se na fase pré-AIDS (KRITSKI et al., 1995).

Segundo os dados de mortalidade no Brasil entre 1980 a 1990, (PAES e SILVA, 1999) apesar da diminuição de óbitos no grupo de doenças infecciosas e parasitárias como um todo, houve aumento da mortalidade pela TB. Também foi verificado discreto aumento de mortalidade em homens entre 35 a 39 anos e mulheres entre 20 a 24 anos por esta causa. Os autores sugerem que o aumento da morbi-mortalidade por TB esteja associado a crescente número de casos em pacientes com HIV.

Ao avaliar causas de mortalidade em jovens, VERMELHO e JORGE(1996) identificaram que doenças das glândulas endócrinas, da nutrição e do metabolismo e transtorno imunitário apareceram como segundo grupo mais importante de causa de óbito em 1991, nas cidades do Rio de Janeiro e São Paulo. Provavelmente isto foi devido ao aparecimento da AIDS no início da década de 80. O aumento nos coeficientes se deu principalmente, às custas do aumento verificado no sexo masculino. Sob o ponto de vista de evolução de óbitos em decorrência de TB, na cidade de São Paulo, no período 1985 a 1995, ANTUNES e WALDMAN(1999), constataram que também houve um aumento progressivo na mortalidade por TB, especialmente na faixa etária de 20 a 49 anos, que os autores atribuem ser em decorrência da interação com a AIDS, além da virtual perda de qualidade em programas específicos de controle da endemia de TB. Estes trabalhos são corroborados por GUIMARÃES(2000), que em avaliação temporal das doenças associadas à AIDS no Brasil no período 1980 a 1999, verificou que TB foi a segunda condição mais comumente associada à AIDS no momento da notificação, sendo suplantado apenas pela candidíase oral e ou de outro órgão.

Em Hospital de Referência para tratamento de infecção pelo HIV no Estado do Ceará, no período 1986 e 1992, a taxa de co-infecção TB-HIV foi de 30,6%, dos quais 76,8% tiveram diagnóstico de TB no primeiro ano de diagnóstico de AIDS (KERR-PONTES et al., 1997).

Em 1995, a taxa de infectados pelo HIV foi de 17,7% do total de casos novos de TB notificados no Estado de São Paulo. No entanto, este dado esconde grande variação entre os municípios do Estado. Enquanto a média das taxas no interior do Estado foi 17,6%, no mesmo ano, a taxa no município de Campinas foi igual a taxa de Ribeirão Preto

(35,9%), e inferior apenas com relação ao município de São José do Rio Preto (37,8%) (SÃO PAULO, 1996).

No Estado de São Paulo em 1998, o coeficiente de incidência de TB foi de 52,1 casos por 100.000 habitantes (BRASIL, 2002c; SÃO PAULO, 2002), sendo que no sexo masculino, neste ano o coeficiente de incidência variou de 81,0 a 121,8 casos por 100.000 habitantes nas faixas etárias de maiores de 20 anos. (SÃO PAULO, 2002). Em 1998 o coeficiente de incidência na cidade Campinas foi de 50,8 casos por 100.000 habitantes (CAMPINAS, 2002b), fazendo com que fosse incluída como um dos município prioritários para controle de TB.

Neste mesmo ano, o coeficiente de incidência de AIDS no Estado de São Paulo, foi de 27,2 casos por 100.000 habitantes. Campinas foi a 8ª cidade brasileira com maior número de casos acumulados desde o aparecimento da AIDS e coeficiente de incidência de 35,1 casos por 100.000 habitantes em 1998 (BRASIL, 2002b).

Desde o aparecimento da AIDS, o município de Campinas tem acumulado até 2001, 3098 casos de AIDS (CAMPINAS, 2002a). Em 1998 foram notificados 335 casos de AIDS em adulto com relação masculino/feminino de 2,6/1.

Ao investigar a prevalência de infecção pelo HIV em pacientes com diagnóstico de TB atendidos na rede pública de Campinas, no período de novembro de 1990 a julho de 1992, MORALES (1993) encontrou 6,2% de infectados pelo HIV, que foi considerado alto na época. O uso de álcool, tabagismo, antecedente transfusional, antecedente de doença sexualmente transmissível, sexo e raça não se relacionaram com a ocorrência de co-infecção TB e HIV. Porém as práticas sexuais de risco e o uso de drogas endovenosas estiveram presentes com maior frequência e de forma significativa nos pacientes infectados pelo HIV.

Em estudo de notificações de TB, durante 10 anos no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP), o número de pacientes infectados pelo HIV entre as notificações de TB foi da ordem de 18,7% em 1990, apresentou-se crescente até 1996, com 37,7% e decrescente a partir de 1997, chegando a 30,4% em 1999 (RESENDE et al, 2000).

1.2. FISIOPATOLOGIA

A infecção pelo HIV se caracteriza pelo comprometimento de células que expressam a molécula CD4 em sua superfície e, especificamente, pela perda progressiva de linfócitos T "helper" CD4 positivos. Estudos imunológicos demonstram que, em relação aos pulmões, células de linhagem monócito-macrófago contêm receptores CD4, sendo, portanto, suscetíveis aos efeitos citopáticos do HIV, reservatórios da infecção e, ainda, outras células sem receptores CD4 (do aparelho respiratório, sistema nervoso central, fígado e epiteliais) são também infectadas, sugerindo que virtualmente toda célula possa ser infectada pelo HIV (AGOSTINI et al., 1993)

Publicações clássicas (PITCHENIK et al., 1984; SUNDERAM et al., 1986; CHAISSON et al., 1987) demonstraram que entre indivíduos infectados pelo *M. tuberculosis*, a imunossupressão causada pelo HIV é a condição ou fator de risco mais importante para o adoecimento por TB, tendo em vista que os linfócitos T CD-4 positivos e os macrófagos (células comprovadamente infectadas pelo HIV) desempenham papel fundamental nas defesas contra as micobactérias. Esta evolução se dá tanto pela reativação endógena de infecções tuberculosas antigas latentes quanto pela rápida progressão para o adoecimento a partir de infecção exógena recente, em particular nas regiões de alto risco anual de infecção e alta prevalência de TB na população.

1.3. DIAGNÓSTICO

A TB é, com frequência, a primeira infecção detectada em pacientes infectados pelo HIV, quando os níveis de linfócitos CD4 caem abaixo de 450 células/mm³. Em outros pacientes, a doença aparece após o desenvolvimento de imunodeficiência severa, caracterizada por níveis de linfócitos CD4 inferiores a 200 cel./mm³ (PANTALEO et al., 1993; MARKOWITZ et al., 1997).

Porém, quando a contagem de linfócitos T CD4(CLCD4) for menor que 100 cél./mm³, a possibilidade de TB sistêmica também deve ser considerada (AILY et al., 1999).O grupo mais suscetível a esta forma de acometimento seria constituído por pacientes sem contato prévio às micobactérias do complexo *M. tuberculosis* através de vacina com *Bacilo Calmette Guérin* (BCG) ou infecção por *M. tuberculosis* anteriormente

(REYN, 1999). Ainda assim, além da TB, as micobactérias atípicas não pertencentes ao complexo tuberculose, denominadas *Mycobacterium others than tuberculosis* (MOTT) devem ser consideradas em pacientes imunossuprimidos (AILY et al., 1999; REYEN, 1999).

Em estudo de coorte multicêntrico e prospectivo de pacientes com HIV nos Estados Unidos (MARKOWITZ et al., 1997), constatou-se que a possibilidade de desenvolver TB em pacientes com CLCD4 inferior a 200 cél./mm³ era de 1,2 casos por pessoa-ano e quando a contagem era maior que o referido valor, a possibilidade caiu para 0,5 caso por pessoa-ano.

A apresentação de TB pulmonar em pacientes com HIV, mas com CLCD4 maior de 200 cél./mm³, ou sem sinais de comprometimento imunológico, tem sido semelhante à imagem radiológica da maioria dos pacientes imunocompetentes doentes de TB, com achados de infiltração de lobos superiores e cavitação, ao contrário de pacientes em imunossupressão avançada, no qual imagens atípicas são encontradas, (CHAISSON et al., 1987; KRITSKI et al., 1993; HAVLIR e BARNES, 1999; MURRAY et al., 1999). A positividade de baciloscopia (BCL) de escarro e de lavados brônquicos tende a ser baixa em pacientes com imunossupressão avançada, assim como a apresentação mais freqüente de formas extra-pulmonares (JONES et al., 1993; HAVLIR e BARNES, 1999; MURRAY et al., 1999).

A anergia ao teste tuberculínico em pacientes com HIV, residentes em áreas de alta prevalência de TB, pode representar um grande risco para que venham a desenvolver a doença (CASTRO, 1995), e tem sido relacionada com imunossupressão avançada (HOPEWELL, 1992).

Em estudo de coorte retrospectivo realizado no Brasil, envolvendo pacientes com notificação de AIDS no período 1982 a 1989, a TB foi a segunda doença mais freqüente como definição de caso de AIDS (CHEQUER et al., 1992).

Na cidade do Rio de Janeiro, no período 1995 a 1997 pacientes com co-infecção TB-HIV apresentaram mais freqüentemente forma extra-pulmonar do que pacientes sem HIV. Quando ocorreu forma pulmonar, a positividade de BCL de escarro foi menor que entre pacientes sem HIV (PACHECO et al., 1998). No Estado do Ceará, entre

1986 e 1992, a forma extra-pulmonar foi detectada em 23,9% de pacientes com HIV, contra 9,8% de pacientes sem HIV. (KERR-PONTES et al., 1997).

1.4. TRATAMENTO E EVOLUÇÃO

Desde o aparecimento da AIDS, recomendações específicas para tratamento de TB neste grupo de pacientes têm sido feitas. A primeira, pelo CDC (1986) sugere o tempo mínimo de nove meses de tratamento com esquema de múltiplas drogas. Esta recomendação também foi indicada pela AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS, 1994) para casos de retardo na resposta clínica ou microbiológica ao tratamento. Posteriormente, a recomendação do CDC sofreu alterações para situações em que havia presença de rifampicina e isoniazida para que fosse mantido este prazo. Porém, na ausência de um destes, o tempo de tratamento seria de pelo menos 18 meses ou, no mínimo 12 meses, após a conversão da cultura (CDC,1989).

A estratégia terapêutica com drogas anti-retrovirais tem sido aplicada através de protocolos de indicação da mesma, tanto por instituições de referência como para uso em programas específicos em vários países, inclusive no Brasil, com revisões atualizadas (CDC, 1998; BRASIL, 1999). Estas recomendações em geral são executadas e, em função de definição de caso de AIDS também atualizadas (CDC, 1992; BRASIL, 1998). Estas últimas incluem avaliação sobre carga viral e contagem de linfócitos T CD4.

A relação entre progressão da infecção pelo HIV e a baixa CLCD4 foi demonstrada através da quantificação de carga viral em plasma destes pacientes. Porém o prognóstico do paciente é estabelecido de forma mais eficiente quando ambos (carga viral e linfócitos CD4) são determinados (MELLORS et al., 1997).

Entre 1995 e 1996, o Food and Drug Administration (FDA) aprovou três produtos de uma nova classificação de drogas, os inibidores de protease (IP). São eles, o saquinavir (Invirase®), ritonavir (Norvir®) e indinavir (Crixivan®). Estas drogas tiveram importância na perspectiva de sobrevida destes pacientes. Para pacientes com HIV, além de diferença no tempo de tratamento, alguns esquemas alternativos de tratamento de TB são

propostos diante da impossibilidade de uso de rifampicina com inibidores de protease (CDC, 1996).

Em março de 1996, o Ministério da Saúde divulgou documento sumarizando conclusões do Grupo de Consenso sobre Terapia Anti-retroviral (BRASIL, 1996), onde além dos pontos de corte para recomendação da indicação da terapia anti-retroviral (TARV), disponibilizou inibidores de protease para pacientes em estado avançado de AIDS. O impacto destes sobre a perspectiva de vida destes pacientes tem sido extremamente positiva (JAMAL, 1998a; JAMAL et al., 1999).

Posteriormente, outra classe de drogas foi disponibilizada para tratamento anti-retroviral; são os inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeo (ITRNN), que também têm algumas restrições na associação com rifampicina (CDC, 1998).

Com o passar do tempo, o acúmulo de experiência na operacionalização de esquemas de tratamento de TB e diante das restrições de drogas houve várias propostas baseadas nas recomendações para tratamento em pacientes soronegativos para HIV. Os esquemas compõem-se basicamente de uma primeira fase (de ataque), onde são utilizados no mínimo três drogas tuberculostáticas e uma segunda (fase de manutenção) que utiliza, em geral, no mínimo duas drogas tuberculostáticas.

Estudos relacionando tempo de sobrevida em pacientes com co-infecção TB-HIV têm demonstrado a interferência negativa da TB sobre a infecção de HIV (ELLIOT et al., 1995; SHAFER et al., 1996) e no Brasil, durante o período 1982-1989, CHEQUER et al. (1992) encontraram tempo de sobrevivência com mediana de 6 meses para pacientes que tiveram TB como doença definidora de AIDS.

Entre as dificuldades no manejo do tratamento da TB, as altas taxas de abandono e o risco de desenvolvimento de resistência do *M. tuberculosis* às drogas de primeira linha aplicadas no tratamento, parecem ser dificultadas pelo maior tempo de tratamento que se faz necessário em alguns casos, dependendo da situação clínica do paciente e do esquema terapêutico proposto para tratar a infecção pelo HIV e a TB.

A resistência aos medicamentos tuberculostáticos também tem sido motivo de estudos, como o de MURRAY et al. (1999), na África do Sul, comparando resultados de tratamento entre pacientes com e sem HIV.

Apesar das taxas de resistência primária às drogas utilizadas no Brasil para tratamento de TB serem inferiores às observadas em Nova York, em pacientes acometidos por TB (com ou sem HIV), e semelhantes às observadas em países africanos, tem sido preocupante a diferença regional entre as taxas de resistência e a resistência primária à rifampicina e isoniazida (KRITSKI et al., 1995). O controle da TB entre infectados pelo HIV exige diagnóstico precoce, mediante reconhecimento de fatores de risco e tratamento adequado. Embora esteja estabelecido que a resposta terapêutica é positiva, é fundamental manter todos os casos sob controle clínico e assegurar a adesão ao tratamento (DALCOMO e KRITSKI, 1993).

Segundo dados da OPAS (1998), no período 1994 a 1997, o Brasil apresentou taxas de 8,6% de resistência primária a um ou mais medicamentos e a resistência à associação rifampicina e isoniazida foi de 0,9%.

No Centro de Referência para Tratamento de AIDS (CRT-AIDS) do município de São Paulo (JAMAL, 1998b), os resultados do tratamento de TB em pacientes em uso de TARV têm sido positivos quando comparados aos pacientes co-infectados durante o período 1986-1994, período este em que não havia disponibilidade de TARV. Os resultados de cura foram de 50% entre pacientes em uso de TARV e 17,4% entre os que não usaram. A taxa de óbito durante o tratamento também foi respectivamente de 26,5% e 52,3%.

O efeito da disponibilização de inibidores de protease na evolução da AIDS pôde ser notado tanto no CRT-AIDS de São Paulo, onde o número de casos de TB no serviço sofreu uma queda significativa, como no Estado de São Paulo, onde o volume de notificações de AIDS com tuberculose caiu de 28,6% para 26,1% entre 1996 e 1997. A taxa de infectados pelo HIV entre as notificações de TB do Estado também sofreu queda de 18,8% para 17,1% no mesmo período (JAMAL et al., 1999).

1.5. JUSTIFICATIVA

No HC-UNICAMP, pacientes infectados pelo HIV, têm sido atendidos e acompanhados desde o aparecimento da doença no Brasil. Assim como em outros serviços de referência para tratamento da doença e de suas complicações, o grupo é constituído de pacientes nas diversas fases da infecção, tanto devido à carência de serviços especializados

na região para atendimento, como também devido a encaminhamento para investigação de diagnósticos de alta complexidade.

Em 1998, o NVE do HC-UNICAMP notificou 306 casos de AIDS em pessoas com mais de 13 anos, cuja relação de sexo masculino/feminino foi de 1:1,8.

Neste ano, de acordo com Ministério da Saúde (BRASIL, 1998), com base no critério Critério Caracas, a principal condição definidora de AIDS no momento da notificação foi a candidíase oral (40%), seguida de disfunção do sistema nervoso central (30%) e TB pulmonar e/ou extrapulmonar (25%). Com relação ao Critério CDC modificado, as doenças mais frequentes foram a pneumonia por *P. carinii* (19,6%) e toxoplasmose cerebral (14,4%).

A alta prevalência de infecção pelo *M. tuberculosis*, as diversas formas de apresentação de tuberculose em pacientes infectados pelo HIV e as dificuldades de se fazer diagnóstico precoce de ambas as doenças, colaboram para o difícil controle da infecção tuberculosa neste grupo e em seus comunicantes.

Conforme já citado anteriormente, sendo a TB uma infecção oportunista em pacientes infectados pelo HIV, com importante impacto epidemiológico na população, este estudo procura apresentar aspectos da co-infecção TB-HIV em pacientes atendidos em hospital universitário de nível terciário.



OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Avaliar as características epidemiológicas, clínicas e evolutivas de pacientes adultos com diagnóstico de tuberculose e infectados pelo HIV, atendidos no HC-UNICAMP em 1998.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar aspectos de apresentação clínica e métodos de investigação que foram aplicados ao diagnóstico da tuberculose.
- Identificar variáveis relacionadas à tuberculose e ao momento de diagnóstico da infecção pelo HIV.
- Identificar variáveis relacionadas à cura e ao óbito dos pacientes com a co-infecção tuberculose-HIV/AIDS.



*CASUÍSTICA E
MÉTODOS*

3.1. POPULAÇÃO DE ESTUDO

Neste estudo foram considerados todos os pacientes com idade de 13 anos ou mais, infectados pelo HIV com diagnóstico de tuberculose (TB), notificados no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP) no período de janeiro a dezembro de 1998.

3.1.1. Definição de caso

Foram assim estabelecidos:

Definição de caso de tuberculose

De acordo com critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 1995), é “todo indivíduo que tem o diagnóstico confirmado por baciloscopia(BCL) ou cultura e aquele em que o médico, com base em dados clínico-epidemiológicos ou no resultado de exame complementares, firma o diagnóstico de tuberculose”.

Definição de caso de infecção pelo HIV

Segundo critérios estabelecidos (BRASIL, 1998), considera-se evidência laboratorial de infecção pelo HIV em pessoas de 13 anos ou mais através de:

- dois testes de triagem reagentes (com antígenos ou princípios metodológicos diferentes) e um teste confirmatório reagente; ou
- um teste confirmatório reagente.

São testes de triagem para HIV aqueles de pesquisa de anticorpos por ensaio imuno-enzimáticos como: ELISA(várias gerações com diversos antígenos), EIA, MEIA, quimioluminescência, teste rápido e teste simples.

São testes confirmatórios para HIV: imunofluorescência, Western Blot, teste de amplificação de ácidos nucleicos, como a reação de polimerase em cadeia(PCR).

Neste estudo foram considerados casos de infecção pelo HIV:

- pacientes atendidos no HC-UNICAMP que seguiram os critérios acima,
ou

- pacientes encaminhados de outro serviço com diagnóstico de infecção pelo HIV já estabelecida, independente de estar ou não tratando da doença;
- pacientes admitidos no HC-UNICAMP que informaram seu *status* sorológico sem documentação do mesmo, tendo sido submetido aos exames citados acima.

Definição de caso de AIDS

Para fins de vigilância epidemiológica, considera-se caso de AIDS aquele em que pacientes infectados pelo HIV preenchem alguns dos critérios abaixo citados que indiquem avanço na imunossupressão (BRASIL, 1998). São eles:

- Critério CDC Modificado: diagnóstico de determinadas doenças indicativas de AIDS ou evidência laboratorial de imunodeficiência.
- Critério Rio de Janeiro/ Caracas: Somatório de pelo menos 10 pontos numa escala de sinais, sintomas ou doenças.
- Critério Excepcional CDC: no caso de ausência de evidência laboratorial da infecção pelo HIV e diagnóstico definitivo de determinadas doenças indicativas de imunodeficiência.
- Critério Excepcional Óbito: menção de AIDS em algum campo da Declaração de Óbito e investigação epidemiológica inconclusiva.
- Critério Excepcional Complexo Relacionado à AIDS (CRA) e Óbito: paciente em acompanhamento, apresentando CRA e óbito por causa não externa.
- Quantificação de linfócitos T CD4 abaixo de 350 células/mm³.

Neste trabalho, a classificação de AIDS se deu de acordo com os critérios citados acima, conforme Ficha de Investigação Epidemiológica (FIE) de AIDS em pacientes de 13 anos ou mais (ANEXO 1).

3.1.1 Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão

- Paciente com TB notificada em 1998
- Paciente soropositivo para o HIV
- Paciente com 13 anos ou mais

Critérios de exclusão

- Paciente infectado pelo HIV, transferido de outro serviço com diagnóstico de TB já estabelecido, porém sem relatório detalhado dos critérios adotados no diagnóstico da doença.
- Paciente infectado pelo HIV que tenha tratamento de TB iniciado, mas que, posteriormente, obteve confirmação de diagnóstico de micobacteriose atípica(*MOTT*) e foi conduzido como tal.

3.2. LOCAL DE ESTUDO

O HC-UNICAMP é hospital-escola público de nível terciário de referência para a região de Campinas. Atualmente conta com aproximadamente 400 leitos ativos.

O diagnóstico e acompanhamento do tratamento de pacientes com TB é realizado através de diversas especialidades (Pneumologia, Moléstias Infecciosas, Clínica Médica, Pediatria e outras). Pacientes que têm diagnóstico realizado no Pronto-Socorro são encaminhados para algum dos ambulatórios de especialidades do hospital ou então transferidos à uma Unidade Básica de Saúde para tratamento. Em alguns casos, os pacientes vêm encaminhados de outros serviços em decorrência de dificuldades na investigação de diagnóstico ou, no manejo do tratamento ou, até mesmo, em decorrência de alguma co-morbidade.

A instituição também é referência regional para pacientes adultos e crianças portadoras do HIV ou nascidas de mãe infectada pelo HIV. Os adultos são, na sua grande maioria, acompanhados pela Disciplina de Moléstias Infecciosas através de atendimento ambulatorial. A Unidade de Leito-Dia atende em torno de 20 pacientes, por dia, incluídos

em programa com retornos diário, semanal ou mensal, de acordo com a necessidade de cuidados, prestando assistência, mensalmente, a cerca de 80 pacientes inscritos no programa. A Enfermaria de Moléstias Infecciosas possui 18 leitos dos quais 6 são específicos para internação de pacientes com HIV.

Os pacientes infectados pelo HIV podem ser admitidos para seguimento ao fazer o diagnóstico da doença no HC-UNICAMP, ou são encaminhados para seguimento com diagnóstico e/ou tratamento documentados de outro serviço. Outros doentes, sem diagnóstico ou seguimento anterior, procuram o serviço em decorrência de complicações da doença.

O Núcleo de Vigilância Epidemiológica (NVE) do HC-UNICAMP é responsável pela notificação compulsória das doenças infecciosas e agravos à saúde em todo complexo hospitalar, através de busca ativa dos casos, seja aqueles internados ou atendidos no Pronto-Socorro e ambulatórios das diversas especialidades.

3.3. MÉTODO

3.3.1. Tipo de estudo

Foi realizado estudo descritivo retrospectivo de pacientes adultos com diagnóstico de TB e infectados pelo HIV.

3.3.2. Fonte de dados

Os dados foram coletados das seguintes fontes secundárias:

- Ficha de Investigação Epidemiológica (FIE) de AIDS (anexo 1) e de Tuberculose (anexo 2).
- Prontuário do paciente

A partir dos casos de TB notificados no período, foram identificados pacientes infectados pelo HIV.

As FIEs de TB e de AIDS utilizadas atualmente são oferecida pelo Ministério da Saúde através do Centro Nacional de Epidemiologia (CENEPI), tendo como base de dados o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

3.3.3. Coleta de dados

Este projeto foi previamente submetido à Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP) sob Processo nº 88936 (128/2000), homologado em 13/06/2000.

A coleta de dados se deu a partir de informações das FIEs de TB e de AIDS, sendo as mesmas posteriormente validadas através consulta aos prontuários dos pacientes, quando novas informações foram acrescentadas.

Os dados foram obtidos pelo próprio pesquisador com a utilização de formulário (anexo 3) elaborado para tal, após teste-piloto.

As informações também foram digitadas pelo pesquisador em banco de dados construído em software Epi-Info versão 6.04B (DEAN et al., 1990).

3.3.4. Caracterização das variáveis

3.3.4.1. Variáveis demográficas e epidemiológicas

Sexo e idade. Estes dados foram coletados com base em dados de cadastro do paciente no HC-UNICAMP para abertura de Prontuário ou Boletim de Atendimento de Urgência no Pronto Socorro do hospital, que resultaram em campos obrigatórios das FIEs de TB e AIDS.

Para fins de análise estatística, a idade foi agrupada nas seguintes faixas etárias:

- menor ou igual a 29 anos
- 30 a 39 anos
- maior ou igual a 40 anos
- sem informações

Escolaridade. As informações foram provenientes dos prontuário ou da FIE de TB, todavia, não há regularidade em seu registro em nenhum dos instrumentos, inclusive no prontuário. A escolaridade foi estratificada nas seguintes classes:

- Não frequentou escola
- Estudou de 1 a 8 anos
- Estudou 9 anos ou mais
- Sem informações

Município de residência. O cadastro do paciente no hospital foi a fonte de informação para esta variável. Os municípios foram agrupados na lógica da Diretoria Regional de Saúde-XII (anexo 4), conforme consta abaixo:

- Residentes no município de Campinas
- Residentes em outros municípios da DIRS-12
- Residentes em outra DIR: inclui outros municípios do Estado de São Paulo.
- Residentes em outro Estado da Federação

As informações descritas a seguir são limitadas às anotações de prontuário, que não foram executadas de forma regular, visto que não havia ficha de atendimento padronizada na época.

Preferência sexual. Diz respeito à escolha de gênero com a qual o paciente se relaciona sexualmente. As categorias eleitas foram:

- Homossexual: relação com parceiros do mesmo sexo
- Bissexual: relação com parceiros de ambos os sexos
- Heterossexual : relação com parceiros do sexo oposto
- Sem informação

Categoria de exposição ao HIV. Investigou-se o modo de contágio do HIV referido pelo paciente, sendo estabelecidas as seguintes categorias de exposição:

- Sexual: quando a via de transmissão foi exclusivamente por sexo, independente da preferência sexual.
- Uso de drogas endovenosas: quando a via de transmissão foi exclusivamente através do uso de drogas endovenosas.
- Combinação de via sexual e uso de drogas endovenosas: quando as informações contidas referiam prováveis formas de contágio entre as duas categorias acima.
- Transfusional: quando havia apenas referência de infecção pelo HIV através de transfusão de hemoderivados.
- Sem informação

Etilismo. Embora existam diversos padrões conceituais e testes para detecção do etilismo, o termo torna-se impreciso para caracterizar a doença. Seria referente a uma forma de beber patológica, acompanhada de uma série de outros prejuízos ao funcionamento social do indivíduo.

Ao pesquisar os prontuários, considerou-se apenas as informações contidas nos antecedentes da história pregressa da moléstia atual do paciente. A resposta era positiva ou negativa apenas e raramente havia informações relativas à quantidade e frequência de uso de bebida alcoólica.

Drogadição. Termo traduzido do inglês “drugaddiction”, carece de uma definição mais precisa. Seria o uso nocivo de drogas, principalmente quando há sinais e sintomas de dependência. Droga de abuso pode ser qualquer substância ou produto utilizado pelo indivíduo com o objetivo claro de obter deste um efeito psicoativo recreativo, sem qualquer indicação terapêutica ou orientação médica. Quanto a origem pode ser lícita (psicofármacos) ou ilícita (maconha, “crack”, cocaína e outros), a via de administração (via inalatória como parenteral) e os estágios de uso (uso indevido-recreacional, uso abusivo-nocivo e estágio de dependência).

Neste trabalho, foram verificadas as informações em prontuário sobre uso de drogas, considerando apenas o registro de uso positivo ou negativo, independente da origem, via de administração e estágio de uso.

Exposição anterior à tuberculose. Seguindo o mesmo padrão de anotações em prontuário, esta variável foi considerada positiva, quando havia referência ao convívio com doentes de TB, independente do tempo e local de exposição.

Institucionalização. Foi investigado antecedente de permanência nos locais abaixo citados , independente de ser prévio ou atual e sem informações com relação ao tempo do mesmo:

- Aprisionamento: Qualquer instituição correcional que tenha freqüentado, independente de ser delegacia ou presídio.
- Residência coletiva e/ou casa de apoio: Independente da origem (asilo, casa de apoio para pacientes com HIV, instituição psiquiátrica, abrigo noturno, clínica de recuperação de drogadictos)
- Morador de rua: Considerou-se a informação de pacientes com história de não possuir residência fixa, apresentando-se como andarilho, morador de rua ou sem-teto e sem-família, o que eventualmente lhe propicia situações de freqüentar abrigos, casa de passagem ou estadia em locais onde há pessoas na mesma condição.

3.3.4.2. História clínica

Quimioprofilaxia anterior com isoniazida

Segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 1995):

A quimioprofilaxia da tuberculose consiste na administração de isoniazida em pessoas infectadas pelo *M. tuberculosis* (quimioprofilaxia secundária) ou não (quimioprofilaxia primária) na dosagem de 10 mg/Kg de peso (até 400mg), diariamente, durante 6 meses (BRASIL, 1995).

Todavia, recentemente a prescrição da quimioprofilaxia sofreu alterações de posologia, com dosagem máxima de 300 mg de isoniazida diariamente com mesmo período de duração (BRASIL, 2002a).

Este antecedente foi verificado a partir de anotações em prontuário em decorrência de conduta médica adotada no HC-UNICAMP, ou de informações de tratamento anterior em outro serviço.

Tratamento anterior de tuberculose

Considera-se tratamento anterior, a situação em que o paciente já foi submetido a quimioterapia anti-tuberculose por 30 dias ou mais (BRASIL, 1995).

A situação de encerramento anterior foi classificada em:

- Abandono: paciente que deixou de comparecer à Unidade de Saúde, por mais de 30 dias consecutivos, após a data agendada para o retorno.
- Cura: paciente que concluiu tratamento dentro do tempo previsto (com ou sem comprovação da conversão microbiológica) ou com base em critérios clínico e radiológico.
- Outro diagnóstico: paciente que teve quimioterapia anti-tuberculose suspensa por ordem médica, quando houve erro no diagnóstico.
- Falência: paciente que apresenta persistência da positividade do escarro ao final do tratamento. Os doentes que, no início do tratamento, apresentam BCL fortemente positiva e mantém esta situação até o quarto mês, ou com positividade inicial seguida de negatificação e nova positividade por dois meses consecutivos, a partir do quarto mês de tratamento, são também classificados como caso de falência.

Cronologia do diagnóstico de infecção pelo HIV e de AIDS

O diagnóstico de HIV e de AIDS foi considerado, sob dois aspectos: variável contínua (mês) e de classe (prévia, simultânea e posterior).

Com base na data de diagnóstico da TB, a estimativa de tempo foi quantificada em meses a partir de:

- Data de diagnóstico de infecção pelo HIV: foi estabelecida como a primeira data de que se teve conhecimento de sorologia de infecção pelo HIV com resultado positivo.

- Data de diagnóstico de AIDS: adotou-se como a data em que ocorreu doença ou conjunto de sinais e sintomas que preenchesse um dos critérios para definição de caso de AIDS (BRASIL, 1998).

Sob o ponto de vista de classe, o diagnóstico de HIV e AIDS com relação ao diagnóstico de TB (SUDRE et al., 1996a; CHEQUER et al., 1992), foi estabelecido ponto de corte de um mês (30 dias) para diferenciação, sendo:

- Diagnóstico prévio: em situações onde o diagnóstico de HIV ou de AIDS ocorreu previamente ao diagnóstico de TB, num intervalo igual ou maior que um mês.
- Diagnóstico simultâneo: em situações onde o diagnóstico de HIV ou de AIDS ocorreu em intervalo menor de 30 dias com relação ao diagnóstico de TB.
- Diagnóstico posterior: em situações onde o diagnóstico de HIV ou de AIDS ocorreu em intervalo igual ou maior que um mês após o diagnóstico de tuberculose.

Situação imunológica no diagnóstico de tuberculose

Nesta pesquisa, foi considerado qualquer exame de contagem de linfócitos T CD4 realizado pelo paciente num intervalo de três meses prévios ou três meses posteriores ao diagnóstico de tuberculose (SUDRE et al., 1996b) , uma vez que o exame não costumava ser oferecido com regularidade na época.

No caso de pacientes com dois ou mais exames no período, foi considerado aquele realizado em data mais próxima ao da coleta do material que confirmou o diagnóstico de TB ou da introdução do tratamento específico para casos sem confirmação laboratorial.

Os dados de CLCD4 foram coletados como variável contínua e para análise utilizou-se a média ou se obedeceu à estratificação utilizada na “Revisão 1993 de Classificação do CDC para infecção pelo HIV e Definição Ampliada da Vigilância da AIDS para Adolescentes e Adultos” (CDC, 1992) no anexo 5 , sendo considerados as seguintes categorias de contagem de linfócitos T CD4:

- 1: Maior ou igual a 500 células/mm³
- 2: Entre 200 a 499 células/mm³
- 3: Menor ou igual a 199 células/ mm³

A quantificação de carga viral plasmática do HIV que foi introduzida no HC-UNICAMP em outubro de 1997, não foi avaliada neste trabalho, em decorrência de sua oferta ainda mais irregular do que CLCD4 na ocasião.

3.3.4.3. Apresentação clínica e diagnóstico de tuberculose

No presente estudo foram aplicados critérios já amplamente utilizados em nosso meio para o estabelecer a ocorrência de adoecimento por TB conforme descrito abaixo.

Apresentação clínica

Com relação à apresentação clínica da tuberculose, (BRASIL, 1995), considerou-se:

Forma pulmonar. O diagnóstico desta forma baseou-se em recursos laboratoriais com identificação de bacilo álcool ácido resistente (BAAR) positivo ou *M. tuberculosis* de algum material biológico de fonte pulmonar (escarro, secreção traqueal, lavado bronco-alveolar, biópsia pulmonar), ou baseado em imagem radiológica pulmonar suspeita e achados clínicos ou exames complementares que permitiram ao médico efetuar o diagnóstico de TB.

Forma extra-pulmonar. Foi classificada segundo o local de manifestação, podendo ser pleural, ganglionar, ósteo-articular, genito-urinária, meningoencefálica, disseminada e outras.

O diagnóstico destas formas se deu com base na baciloscopia e/ou culturas e/ou achados clínicos, ou exames complementares (radiológicos e histopatológicos ou bioquímico) que permitiram o diagnóstico.

Forma associada. Nas situações em que houve simultaneidade de diagnóstico de ambas as formas (pulmonar e extrapulmonar).

A forma disseminada, dependendo dos achados de investigação ficou vinculada à forma pulmonar se ocorreu evidências de comprometimento pulmonar. Os critérios para estabelecer diagnóstico de TB disseminada foram:

- Presença de *M. tuberculosis* em cultura de sangue e/ou medula óssea, ou
- Evidência de tuberculose em pelo menos três locais distintos, não contíguos e presença de *M. tuberculosis* comprovada por cultura de material em pelo menos um dos locais de acometimento.

Diagnóstico de tuberculose

Apesar de haver consenso de que exame de baciloscopia de escarro seja exame prioritário no diagnóstico de TB pulmonar (BRASIL, 1989 e 1995), sua aplicabilidade em pacientes infectados pelo HIV apresenta certa limitação, uma vez que o diagnóstico de formas paucibacilares e atípicas, especialmente a forma extrapulmonar acontecem freqüentemente em pacientes com HIV.

Os exames aplicados ao diagnóstico dos pacientes envolvidos neste estudo não foram realizados de forma sistemática em decorrência da sua oferta e viabilidade do material coletado para os diferentes exames, além do fato de geralmente se priorizar a coleta de material em função do órgão acometido.

Os exames de baciloscopia e cultura de materiais biológicos são realizados pelo Setor de Micobactérias do Laboratório de Microbiologia pertencente ao Departamento de Patologia Clínica do HC-UNICAMP e possui rotina já estabelecida pelo serviço. A BCL de escarro ou de outros materiais é realizada conforme coloração pela técnica de Ziehl-Neelsen (BRASIL, 1980).

As culturas de material biológico e identificação de *M. tuberculosis* são realizadas pelo sistema de leitura radiométrica Bactec ®. Os testes de sensibilidade às drogas de primeira linha (rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol e estreptomicina) são feitos com base em técnicas já estabelecidas (METCHOCK et al., 1999).

O exame histopatológico, realizado em material de biópsia e ressecção, pode ser, em alguns casos, o único recurso disponível para a suspeição de diagnóstico, com o achado de granuloma ou confirmação pela presença de BAAR (BRASIL, 1989).

O exame citoquímico de líquidos biológicos como líquido (LCR), líquido ascítico, líquido pleural e líquido pericárdico, acontecem, frequentemente, na investigação hospitalar de TB. Consideraram-se estes, quando havia os resultados citados a seguir (BRASIL, 1997):

- Líquido pleural com predomínio de linfócitos ou com adenosina deaminase (ADA) maior que 40U/l.

Exame bioquímico de LCR com citoquímica em predominância linfomonocitária, proteína aumentada e glicose abaixo de 40 mg% e ADA maior que 9U/l.

O exame radiológico (RX), é um recurso de grande valia, porém não permite a confirmação de diagnóstico (BRASIL, 1989). Embora o RX de tórax seja muito sensível, é pouco específico em função da quantidade de apresentações radiológicas possíveis para a TB, isto sem considerar a possibilidade das manifestações radiológicas atípicas nos pacientes imunossuprimidos.

Informações relativas ao RX de tórax, foram registradas de acordo com informações de FIE de TB, sendo classificadas em:

- normal
- suspeito: entende-se por RX suspeito, quando ocorrer imagem sugestiva de tuberculose: presença de caverna, padrão miliar, infiltração apical ou posterior, derrame pleural e linfadenomegalia hilar (BRASIL, 1995).
- outra alteração (inclui imagem sugestiva de outra patologia que não tuberculose)
- sem informação

Apesar de ser o único exame imunológico disponível em nosso meio, o Teste Tuberculínico (TT) é utilizado como subsídio disponível, permitindo o diagnóstico de probabilidade de TB (BRASIL, 1989). No caso de pacientes infectados pelo HIV, seu resultado deve ser avaliado em conjunto com a situação imunológica do paciente. Neste estudo, seguiram-se os critérios estabelecidos para pacientes infectados pelo HIV (BRASIL, 1994), sendo:

- Não reator: teste tuberculínico com induração de 0 a 4 mm
- Reator: teste tuberculínico com induração maior ou igual a 5 mm

Além dos critérios citados acima, o diagnóstico clínico de TB foi aplicado às situações “em que o médico com base em dados clínico-epidemiológicos e no resultado de exames complementares firma o diagnóstico de tuberculose” (BRASIL, 1995), contemplando pacientes com investigação esgotada, cuja história clínica e sintomatologia foram compatíveis com adoecimento por TB, mas que possuíam investigação com exames aplicados ao diagnóstico com resultado negativo, tendo-se introduzido tratamento específico com posterior avaliação de resposta terapêutica.

Critérios de diagnóstico

De acordo com os recursos de investigação utilizados, consideraram-se dois critérios para diagnóstico de TB (ELLIOT et al., 1995; WHO et al., 2001):

Caso confirmado. Quando havia uma das situações abaixo, em pelo menos um dos materiais investigados, compreendendo:

- Presença de *M. tuberculosis*, comprovado por cultura e identificação.
- Presença de BAAR em baciloscopia ou exame histopatológico de qualquer material biológico.

Na ocorrência de positividade em ambos os itens acima, foi preferida a confirmação por cultura, com identificação de *M. tuberculosis* à presença de BAAR.

Caso sugestivo. Este critério foi aplicado às situações em que não havia comprovação com presença do agente etiológico, mas exames a serem considerados no diagnóstico ou história clínica sugestiva de TB (BRASIL, 1997), incluindo demais exames onde não se evidenciou o agente etiológico por cultura ou baciloscopia ou histologia.

Utilização do exame de escarro no diagnóstico de tuberculose

O exame de escarro, apesar de se configurar como o principal exame no diagnóstico de TB, nem sempre é o mais aplicado em sua confirmação.

Na rotina do HC-UNICAMP, em geral, quando se solicita BCL de um determinado material para investigação de diagnóstico, também é solicitada a cultura de

micobactéria do referido material. Raras são as ocasiões em que se solicita apenas a BCL. A avaliação da investigação do escarro se baseou nesta rotina.

Na ocorrência de forma pulmonar isolada ou combinada, foi avaliada a investigação de escarro, que indicou:

- Confirmação de tuberculose: nas situações onde a baciloscopia e/ou a cultura foram positivas
- Não confirmação de tuberculose: nas situações em que os exames citados anteriormente foram negativos
- Material inadequado: quando continha apenas saliva ou houve contaminação de cultura.
- Não investigado: quando não ocorreu solicitação do exame de escarro.

Avaliação da hospitalização no diagnóstico de tuberculose

Foi avaliada a necessidade de internação e a hipótese de diagnóstico com base descrição da Autorização de Internação Hospitalar (AIH) e no adendo de internação realizado pelo profissional médico, sendo que ambos fazem parte do prontuário.

Avaliou-se, também, a investigação de escarro relacionado ao motivo da internação.

Os motivos da internação foram classificados em:

- Suspeita de tuberculose: quando havia a suspeita ou a confirmação de TB, independente de haver suspeita ou a confirmação de outra doença.
- Outra hipótese de diagnóstico: quando não havia nada descrito na hipótese de diagnóstico que levasse a suspeita de TB, pulmonar ou extrapulmonar.

3.3.4.4. Tratamento de tuberculose

A indicação de tratamento de TB e os esquemas propostos, refletiram a padronização de conceitos e normas utilizadas nos Serviços de Saúde.

Com relação aos antecedentes de tratamento (BRASIL, 1995), foi considerado:

Paciente sem tratamento prévio: aquele que nunca se submeteu à quimioterapia antituberculosa ou se o fez, foi por menos de 30 dias, sendo denominado “virgem de tratamento”.

Paciente em retratamento: paciente que recebeu tratamento para a TB por 30 dias ou mais, e que veio a necessitar de novo esquema de tratamento por falência, recidiva após cura ou retorno após abandono, conforme conceitos citados anteriormente (vide item 3.3.4.2. História Clínica: Tratamento anterior de tuberculose).

Os esquemas de tratamento aplicados (Tabela 1) foram avaliados segundo a recomendação do Ministério da Saúde (BRASIL, 1995). São eles:

- Esquema I: indicado para pacientes sem tratamento anterior, com apresentação de todas as formas de tuberculose pulmonar e extrapulmonar, exceto meningite. Usa de rifampicina (R), isoniazida (I) e pirazinamida(Z) para o tratamento.
- Esquema I Reforçado: indicado para pacientes nos casos de retratamento em recidivas e retorno após abandono ao Esquema I. Usa de rifampicina (R), isoniazida (I) etambutol (M) e pirazinamida(Z) para o tratamento.
- Esquema II: indicado no caso de meningite tuberculosa. Usa de rifampicina (R), isoniazida (I) e pirazinamida(Z) para o tratamento, porém por tempo mais longo que o esquema I.
- Esquema III: indicado nos casos de falência de tratamento com os Esquemas I, I-Reforçado e II. Este esquema usa de etambutol (M), etionamida (E), pirazinamida(Z) e estreptomicina (S) para o tratamento.

Como os esquemas de tratamento de TB para pacientes soropositivos em geral sofrem influência direta da situação imunológica e de anti-retrovirais utilizados, muitas vezes um paciente iniciou tratamento com um determinado esquema na fase de ataque, sofrendo alteração, em geral ao passar para a fase de manutenção.

Por este motivo, foram pesquisadas as drogas utilizadas no esquema , tanto na fase de ataque como na fase de manutenção, diferenciando em esquemas com relação ao uso da rifampicina.

As propostas de tratamento da TB aplicadas, na ocasião, em infectados pelo HIV estão indicadas no Tabela 1.

Tabela1. Recomendações terapêuticas para tratamento de tuberculose, segundo protocolos.

Esquema	1ª fase(ataque) meses/drogas	2ª fase (manutenção) meses/drogas	Alterações aplicadas no caso de HIV+
Esq I -	2 RHZ	4 RH	2 RHZ / 7RH (#, *)
Esq I Reforçado	2 RHZM	4 RHM	2 RHZM / 7RHM (*)
Esq II (meningite)	2 RHZ	7 RH	- 2 RHZ / 10RH (*) - 2 RHZ / 7 RH (§)
Esq III	3 EMZS	9 EM	(*, §)
Alternativo I (#, **)	2 RHZM	16 HM	Exclusivo para HIV+
Alternativo II (***)	- 2 HMZS - 2 RHZ e M ou S	- 7 HM e Z ou S - 4 RH	Exclusivo para HIV+
Alternativo III (§)	- 2 RHZ - 2 HMZS	- 4 RH - 10 HM	Exclusivo para HIV+

Siglas adotadas pela OMS:

R-rifampicina H-isoniazida Z-pirazinamida M-etambutol E-etionamida S-estreptomicina

(CDC, 1989) * (BRASIL, 1995) ** (CDC, 1996) *** (CDC, 1998) § (BRASIL, 1999)

As drogas para terapia anti-retroviral(TARV) utilizadas no ano de 1998, tornaram-se disponíveis desde novembro de 1996 e foram utilizadas segundo critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 1996).

- Inibidores de Transcriptase Reversa Nucleosídeos (ITRN): didanosina (DDI), estavudina (d4T), lamivudina(3TC), zalcitabina(ddC) e zidovudina (AZT) e por último o abacavir.
- Inibidor de Protease(IP) : indinavir, ritonavir e saquinavir

Atualmente, existe outra classe de drogas para uso na TARV. São os Inibidores de Transcriptase Reversa Não Nucleosídeo (ITRNN), comumente chamados de análogos nucleosídeos como a nevirapina e efarivens e delaverdina.

Nas situações em que se utilizou TARV com pelo menos três drogas, sendo dois ITRN e pelo menos um IP ou ITRNN, ou qualquer combinação de TARV que contenha IP, denomina-se este esquema de terapia antiretroviral de alta atividade (HAART do inglês “Highly Active Anti Retroviral Treatment”).

Neste trabalho foi avaliado o uso de esquema, estratificando por classes (ITRN, IP), não pormenorizando o uso de cada droga especificamente.

Situação inicial do paciente com relação ao diagnóstico de tuberculose

Os pacientes foram avaliados com relação à sua situação no momento do diagnóstico ou início do tratamento de TB, como:

- Paciente com seguimento: aqueles que retornaram pelo menos uma vez após início.
- Paciente em abandono primário: aqueles que não retornaram após o atendimento que gerou o início do tratamento, ou que, ao serem convocados para iniciar tratamento não compareceram.
- Transferência primária: aqueles que, na consulta de início de tratamento, foram transferidos para tratamento em outro serviço.
- Óbito durante internação: aqueles que evoluíram para óbito durante internação na qual foi desencadeado o diagnóstico de TB.
- Diagnóstico após óbito: aqueles com diagnóstico de TB estabelecido após óbito.

Intercorrências durante as fases de ataque e de manutenção

Foram pesquisadas informações referentes a ocorrência de situações que seriam indesejáveis durante o tratamento da TB, sendo estas:

Intolerância medicamentosa.

Apesar de tal evento apresentar ampla variedade de manifestações, neste estudo foi considerado somente aquelas reações adversas que justificaram a suspensão temporária ou definitiva de droga tuberculostática.

Foram pesquisadas as seguintes reações adversas que estão citadas a seguir na Tabela 2 (ATS, 1994; CDC, 1998a).

Tabela 2. Medicamentos tuberculostáticos e reações adversas associadas (ATS, 1994 ; CDC, 1998).

Droga	Reações adversas
Isoniazida	Exantema , elevação de enzimas hepáticas e hepatite, neuropatia periférica, efeitos leves sobre sistema nervoso central.
Rifampicina	Exantema, hepatite, febre, trombocitopenia, síndrome influenza-like, coloração alaranjada de líquidos corporais, intolerância gastrointestinais.
Pirazinamida	Intolerância gastrointestinais, hepatite, exantema, artralgia, hiperuricemia e gota.
Etambutol	Neurite óptica, diminuição de acuidade visual e exantema.
Estreptomicina	Ototoxicidade e nefrotoxicidade.
Etionamida	Distúrbio gastrointestinal, hepatotoxicidade e hipersensibilidade.

Irregularidade de uso de tuberculostáticos. Considerou-se esta variável, quando havia registro em prontuário sobre interrupção de uso de medicamentos utilizados no tratamento de TB.

Irregularidade de uso de antiretrovirais. O registro de irregularidade destes medicamentos foi investigado nas situações em que durante o tratamento de tuberculose, havia registro de irregularidade de seu uso.

Para estas duas variáveis, não foi quantificado número de dias sem uso dos referidos medicamentos, porém considerou-se irregularidade, as informações sobre interrupção no uso sem ordem médica, por falta de medicação, por esquecimento ou ingestão de dose equivocada..

Falência. De acordo com Ministério da Saúde (BRASIL, 1995), este evento é considerado encerramento de tratamento, justificando inviabilidade de se obter cura com esquema de tratamento aplicado inicialmente. Devido ao fato de se considerar este evento como algo indesejável, sob o ponto de vista assistencial, no presente estudo, a falência foi considerada como uma intercorrência com o paciente.

O conceito de falência que já foi citado anteriormente (vide item 3.3.4.2. História Clínica: Tratamento anterior de tuberculose), no caso de pacientes infectados pelo HIV, fica acrescido de recursos microbiológicos onde se verifica a persistência de BAAR ou a viabilidade de *M. tuberculosis* em cultura de qualquer material biológico e, eventualmente, resposta clínica negativa ao esquema de tratamento.

3.3.4.5. Evolução da tuberculose

Os critérios aplicados ao encerramento do caso de TB foram aqueles estabelecidos pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 1995):

- Cura: pacientes que concluíram tratamento dentro do tempo previsto (com comprovação da conversão microbiológica de baciloscopia de escarro, quando este foi aplicável ao caso) ou com base em critérios clínico ou radiológico.
- Abandono: pacientes que deixaram de comparecer à Unidade de Saúde, por mais de 30 dias consecutivos, após a data agendada para o retorno.

Como no serviço, tal data, nem sempre é clara para controle de frequência, considerou-se esta condição, caso o paciente tivesse deixado de comparecer num período maior que 60 dias ou deixado de ingerir medicação do esquema de tratamento de TB por mais de 30 dias com conseqüente reinício do tratamento e renotificação do caso como retratamento após abandono.

Devido à possibilidade de óbito fora da instituição, foi verificado na base de dados SINAN-AIDS se havia informação de óbito dos pacientes em abandono do tratamento de TB e HIV no HC-UNICAMP, lançada em nível central pela Coordenadoria de Vigilância em Saúde (COVISA), da Secretaria de Saúde da Prefeitura Municipal de Campinas. Nos casos em que se descobriu óbito do paciente, este foi encerrado neste estudo como caso de óbito.

- Óbito: quando tal evento ocorreu durante o tratamento, independente da causa. Pacientes com diagnóstico de TB, após o óbito, foram classificados neste grupo, mesmo não tendo iniciado tratamento específico.

- Transferência: na situação em que os pacientes tiveram transferência para outro serviço de saúde. Informações relativas a estes pacientes foram interrompidas neste ponto, não resgatando o resultado da continuidade do tratamento em outros serviços.

3.4. ANÁLISE DE DADOS

Foi realizada análise descritiva das variáveis investigadas, considerando-se variáveis contínuas e categóricas (CONOVER, 1971; SIEGEL, 1975).

Para comparações de variáveis contínuas entre os grupos de interesse, utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, que compara dois grupos em função da soma dos postos das observações. Quando a comparação foi feita com mais de dois grupos utilizou-se o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, nos quais os grupos foram estatisticamente diferentes, quando o p-valor do teste aplicado foi menor ou igual a 5%(0,05).

Para verificar associação entre as variáveis categóricas, foi utilizado o teste Qui-quadrado(χ^2). Quando os valores esperados foram menores que cinco, utilizou-se o teste exato de Fisher, sendo considerado significativa a associação (diferença) quando o p-valor foi menor ou igual que 5%(0,05).

A análise de regressão logística (HOSMER e LEMESHOW, 1989; STOKES et al., 2000) foi aplicada para avaliar variáveis relacionadas aos objetivos específicos da identificação de variáveis relacionadas à TB e ao momento de diagnóstico da infecção pelo HIV e daquelas variáveis relacionadas à evolução da TB com finalização por cura e óbito.

Para as análises citadas acima, foi utilizado o “software” STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM(1999-2001).



RESULTADOS

No ano de 1998, foram notificados 814 casos de TB em 41 municípios da DIR-XII(exceto Campinas) dos quais 127(15,6%) estavam infectados pelo HIV. Nos serviços de saúde do município de Campinas, foram notificados 888 casos de TB, dos quais 657 residiam no próprio município. A taxa de infecção pelo HIV entre as notificações de TB nestes serviços(inclusive HC-UNICAMP) foi de 26%.

Desta forma, 1702 casos de TB foram notificados na DIR-XII no ano de 1998.

Neste período, o NVE-HC-UNICAMP registrou 324 casos de TB, dos quais 108(33,3 %) eram soropositivos para o HIV. Apenas, dois pacientes tinham menos de 13 anos.

Com relação à procedência dos pacientes atendidos no HC-UNICAMP, (independente do *status* do HIV), 155(48%) doentes informaram endereço residencial em Campinas.

Do ponto de vista geral, 55% dos casos de TB se apresentavam na forma pulmonar isolada (Tabela 3), sendo predominante entre pacientes sem HIV ou entre aqueles com HIV não investigado.

Tabela 3. Casos de tuberculose segundo forma clínica e sorologia para o HIV, notificados pelo NVE-HC-UNICAMP, 1998.

Forma clínica	HIV positivo		HIV negativo		Não investigado		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Pulmonar	45	41,7	70	53,8	62	72,1	177	55,0
Extra-pulmonar	34	31,5	40	30,8	13	15,1	87	26,8
Ambas	29	26,8	21	15,4	10	12,8	60	18,2
Total	108	100	130	100	86	100	324	100

Foram incluídos no estudo 106 pacientes com idade de 13 anos ou mais. Ocorreu exclusão de oito casos, sendo que cinco doentes vieram transferidos de outro serviço com diagnóstico já estabelecido, porém sem informações do mesmo e três pacientes, que, apesar de iniciado tratamento de TB e notificados, tiveram alteração de

tratamento para micobacteriose atípica. Desta forma, o estudo foi realizado com 98 pacientes.

4.1. ASPECTOS DEMOGRÁFICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

Sexo, idade, escolaridade e procedência

Foi identificado sexo masculino em 71(72,5%) dos pacientes estudados, representando a proporção de 2,6 homens para cada mulher .

A idade variou de 18 a 54 anos (Tabela 4) e a maioria dos pacientes tinha menos de 39 anos(78,6%), que incluiu 76,0% dos homens e 85,2% das mulheres co-infectadas. A idade média e mediana dos homens foi, respectivamente, de 33,6 e 32 anos e das mulheres foi 29,5 e 28 anos, com diferença de médias de idade significativa entre ambos os sexos ($p=0,0089$). O fato das mulheres serem atingidas mais precocemente, expressa-se também pela relação masculino/feminino nas diferentes faixas etárias (Tabela 4).

Tabela 4. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo faixa etária, sexo e relação masculino/feminino. HC-UNICAMP, 1998.

Faixa etária	Masculino		Feminino		Total		Relação M/F
	N	%	N	%	N	%	
≤ 29 anos	26	36,6	17	63,0	43	43,9	1,5
30 a 39 anos	28	39,4	6	22,2	34	34,7	4,6
≥ 40 anos	17	23,9	4	14,8	21	21,4	4,2
Total	71	100	27	100	98	100	2,6

$p=0,0631$

Informações sobre escolaridade esteve disponível em 70 de 98 (71,4%) dos pacientes(Tabela 5). A maioria(68,6%), frequentou parcialmente a escola fundamental (1 a 8 anos), e 8,6% nunca estudaram(principalmente as mulheres), havendo diferença

significativa entre escolaridade e sexo ($p < 0,05$). Apenas uma mulher e sete homens frequentaram escola superior.

Tabela 5. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo escolaridade e sexo. HC-UNICAMP, 1998.

Escolaridade	Masculino		Feminino		Total	
	N	%	N	%	N	%
Não estudou	2	3,8	4	22,2	6	8,6
1 a 8 anos	35	67,3	13	72,2	48	68,6
9 anos ou mais	15	28,9	1	5,6	16	22,8
Total	52	100	18	100	70	100
Sem informação *	19	26,8	9	33,3	28	28,6

$p = 0,0161$; * refere-se ao número e porcentagem do total de pacientes do estudo;

Com relação à procedência, 51/98(52%) indicaram endereço residencial na cidade de Campinas, enquanto 34,7% residiam em outros municípios da DIRS-12(Anexo 4), e 11,2% eram de municípios pertencentes à outra DIRS). Dois(2%) pacientes eram de cidades do sul de Minas Gerais.

Etilismo e drogadição

Informações sobre uso de drogas ilícitas foram obtidas de 84 pacientes dos quais 46(54,8%) referiam seu uso. Não havia registro da informação em 14,3% dos prontuários.

Com relação a etilismo, havia informação do hábito em 82 prontuários, sendo que em 47(57,3%) a referência era positiva para ingestão de álcool. Não havia registro da informação em 16,3% dos prontuários

Ocorreu simultaneidade de ambos os antecedentes com 32 pacientes(32,6%).

Preferência sexual e exposição ao HIV

Não havia registro de informações em 22 prontuários com relação à preferência sexual(Tabela 6) sendo que, entre os demais, a heterossexualidade predominou, sendo

referida por 36/51(70,6%) dos homens e 100% das mulheres. A homossexualidade e bissexualidade foram identificadas apenas em homens, expressando diferença significativa($p < 0,05$).

Tabela 6. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo sexo e preferência sexual. HC-UNICAMP, 1998

Preferência sexual	Masculino		Feminino		Total	
	N	%	N	%	N	%
Homossexual	7	9,2	-	-	7	9,2
Bissexual	8	10,5	-	-	8	10,5
Heterossexual	36	47,4	25	32,9	61	80,3
Total	51	67,1	25	32,9	76	100
Sem informação *	20	20,4	2	2,0	22	22,4

$p=0,0087$; * : refere-se ao número e porcentagem do total de pacientes do estudo;

A exposição ao HIV (Tabela 7) foi relacionada apenas ao sexo em 26/55(47,3%) dos homens e 13/21(61,9%) das mulheres. A exposição ao uso de drogas, exclusivamente, ocorreu em 13/76(17,1%) dos pacientes. Apenas um paciente tinha infecção relacionada à transfusão em decorrência de hemofilia. Não houve diferença entre os sexos, relativo à categoria de exposição ao HIV.

Tabela 7. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo sexo e categoria de exposição ao HIV. HC-UNICAMP, 1998..

Exposição ao HIV	Masculino		Feminino		Total	
	N	%	N	%	N	%
Sexo	26	34,2	13	17,1	41	53,9
Droga	10	13,2	3	3,9	13	17,1
Sexo e droga	18	23,7	5	6,6	23	30,3
Transfusão	1	1,3	-	-	1	1,3
Total	55	72,4	21	27,6	76	100
Sem informações*	16	22,5	6	22,2	22	22,4

p=0,75; *: refere-se ao número e porcentagem do total de pacientes do estudo;

Exposição anterior à tuberculose e institucionalização

A informação sobre exposição anterior, conhecida, à doentes de TB estava disponível em apenas 66 prontuários(67,3%), tendo sido referida em 29(43,9%) destes.

Foi constatada história de encarceramento anterior ou concomitante ao diagnóstico de TB em 14 de 88 prontuários(15,9%) e casa de apoio foi referida como endereço de residência em 15 de 96 pacientes(15,6%).

Apesar de indicarem endereço no momento do atendimento, seis pacientes(6,1%), eram sabidamente moradores de rua.

4.2. HISTÓRIA CLÍNICA

Quimioprofilaxia e tratamento anterior de tuberculose

A indicação da quimioprofilaxia se deu em decorrência de endureção de teste tuberculínico igual ou superior a 5 mm, com TB ativa descartada na ocasião.

Foi aplicada quimioprofilaxia anterior com isoniazida em apenas três (3,1%) pacientes que tiveram diagnóstico de infecção pelo HIV diagnosticada antes da infecção

tuberculosa. Os mesmos fizeram uso da medicação por seis meses, alguns anos antes do diagnóstico de TB. Um destes pacientes veio a desenvolver resistência à isoniazida na ocasião do adoecimento e tratamento.

Houve referência ao tratamento anterior para TB em 22 (22,4%) pacientes. Deste grupo, 19 pacientes(86,4%) haviam abandonado o tratamento anteriormente.

Para três pacientes (13,6%), a cura da TB havia ocorrido há mais de dois anos, não caracterizando recidiva precoce.

Cronologia do diagnóstico de infecção pelo HIV e AIDS

O tempo de conhecimento da infecção pelo HIV variou de 0 a 168 meses, com média de 30,9 meses e mediana de 10,5 meses.

Tabela 8. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo ocasião da descoberta da infecção pelo HIV. HC-UNICAMP, 1998.

Descoberta da infecção pelo HIV	N	%
Prévia à TB	67	68,4
Simultânea à TB	31	31,6
Total	98	100

O diagnóstico de infecção pelo HIV(Tabela 8) se deu simultaneamente ao diagnóstico de TB em 31 pacientes(31,6%) que não tinham conhecimento da sorologia positiva para o HIV, incluindo um caso que possuía evidências clínicas de AIDS e se recusava a realizar sorologia, porém aceitou tratamento de infecções oportunistas(critério excepcional CDC), enquanto o diagnóstico de infecção pelo HIV foi prévio ao diagnóstico de TB em 67 pacientes(68,4%).

O tempo de diagnóstico de AIDS também variou de 0 a 168 meses, porém, com média de 14,5 meses e mediana de um mês, ou seja, para quase metade dos pacientes o diagnóstico de AIDS ocorreu bastante próximo da ocasião do diagnóstico de TB.

Havia definição de AIDS anterior ao diagnóstico da TB(Tabela 9) em 52 pacientes(53,1%), sendo que o tempo entre o diagnóstico de ambos neste subgrupo teve média de 27,2 e mediana de 17 meses.

A definição de AIDS na ocasião do diagnóstico de TB ocorreu com 46 pacientes(46,9%), dos quais 15 pacientes já tinham conhecimento da infecção pelo HIV anteriormente.

Tabela 9. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo ocasião do diagnóstico de AIDS. HC-UNICAMP, 1998.

Diagnóstico de AIDS	N	%
Prévio à TB	52	53,1
Simultâneo à TB	46	46,9
Total	98	100

Ao comparar o momento de infecção pelo HIV com relação ao tratamento anterior de TB(Tabela 10), houve diferença estatística($p < 0,0005$), reforçando o fato do diagnóstico de TB e HIV ocorrer simultaneamente.

Tabela 10. Casos estudados segundo ocasião da descoberta da infecção pelo HIV e história de tuberculose anterior. HC-UNICAMP, 1998.

Descoberta da infecção pelo HIV	Sem TB anterior		Com TB anterior		Total	
	N	%	N	%	N	%
Prévia à TB	45	45,9	22	22,5	67	68,4
Simultânea à TB	31	31,6	-	-	31	31,6
Total	76	77,5	22	22,5	98	100

$p=0,0003$

Situação imunológica no diagnóstico de tuberculose

A contagem de linfócitos T CD4 (CLCD4) foi realizada em 62 pacientes na ocasião do diagnóstico de TB (Tabela 11), sendo que a média foi de 187 cel/mm³ e a mediana de 111 cel/mm³. Destes pacientes, 41 (66,1%) tinham contagem menor que 200 células/mm³, porém sem diferença estatística entre a classificação CDC1993(CDC, 1992) e o momento de diagnóstico de HIV. O mesmo foi constatado no teste de médias entre CLCD4 e diagnóstico de HIV, no qual a média foi 201,9 e a mediana 123,5 cel/mm³ entre pacientes com diagnóstico prévio, enquanto entre aqueles com diagnóstico simultâneo foram respectivamente, 154,9 e 59,0 cel/mm³, evidenciando a imunidade mais comprometida apesar de não apresentar diferença estatística (p=0,23).

Tabela 11. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo contagem de linfócitos T CD4 e momento do diagnóstico de infecção pelo HIV. HC-UNICAMP, 1998.

Contagem de linfócitos T CD4 (cel/mm ³)	Momento do diagnóstico de HIV					
	Prévio		Simultâneo		Total	
	N	%	N	%	N	%
Maior ou igual a 500	4	9,5	2	10,0	6	9,7
200 a 499	11	26,2	4	20,0	15	24,2
Menor de 200	27	64,3	14	70,0	41	66,1
Total	42	100	20	100	62	100,0
Não realizado*	21	21,4	15	15,3	36	36,7

p = 0,91 * refere-se ao número e porcentagem do total de pacientes do estudo;

Outra observação importante, reside na situação imunológica(CDC, 1992) e na reativação da doença. Entre os três pacientes com recidiva, dois estavam classificados como C3 e um paciente como C2, expressando a alteração de imunidade neste evento. Este aspecto também fica visível em pacientes sem história de TB anterior que, na sua maioria,

tiveram CLCD4 menor de 200 cel/mm³ (Tabela 12), apesar de não expressar diferença estatística.

Tabela 12. Casos estudados segundo história de tuberculose anterior e classificação CDC1993 para AIDS. HC-UNICAMP, 1998.

Classificação CDC 1993	Sem TB anterior		Com TB anterior		Total	
	N	%	N	%	N	%
C1	5	10,2	1	7,7	6	9,7
C2	11	22,4	4	30,8	15	24,2
C3	33	67,4	8	61,5	41	66,1
Total	49	100	13	100	62	100

p=0,8849

Teste tuberculínico

Na investigação de diagnóstico, foi realizado teste tuberculínico em 22 pacientes, quando 12 (54,5%) foram não reatores (0 a 4 mm). Neste grupo de 22 pacientes, 17 realizaram CLCD4. A média de CLCD4 encontrada foi 74,3, e a mediana de 47,0 mm³ entre não reatores, e entre reatores ao teste tuberculínico foi, respectivamente, 330,6 e 310,0 mm³ (p<0,005).

Considerando 67 pacientes com diagnóstico prévio do HIV, apenas 14 (20,9%) realizaram o teste.

4.3. APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

Com relação à apresentação clínica da TB, apenas 39(39,8%) dos pacientes tiveram forma pulmonar isolada, enquanto a forma extrapulmonar isolada ocorreu em 30 (30,6%) e a associação de ambas as formas, em 29(29,6%) dos pacientes infectados pelo HIV incluídos no estudo.

O momento do diagnóstico do HIV e sua relação com as formas pode ser visto na Tabela 13. Embora a maioria dos pacientes já tivesse o diagnóstico de HIV(68,4%), não houve diferença estatística entre o momento de diagnóstico de HIV e a forma de apresentação da TB. Esta, esteve relacionada à faixa etária, com pessoas mais jovens tendo, freqüentemente, as formas extrapulmonares($p<0,05$). Não houve diferença ao se comparar apresentação da TB e outras variáveis de interesse como sexo, etilismo, drogadição e institucionalização. Apesar de não haver diferença significativa entre apresentação da TB e a CLCD4 (Tabela13), os valores encontrados foram superiores na forma pulmonar isolada.

Tabela 13. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo forma de apresentação e variáveis de interesse. HC-UNICAMP, 1998.

Variável*		Pulm		ExtraPulm		Ambas		Valor p
		N	%	N	%	N	%	
Sexo	Masculino	29	29,6	19	19,4	23	23,5	0,3671
	Feminino	10	10,2	11	11,2	6	6,1	
Idade	≤ 29 anos	11	11,2	20	20,4	12	12,2	0,0243
	30-39 anos	16	16,3	6	6,1	12	12,2	
	≥ 40 anos	12	12,2	4	4,1	5	5,1	
Etilismo	Sim	17	20,7	14	17,1	16	19,5	0,3375
	Não	17	20,7	11	13,4	7	8,5	
Drogadição	Sim	18	21,4	14	16,7	14	16,7	0,9149
	Não	16	19,0	12	14,3	10	11,9	
Aprisionamento	Sim	8	9,1	2	2,3	4	4,6	0,2346
	Não	26	29,5	25	28,4	23	26,1	
Casa de Apoio	Sim	5	5,2	6	6,2	4	4,2	0,7268
	Não	34	35,4	23	24,0	24	25,0	
Contato anterior com TB	Sim	16	24,2	4	6,1	9	13,6	0,3035
	Não	16	24,2	11	16,7	10	15,2	
Diagnóstico de HIV	Prévio	27	27,6	20	20,4	20	20,4	0,9712
	Simultâneo	12	12,2	10	10,2	9	9,2	
Diagnóstico de AIDS	Prévio	19	19,4	18	18,4	15	15,3	0,6389
	Simultâneo	20	20,4	12	12,2	14	14,3	
Critério CDC 1993	C1	3	4,8	2	3,2	1	1,6	0,1901
	C2	8	12,9	4	6,6	3	4,8	
	C3	9	14,5	16	25,8	16	25,8	
CLCD4	média/mediana	240,4/255,0		166,8/115,5		154,9/93,5		0,7952 ^α

α: teste de médias; *Foram excluídos da análise os casos que não tinham as informações disponíveis

Foi colhido material biológico de 95(96,9%) pacientes envolvidos no estudo para baciloscopia (49,5% com presença de BAAR) e para cultura de 91(92,8%), sendo que 53,8% tiveram presença de *M. tuberculosis*.

De acordo com os critérios estabelecidos para diagnóstico, a confirmação de caso se deu em 64 pacientes (65,3%), sendo que a presença de *M. tuberculosis* em cultura de qualquer material representou 49 (76,6%) dos 64 casos confirmados (Tabela 14). A presença de BAAR ocorreu em 15 pacientes(23,4%).

Entre 34 pacientes com diagnóstico sugestivo de TB, o mesmo foi baseado em recursos laboratoriais e radiológicos em 31 pacientes e três pacientes restantes tiveram critério sugestivo através do diagnóstico clínico(Tabela 14).

Tabela 14. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo critério de diagnóstico e exame utilizado. HC-UNICAMP, 1998.

Critério de diagnóstico	Exame utilizado	N	%
Confirmado(n=64)	Cultura	49	50,0
	Apenas Baciloscopia	15	15,3
Sugestivo(n=34)	Anátomopatológico	2	2,0
	Citobioquímico	8	8,2
	Radiológico	14	14,3
	Pelo menos 2 métodos sugestivos	7	7,1
	Diagnóstico clínico	3	3,1
Total		98	100,0

A apresentação clínica da TB e os critérios de diagnóstico no grupo estudado estão contidos na Tabela 15, onde se observa que, apesar da forma pulmonar ser a mais comum, acometendo 39 pacientes, o critério de diagnóstico confirmado foi mais freqüente na forma combinada que se aplicou em 27 de 29 casos(93,1%). Nas demais formas, os critérios se distribuíram de forma mais equilibrada, expressando diferença significativa($p < 0,005$) entre as formas de apresentação e os critérios aplicados.

Tabela 15. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo forma de apresentação clínica e critério de diagnóstico. HC-UNICAMP, 1998..

Critério de diagnóstico	Pulmonar		Extrapulmonar		Ambas		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Confirmado	23	23,5	14	14,3	27	27,5	64	65,3
Sugestivo	16	16,3	16	16,3	2	2,1	34	34,7
Total	39	39,8	30	30,6	29	29,6	98	100

p=0,0005

Utilidade do exame radiológico de tórax

Foi encontrada imagem sugestiva de TB em 61(68,5%) pacientes (Tabela 16). Neste grupo, quatro pacientes apresentavam apenas forma extrapulmonar pleural. Um destes, tinha critério de confirmação por BCL e os outros três, critério sugestivo com exame bioquímico de líquido pleural.

Entre 65 pacientes com forma pulmonar isolada ou associada que realizaram o exame, 57(87,6%) mostraram RX sugestivo.

Tabela 16. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo exame radiológico de tórax. HC-UNICAMP, 1998.

RX tórax	Pulmonar		Extrapulmonar		Ambas		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Sugere TB	32	36,0	4	4,5	25	28,1	61	68,5
Normal	1	1,1	16	17,8	2	2,2	19	21,4
Outro diagnóstico	4	4,5	4	4,5	1	1,1	9	10,1
Total	37	41,6	24	26,9	28	31,5	89	100,0
Sem informação*	2		6		1		9	9,2

* refere-se ao número e porcentagem do total de pacientes do estudo;

Embora três pacientes com forma pulmonar apresentassem RX normal, a confirmação se deu através de cultura de material de origem pulmonar.

O RX indicou outro diagnóstico que não a TB em cinco doentes, entretanto, três destes tiveram confirmação por BCL e/ou cultura. Para os dois restantes, o diagnóstico foi de outra doença pulmonar mas foram, assim mesmo, submetidos a tratamento em decorrência de diagnóstico clínico.

No diagnóstico da forma pulmonar (isolada ou combinada), foi realizado exame de escarro de 65 pacientes.

Os exames aplicados no diagnóstico da forma pulmonar foram, cultura de material de origem pulmonar em 35/68(51,5%) e BCL em 10(14,7%) dos casos (Tabela 17). O exame radiológico foi aplicado ao diagnóstico da forma em 21(30,9%) e história clínica em dois pacientes.

Tabela 17. Casos de tuberculose pulmonar isolada e associada em adultos infectados pelo HIV, segundo os exames aplicados para o diagnóstico no sítio pulmonar. HC-UNICAMP, 1998.

Exame	Pulmonar		Ambas		Total	
	N	%	N	%	N	%
Cultura	13	19,1	22	32,4	35	51,5
BCL	10	14,7	-	-	10	14,7
Radiológico	14	20,6	7	10,3	21	30,9
Diagnóstico Clínico	2	2,9	-	-	2	2,9
Total	39	63,3	29	42,7	68	100

Alguns pacientes tiveram mais de um sítio extrapulmonar acometido pela tuberculose. A Tabela 18 mostra a ocorrência destas formas extrapulmonares. O sítio mais freqüente foi a ganglionar em 27 do total de 98 pacientes(27,5%), sendo seguido da forma meníngea, disseminada, pleural e outras.

Considerando 59 pacientes com apresentação clínica extrapulmonar (isolada ou associada), 41 (69,5%) tiveram a TB confirmada através de BCL (7 pacientes) e cultura (35 pacientes) de qualquer material, fosse de origem pulmonar ou não.

Tabela 18. Formas de apresentação da tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo sítios de acometimento extrapulmonar. HC-UNICAMP, 1998.

Sítio acometido	Forma de apresentação			Total	%*
	Extrapulmonar	Associada			
	N	N	N		
Ganglionar	12	15	27		27,5
Meníngea	13	5	18		18,4
Disseminada	1	14	15		15,3
Pleural	4	9	13		13,3
Hepática	2	2	4		4,1
Genito-urinária	1	2	3		3,1
Intestinal	2	-	2		2,0
Osteoarticular	-	1	1		1,02
Outro local **	2	3	5		5,1

* Refere-se a percentagem do total de cada forma pelo total de pacientes estudados(98);

** Locais: abscesso muscular(2), cutânea (1), rinofaringe (1), seio de face(1)

A forma ganglionar além de ser a forma extrapulmonar mais freqüente, foi confirmada em 19 (70,4%), através de cultura em 40,7% e BCL em 29,6% dos 27 pacientes com diagnóstico neste sítio de acometimento.

O exame citobioquímico foi o exame mais aplicado para o diagnóstico da forma pleural (69,2%) e da forma meníngea (66,7%).

Na apresentação pleural, apenas dois de 13 pacientes (15,4%) tiveram confirmação por cultura, todavia seis dos demais pacientes tinham a cultura positiva em outro material, o que levou a serem incluídos como casos confirmados de TB.

Na forma meníngea, apenas cinco pacientes (27,8%) apresentaram cultura de líquido positiva. O principal método de diagnóstico foi o exame cito-bioquímico sugestivo em 12 casos (66,7%), sendo que três destes tiveram cultura positiva de outro material.

A forma disseminada ocorreu com 15 pacientes (15,3%). Os critérios aplicados para o diagnóstico desta forma foram a cultura de sangue e ou medula óssea em sete pacientes e o acometimento de três sítios com pelo menos uma cultura positiva em oito pacientes.

O diagnóstico do HIV foi prévio ao diagnóstico de TB em 11 (73,3%) dos acometidos pela TB disseminada, sendo que 8 destes (72,7%) já haviam apresentado doença definidora de AIDS anteriormente.

No grupo de pacientes com cultura de sangue e/ou medula óssea, todos apresentaram BCL ou cultura de escarro positiva.

A CLCD4 em pacientes com forma disseminada apresentou média de 115 e mediana de 73 cel/mm³ e naqueles sem a presença desta forma a média foi de 200 e a mediana 119 cel/mm³, porém não houve diferença significativa no teste das médias de CLCD4 e presença ou não de forma disseminada (p=0,4105).

Utilização do exame de escarro no diagnóstico de tuberculose

A realização de exame de BCL e/ou cultura de escarro ocorreu em 78 (79,6%) dos pacientes estudados, desencadeando confirmação de 42 de 68 (61,7%) pacientes com forma pulmonar (Tabela 19). Entretanto considerando a forma extrapulmonar isolada, 8 (26,7%) tiveram o exame de escarro negativo e 17 de 30 pacientes (56,6%) não colheram este material (Tabela 20).

Tabela 19. Utilização do exame de escarro para diagnóstico da tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo apresentação clínica pulmonar isolada e combinada. HC-UNICAMP, 1998.

Investigação de escarro		isolada		combinada		Total	
		N	%	N	%	N	%
Confirmou TB	BCL	8	20,5	1	3,5	9	13,2
	Cultura	4	10,2	5	17,2	9	13,2
	BCL e cultura*	10	25,6	14	48,3	24	35,3
Descartou TB		14	35,9	3	10,3	17	25,0
Mat inadequado**		3	7,7	3	10,3	6	8,8
Não realizado		-		3	10,3	3	4,4
Total		39	100	29	100	68	100

* exame positivo pela duas técnicas; ** saliva ou contaminação de cultura;

Tabela 20. Utilização do exame de escarro para diagnóstico da tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo apresentação clínica extrapulmonar. HC-UNICAMP, 1998.

Investigação de escarro	Total	
	N	%
Descartou TB	8	26,7
Mat inadequado**	5	16,7
Não realizado	17	56,6
Total	30	100

** saliva ou contaminação de cultura;

Três pacientes com forma pulmonar tiveram caso confirmado por exame microbiológico de material obtido através de procedimento invasivo (secreção endotraqueal ou lavado broncoalveolar).

Ocorreu concordância positiva de BCL e cultura do escarro com 24/42(57,1%) pacientes com TB pulmonar isolada ou combinada confirmada, conforme Tabela 21 apresentada a seguir.

Apesar de três pacientes apresentarem *MOTT* em cultura, receberam tratamento para TB em decorrência de outros exames sugestivos de investigação e antecedente epidemiológico importante.

Comparando-se o resultado de BCL de escarro (positivo ou negativo) e CLCD4, quando ambos foram realizados, não se encontrou diferença significativa, apesar ter ocorrido valores superiores de CLCD4 naqueles com BAAR em escarro, cuja média e mediana foram 206 e 116 cel/mm³ respectivamente e, naqueles com ausência de BAAR, estes valores foram de 163 e 89 cel/mm³.

Tabela 21. Tuberculose pulmonar com critério de confirmação em adultos infectados pelo HIV, segundo concordância de baciloscopia e cultura de escarro. HC-UNICAMP, 1998.

Resultado de cultura de escarro	Baciloscopia de escarro					
	BAAR (+)		BAAR (-)		Subtotal	
	N	%	N	%	N	%
Presença de <i>M. tuberculosis</i>	24	57,1	9	21,4	33	78,6
Cultura negativa	2	4,8	-	-	2	4,8
Material inadequado ou não investigado	4	9,5	-	-	4	9,5
<i>MOTT</i>	3	7,1	-	-	3	7,1
Subtotal	33	78,5	9	21,4	42	100

De acordo com Tabela 22, foi encontrada diferença significativa ($p < 0,0005$) entre a ocorrência de apresentação clínica pulmonar isolada ou associada e o ato de solicitar escarro, lembrando que entre 20 pacientes que não colheram escarro, 17 ficaram com diagnóstico de apresentação extrapulmonar isolada.

Tabela 22. Forma de apresentação clínica de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo solicitação de investigação de escarro. HC-UNICAMP, 1998.

Apresentação	Solicitou		Não solicitou		Total	
	N	%	N	%	N	%
Pulmonar ou Ambas	65	66,3	3	3,1	68	69,4
Extrapulmonar	13	13,3	17	17,3	30	30,6
Total	78	79,6	20	20,4	98	100

p=0,0001

Sob o ponto de vista de tipo de assistência prestada, quando o paciente esteve hospitalizado, o ato de realizar coleta de escarro não foi diferente dos pacientes investigados ambulatorialmente (Tabela 23).

Tabela 23. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo solicitação da investigação de exame de escarro e nível de investigação. HC-UNICAMP, 1998.

Nível de investigação	Solicitado		Não solicitado		Total	
	N	%	N	%	N	%
Hospitalizado	42	42,9	10	10,2	52	53,1
Ambulatorial	36	36,7	10	10,2	46	46,9
Total	78	79,6	20	20,4	98	100

p=0,7597

Avaliação da hospitalização no diagnóstico de tuberculose

Foram hospitalizados 52 (53,1%) pacientes na ocasião da investigação do diagnóstico de TB.

Ao se avaliar a necessidade de internação (Tabela 24) relacionada a algumas variáveis, verificou-se que 65% dos pacientes internados tinham história de etilismo, e 50% de drogadição. Ambas não expressaram diferença significativa ao comparar pacientes

abordados em nível ambulatorial. Porém, com relação à existência de episódio anterior de TB, aqueles que nunca tiveram a doença representaram 86,5% dos 52 pacientes submetidos à internação.

Tabela 24. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo necessidade de hospitalização e variáveis de interesse. HC-UNICAMP, 1998.

Variável		Hospitalizado		Ambulatorial		Valor de p
		N	%	N	%	
Etilismo*	Sim	28	65,1	19	48,7	0,1338
	Não	15	34,9	20	51,3	
	Total	43	100	39	100	
Drogadição*	Sim	22	50,0	24	60,0	0,3578
	Não	22	50,0	16	40,0	
	Total	44	100	40	100	
TB anterior	Sim	7	13,5	15	32,6	0,0234
	Não	45	86,5	31	67,4	
	Total	52	100	46	100	

* pacientes sem informação não foram incluídos;

No momento da internação, havia suspeita de TB em 38 (73%) dos pacientes, conforme Tabela 25, o que não demonstrou diferença significativa com relação à forma de apresentação. Entretanto, entre 14(27%) pacientes que não possuíam suspeita de TB, 10 destes tiveram diagnóstico de TB pulmonar.

Tabela 25 . Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo motivo de internação e forma de apresentação clínica. HC-UNICAMP, 1998.

Motivo de internação	Pulm		Extrapulm		Ambas		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Suspeita de TB	15	28,8	10	19,2	13	25,0	38	73,0
Outra hipótese de diagnóstico	5	9,6	4	7,7	5	9,6	14	27,0
Total	20	38,4	14	26,9	18	34,6	52	100

p=1,0

Em pacientes hospitalizados, a BCL de escarro foi positiva em 18 (34,6%), apesar de não ter se levantado a hipótese de TB pulmonar de quatro destes pacientes (Tabela 26).

Houve crescimento de *M. tuberculosis* em escarro de sete de 19 pacientes que tinham BCL negativa durante hospitalização. Não houve diferença significativa entre o motivo de internação e a investigação de escarro. A definição da BCL de escarro não foi realizada em 15 pacientes devido ao material inadequado ou falta de solicitação.

Tabela 26. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV internados, segundo hipótese de diagnóstico e investigação através de baciloscopia de escarro. HC-UNICAMP, 1998.

Hipótese de diagnóstico	Investigação de BCL em escarro									
	Positiva		Negativa		Mat inad		Não real		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Suspeita de TB	14	26,9	15	28,9	2	3,9	7	13,5	38	73,1
Outra hipótese de diagnóstico	4	7,7	4	7,7	3	5,8	3	5,8	14	26,9
Total	18	34,6	19	36,5	5	9,6	10	19,2	52	100

p=0,3384

4.4. TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE

Foi iniciado tratamento em 94 (96%) pacientes. Três (3,1%) tiveram diagnóstico de TB após óbito, um não compareceu após o diagnóstico. Quatro não retornaram a consulta após o início do tratamento.

Durante internação, quando foi iniciado tratamento específico, 14 pacientes evoluíram para óbito e três foram transferidos para outro serviço no início do esquema. Houve, pelo menos, um atendimento de retorno para os 73 indivíduos restantes (Tabela 27).

Tabela 27. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo situação do seguimento de tratamento. HC-UNICAMP, 1998.

Situação do paciente com relação ao seguimento	N	%
Deu seguimento ao tratamento	73	74,5
Abandono de tratamento	5	5,1
Óbito durante internação ou anterior ao diagnóstico	17	17,3
Transferência para outro serviço	3	3,1
Total	98	100

Em relação aos esquemas de tratamento aplicados na fase de ataque (Tabela 28), foram prescritos esquemas com rifampicina para 75 pacientes e esquema sem esta droga para 19.

Tabela 28. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo o uso de rifampicina na fase de ataque do tratamento. HC-UNICAMP, 1998.

Esquema	N	%
Com rifampicina	75	79,8
Sem rifampicina	19	20,2
Total	94	100,0
Não ocorreu tratamento de TB;	4	

Nos pacientes que iniciaram esquema, a fase de manutenção do tratamento de TB foi prescrita para 60 doentes (Tabela 29). Entre os pacientes que não chegaram a esta fase, 21 evoluíram para óbito durante a fase de ataque, além de abandono e óbito e transferência na fase de ataque (não se inclui neste grupo, três pacientes com de TB após o óbito).

Tabela 29. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo o uso de rifampicina na fase de manutenção do tratamento. HC-UNICAMP, 1998.

Esquema	N	%
Com rifampicina	27	45,0
Sem rifampicina	33	55,0
Total	60	100,0
Não ocorreu	38	

Não foi administrada terapia anti-retroviral (TARV) na fase de ataque para 23 dos 94 pacientes que iniciaram tratamento de TB.

Entre 71 pacientes que receberam TARV, 44 tinham prescrição de 2 drogas inibidoras de transcriptase reversa nucleosídeo (ITRN) e 27 receberam esquemas contendo ITRN e inibidores de protease (IP). O uso de rifampicina concomitante a inibidores de protease (IP) foi utilizado por nove pacientes, sendo que dois destes utilizaram 2ITRN com 2 IP (ritonavir e saquinavir) e com sete restantes, houve concomitância de uso de esquema contendo rifampicina e outro IP (indinavir). Apenas um destes teve adequação com suspensão da rifampicina no 30º dia de tratamento. Os seis demais não tiveram seu uso corrigido na fase de ataque.

Intercorrências durante tratamento

Intolerância

Ocorreu intolerância a algum medicamento que desencadeou a sua suspensão provisória ou permanente em 10 (10,6%) pacientes, sendo que 70% ocorreu na fase de ataque. Todos apresentaram intolerância hepática. A idade média destes foi 35,4 e a mediana 34 anos. Referência ao etilismo esteve presente em 80% dos acometidos por intolerância. Obteve-se cura de 40%, abandono de 20% e óbito de 30%. Um paciente foi transferido.

Durante a fase de ataque, foi identificada a intolerância à rifampicina em três e à pirazinamida em dois pacientes. Um doente abandonou o tratamento na ocasião da intolerância, durante a fase de ataque, impossibilitando a investigação do agente causador.

A ocorrência de óbito, na vigência da hepatotoxicidade, ocorreu em dois pacientes, durante fase de ataque. Um destes usou esquema contendo rifampicina, isoniazida e pirazinamida e terapia anti-retroviral contendo 2ITRN, com intolerância à rifampicina. O outro tratou TB com esquema de 4 drogas sem rifampicina (IMZS) e da AIDS com 2ITRN+1IP, sem identificação da causa de intolerância.

Entre pacientes que apresentaram intolerância durante a fase de manutenção, não foi possível identificar o agente causador, sendo que os três tiveram as drogas reintroduzidas.

Irregularidade de tratamento

Foram obtidas informações do uso de medicação do esquema de tratamento da TB em 73 prontuários, sendo que em 39 (53,4%) pacientes ocorreu irregularidade.

Com relação à TARV, havia informações a respeito em 67 prontuários, dos quais foi identificado irregularidade em 39 (58,2%), tendo ocorrido concomitância de irregularidade no uso de TARV e tuberculostáticos em 34 pacientes.

Falência e resistência

A falência do tratamento de TB ocorreu com quatro(4,3%) pacientes. Três destes nunca haviam tratado TB anteriormente e o quarto paciente possuía história de abandono anterior de tratamento.

Dois destes pacientes não tiveram resistência identificada e obtiveram cura com alteração de esquema, enquanto os dois restantes, um era resistente à isoniazida e outro à rifampicina.

A cura foi obtida por três pacientes e um abandonou o tratamento.

Foi realizado contagem de linfócitos T CD4 de três destes pacientes. Dois tinham CLCD4 menor de 100 cel/mm³ e um com 651 cel/mm³.

Foi realizado teste de sensibilidade em cepas de cinco pacientes envolvidos no estudo.

Três(3,1%) pacientes apresentaram resistência secundária. O teste de sensibilidade identificou um caso referente à isoniazida, um caso à rifampicina e um caso

de resistência dupla(isoniazida e pirazinamida). Este último havia feito quimioprofilaxia com isoniazida há três anos , e há cerca de um ano tratou TB de forma irregular. Houve cura de dois destes pacientes e um abandonou tratamento.

4.5. EVOLUÇÃO DOS PACIENTES

A evolução dos pacientes está apresentada na Tabela 30.

O tratamento foi encerrado por cura em 35(35,7%) pacientes (apesar da necessidade de se introduzir esquema de falência para 4 destes pacientes). Quando se excluiu óbito e transferência do cálculo, a taxa de cura passou a ser de 62,5%.

O tempo de tratamento dos pacientes que evoluíram para cura variou de 5 meses (um caso excepcional) a 34 meses, sendo que a média foi 15 e a mediana foi 13 meses de uso de drogas tuberculostáticas.

A ocorrência de abandono de tratamento aconteceu em 21 pacientes (21,4%), tendo ocorrido predominantemente no primeiro semestre(16,3%) do tratamento.

Entre 22 pacientes em retratamento, 18 foram acompanhados no HC-UNICAMP até a conclusão do tratamento e 8 destes (44,4%) abandonaram o retratamento, diferindo daqueles que tratavam TB pela primeira vez, em que a taxa de abandono foi de 18,6%.

Tabela 30. Casos de tuberculose em adultos infectados pelo HIV, segundo tipo de alta e tempo de tratamento. HC-UNICAMP, 1998.

Tempo	Cura		Abandono		Óbito		Transferência		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
< 1 mês	-	-	5	5,1	17	17,35	3	3,06	25	25,5
1-2 meses	-	-	5	5,1	2	2,0	2	2,0	9	9,2
3-6 meses	1	1,02	6	6,1	7	7,1	2	2,0	16	16,3
7-12 meses	16	16,3	3	3,1	4	4,1	2	2,0	25	25,5
≥ 13 meses	18	18,4	2	2,0	2	2,0	1	1,0	23	23,5
Total	35	35,7	21	21,4	32	32,7	10	10,2	98	100

Os pacientes que evoluíram para cura tinham tempo de infecção pelo HIV com média de 31,6 e mediana de 7 meses, enquanto que no grupo que abandonou tratamento estes tempos foram 36,8 e 31 meses respectivamente. No grupo que evoluiu para óbito, o tempo de infecção pelo HIV foi de 23 e 4,5 meses. Estes dados não apresentaram diferença no teste de médias.

Quando foi verificado o tempo de vida do diagnóstico de HIV até o óbito, a média e a mediana dos pacientes com diagnóstico do HIV anterior à TB, foi de três e dois meses respectivamente. No caso do diagnóstico ter ocorrido simultâneo, a evolução para o óbito se deu em menos de 30 dias ($p=0,000307$). Estes dados demonstram que, apesar de haver diferença significativa, até mesmo aqueles com diagnóstico de HIV caracterizado como precoce, tiveram tempo curtíssimo de acompanhamento da doença.

Entre os 32 pacientes que evoluíram para óbito dentro de 24 meses, 26(81,2%) tiveram internação relacionada ao diagnóstico de TB, enquanto que para seis(18,8%) a investigação foi conduzida ambulatorialmente, expressando diferença significativa ($p<0,0005$).

Com relação ao tempo de seguimento, no grupo de pacientes que evoluíram para óbito, em 17(53,1%) o mesmo ocorreu com menos de um mês de seguimento, sendo que destes, três tiveram diagnóstico de TB após o óbito em decorrência de cultura positiva (Tabela 30).

O óbito precoce foi indicativo da evolução negativa neste período para pacientes com a forma disseminada. Foram 20% no primeiro mês de diagnóstico chegando a 46,7% ao longo de todo o período de seguimento.

Entre os 88 pacientes seguidos pelo serviço, a ocorrência de óbitos foi de 27,3% entre os homens, e 9,1% entre as mulheres, sem diferença significativa.

Comparando pacientes que evoluíram para cura ou óbito com relação à CLCD4 (dos quais 43 realizaram o exame), aqueles que tiveram cura, a média e mediana foram respectivamente 213 e 188 células/mm³. No grupo que evoluiu para óbito, os valores foram 138 e 55 células/mm³ (p = 0,07).

Avaliação de variáveis relacionadas ao momento de diagnóstico de HIV

Para verificar as variáveis que discriminam a variável resposta “Momento do diagnóstico de HIV”, prévio ou simultâneo ao diagnóstico de TB, foi utilizada a análise de regressão logística para resposta dicotômica(Tabela 31).

Pela análise univariada, foram discriminatórias do momento de diagnóstico de infecção pelo HIV, a drogadição e a hospitalização. A variável idade indicou tendência, porém não foi significativa para diagnóstico prévio em pacientes mais jovens.

Tabela31. Análise univariada das variáveis relacionadas ao diagnóstico prévio ou simultâneo da infecção pelo HIV em adultos com tuberculose. HC-UNICAMP, 1998.

Variável ^α		Prévio N(%)	Simultâneo N(%)	OR(IC 95%)	p
Sexo	Masculino	47 (66)	24 (34)	1,0/Ref	
	Feminino	20 (74)	7 (26)	1,459(0,541; 3,931)	0,4552
Idade	≥ 40	9 (43)	12 (57)	1,0/Ref	
	30 a 39	25 (74)	9 (26)	3,704(1,170; 11,722)	0,2382
	≤ 29	33 (77)	10 (23)	4,400(1,440; 13,444)	0,0757
Escolaridade	nenhuma	3 (50)	3 (50)	1,0/Ref	
	1 a 8 anos	36 (75)	12 (25)	2,999(0,532; 16890)	0,3947
	≥ 9 anos	11 (69)	5 (31)	2,199(0,323; 14,969)	0,4644
Origem	Outra cidade	29 (62)	18 (38)	1,0/Ref	
	Campinas	38 (75)	13 (25)	1,814(0,766; 4,4294)	0,1754
Pref sexual	Homo /bissexual	9 (60)	6 (40)	1,0/Ref	
	Heterossexual	43 (71)	18 (29)	1,593(0,494; 5,134)	0,4358
Exposição ao HIV	Sexo	24 (61)	15 (39)	1,0/Ref	
	Droga	11 (85)	2 (15)	3,437(0,668; 17,702)	0,4070
	Sexo e droga	19 (83)	4 (17)	2,969(0,845; 40,429)	0,4957
Etilismo	Sim	32 (68)	15 (32)	1,113(0,440; 2,819)	0,8213
	Não	23 (66)	12 (34)	1,0/Ref	
Drogadição	Sim	38 (83)	8 (17)	3,845(1,422; 10,401)	0,0080
	Não	21 (55)	17 (45)	1,0/Ref	
Aprisionamento	Sim	12 (86)	2 (14)	3,061(0,635; 14,750)	0,1632
	Não	49 (66)	25 (34)	1,0/Ref	
Casa de apoio	Sim	12 (80)	3 (20)	2,113(0,550; 8,115)	0,2757
	Não	53 (65)	28 (35)	1,0/Ref	
Morador de rua	Sim	4 (66)	2 (34)	0,867(0,149; 5,031)	0,8733
	Não	60 (68)	26 (32)	1,0/Ref	
Contato com TB	Sim	22 (76)	7 (24)	1,509(0,505; 4,505)	0,4614
	Não	25 (68)	12 (32)	1,0/Ref	
TB anterior	Sim	22 (100)	-	-	0,9399
	Não	45 (59)	31 (41)	1,0/Ref	
Internação	Sim	29 (53)	23 (47)	0,265(0,104; 0,679)	0,0056
	Não	38 (83)	8 (17)	1,0/Ref	
Critério CDC-1993	C3	27 (66)	14 (34)	0,964(0,157; 5,928)	0,7514
	C2	11 (73)	4 (27)	1,375(0,178; 10,650)	0,6516
	C1	4 (66)	2 (34)	1,0/Ref	
CLCD4(CEL/mm³)	0 a 199	27 (66)	14 (34)	0,771(0,245; 2,426)	0,6571
	≥ 200	15 (71)	6 (29)	1,0/Ref	
Forma	Pulmonar	27 (69)	12 (31)	1,0/Ref	
	Extrapulmonar	20 (67)	10 (33)	0,889(0,321; 2,463)	0,8121
	Ambas	20 (69)	9 (31)	0,988(0,349; 2,794)	0,9226
Critério diagnóstico	Confirmado	44 (69)	20 (31)	1,0/Ref	
	Suspeito	23 (68)	11 (32)	0,950(0,389; 2,319)	0,9108
Resultado	Cura	24 (67)	11 (33)	1,0/Ref	
	Abandono	15 (71)	6 (29)	1,146(0,350; 3,750)	0,6209
	Óbito	20 (63)	12 (37)	0,764(0,278; 2,099)	0,4767

α: Foram excluídos da análise os casos que não tinham as informações disponíveis.

A análise de regressão logística foi utilizada para selecionar as variáveis que melhor discriminam a variável resposta “Momento de diagnóstico do HIV”. Com o procedimento “Stepwise” foi obtido o modelo final (Tabela 32). Apenas drogadição e hospitalização estiveram relacionados ao momento de diagnóstico de infecção pelo HIV em relação à TB.

Pelo modelo, a drogadição foi forte indicativo de diagnóstico prévio e a hospitalização indicativo de diagnóstico simultâneo de infecção pelo HIV em relação à tuberculose.

Tabela 32. Modelo final de regressão logística, obtido pela análise multivariada das variáveis relacionadas com diagnóstico prévio e simultâneo da infecção pelo HIV em adultos com tuberculose. HC-UNICAMP, 1998.

Variável	Parâmetro	Erro padrão	χ^2	OR(IC 95%)	p
Intercepto	1,0291	0,2825	13,2734	-	0,0003
Drogadição	0,6664	0,2661	6,2733	3,791(1,136; 10,758)	0,0123
Hospitalização	- 0,7233	0,2794	6,7034	0,235(0,079; 0,704)	0,0096

Avaliação de variáveis relacionadas à evolução dos pacientes

A discriminação entre cura e óbito foi realizada através de análise univariada(Tabela 33). A única variável que se apresentou significativa na evolução dos pacientes foi a hospitalização. Apesar da tendência, as variáveis idade e CLCD4 não apresentaram diferença estatística significativa.

Tabela 33. Análise univariada das variáveis relacionadas à evolução para cura ou óbito em adultos infectados pelo HIV acometidos por tuberculose. HC-UNICAMP, 1998.

Variável ^α		Cura N(%)	Óbito N(%)	OR (IC 95%)	p valor
Sexo	Masculino	27 (53)	24 (47)	0,889(0,289; 2,734	0,8371
	Feminino	8 (50)	8 (50)	Ref	
Idade	Média	31,51	34,97	1,054(0,991; 1,122)	0,0922
Escolaridade	Nenhuma	4 (80)	1 (20)	Ref	
	1 a 8 anos	21 (66)	11 (34)	2,095(0,208; 21,099)	0,5302
	≥ 9 anos	7 (64)	4 (36)	2,286(0,185; 28,186)	0,5190
Etilismo	Sim	18 (58)	13 (42)	0,782(0,271; 2,259)	0,6502
	Não	13 (52)	12 (48)	Ref	
Drogadição	Sim	18 (60)	12 (40)	0,578(0,204; 1,637)	0,3020
	Não	13 (46)	15 (54)	Ref	
TB anterior	Sim	7 (70)	3 (30)	0,414(0,097; 1,762)	0,2328
	Não	28 (49)	29 (51)	Ref	
HIV prévio	Sim	24 (54)	20 (46)	0,764(0,278; 2,099)	0,6015
	Não	11 (48)	12 (52)	Ref	
Doença definidora de AIDS	TB atual	17 (51)	16 (49)	Ref	
	Outra doença	18 (53)	16 (47)	1,059(0,406; 2,762)	0,9070
Hospitalização	Sim	13 (33)	26 (67)	7,333(2,389; 22,512)	0,0005
	Não	22 (79)	6 (21)	Ref	
CLCD4(cel/mm³)	0 a 199	15 (54)	13 (46)	3,467(0,799; 15,033)	0,0967
	≥ 200	12 (80)	3 (20)	Ref	
Teste Tuberculínico	Não reator	5 (50)	5 (50)	Ref	
	Reator	4 (80)	1 (20)	0,250(0,020; 3,100)	0,2805
Forma	Pulmonar	13 (48)	14 (52)	Ref	
	Extrapulmonar	12 (57)	9 (43)	0,696(0,221; 2,194)	0,5366
	Ambas	10 (53)	9 (47)	0,836(0,258; 2,706)	0,7647
Critério diagnóstico	Confirmado	22 (50)	22 (50)	1,300(0,471; 3,585)	0,6122
	Suspeito	13 (56)	10 (44)	Ref	
Tratamento com RFP	Sim	30 (57)	23 (43)	0,639(0,173; 2,357)	0,5011
	Não	5 (45)	6 (55)	Ref	
Intolerância tratamento-TB	Sim	4 (57)	3 (43)	1,813(0,351; 9,356)	0,4775
	Não	29 (71)	12 (29)	Ref	

α: Foram excluídos da análise os casos que não tinham as informações disponíveis.

O procedimento “Stepwise” da análise multivariada foi usado para selecionar as variáveis que mais influenciaram na variável resposta “Evolução da TB”. Com este procedimento, foi obtido o modelo (Tabela 34) que indicou que a variável “Hospitalização” influenciou na variável resposta “Evolução da TB”, ou seja, “os pacientes que foram hospitalizados tiveram 7,3 vezes mais chance de ir a óbito do que os pacientes que não foram hospitalizados por ocasião do diagnóstico de TB”.

Tabela 34. Modelo final de regressão logística, obtido pela análise multivariada das variáveis relacionadas com evolução para cura ou óbito em adultos infectados pelo HIV, acometidos por tuberculose. HC-UNICAMP, 1998.

Variável	Parâmetro	Erro padrão	χ^2	OR(IC 95%)	valor p
Intercepto	-1,2993	0,4606	7,9583	-	0,0048
Hospitalização	1,9924	0,5723	12,1212	7,333(2,389; 22,512)	0,0005



DISCUSSÃO

Uma vez que a casuística de TB, em pacientes com HIV, notificada pelo HC-UNICAMP representou cerca de 47% dos casos notificados em serviços de saúde do município de Campinas em 1998, a amostra incluída neste estudo demonstra o acesso dos casos que tem representado a demanda do hospital que é de nível terciário.

5.1. ASPECTOS DEMOGRÁFICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

Sexo e Idade

A análise dos dados mostra que a maior parte dos pacientes foi constituída por pacientes do sexo masculino. A relação masculino/feminino de 2,6 entre os casos estudados, parece refletir a tendência da história de infecção pelo HIV, que em nosso país demonstrava, inicialmente, maior acometimento de homens e, com o passar do tempo, vem acometendo mais as mulheres, com equilíbrio de casos entre os sexos. A literatura tem demonstrado as mais variáveis proporções em decorrência do local, época e clientela em que foram conduzidos os estudos. No Brasil, esta tendência de feminização tem sido demonstrada com o passar dos anos entre as notificações de AIDS no Brasil (BRASIL, 2002).

Com relação à idade dos pacientes acometidos, o grupo foi constituído principalmente por adultos jovens com idade menor de 40 anos e, especialmente em mulheres, com idades mais precoces. Este dado se expressa pelo relação masculino/feminino que foi menor em faixa etária de até 29 anos e também pelo teste das médias de idade. No presente estudo, a idade média no sexo feminino foi 29,5 anos e no sexo masculino foi 33,6 anos.

Segundo HOLMES et al. (1998), em avaliação de registros de TB em diversos países, a doença tem afetado, em geral, mulheres adultas em faixa etária mais jovens e homens em faixas etária mais avançadas, tanto antes da pandemia de AIDS, como após seu aparecimento. O autor levanta várias hipóteses para esta diferença, porém acredita que se faz necessário mais investigações no sentido de esclarecer esta diferença.

Em estudo caso-controle americano de TB conduzido em New Jersey entre 1987 a 1990, por GIVEN et al. (1994), a relação masculino/feminino foi 2,5 e 83% dos pacientes eram usuários de drogas endovenosa. Idades jovens foram também identificadas neste estudo, onde 83% dos pacientes com HIV, acometidos por TB, estavam na faixa etária de 21 a 40 anos.

PERNEGER et al. (1995), em estudo envolvendo 17 países da Europa, verificaram que pacientes com AIDS que desenvolveram TB foram discretamente mais jovens do que aqueles com AIDS que não a desenvolveram, porém não houve diferença significativa entre ambos. Perfil semelhante foi constatado por SUDRE et al. (1996b) na Suíça, que encontraram 79% de casos de HIV com TB na faixa etária de 26 a 45 anos, também sem diferença significativa entre diversas faixas etária na análise multivariada, quando comparado a pacientes com HIV e sem TB.

Na Itália, TACCONELLI et al. (1997) apontaram a razão de sexo 2,5 no período de 1985 a 1996 entre os pacientes acometidos por TB e HIV, com média de idade de 33 (± 6) anos, enquanto que na Uganda, em estudo entre 1992 e 1994 envolvendo pacientes co-infectados, a relação M/F foi de 0,9 (JOHNSON et al,2000). Neste estudo, também não foi encontrado diferença significativa de idade entre pacientes acometidos por TB, com HIV(média $29,2 \pm 6,3$ anos) e sem HIV($29,2 \pm 8,8$ anos).

No Brasil, CHAIMOWICZ (2001) em estudo sobre a transição etária da incidência e mortalidade por TB, identificou menor declínio do coeficiente de incidência nas faixas etárias de 30 a 49 anos e 60 anos ou mais. Constatou ainda, um declínio generalizado no coeficiente de mortalidade entre 1986 e 1991, que se tornou menos expressivo nas faixas etárias de 30 anos ou mais entre 1991 a 1996, demonstrando correlação direta entre idade e mortalidade. O autor supõe que uma interação entre a alta prevalência de imunodeficiência (HIV, etilismo e outras condições) e alta proporção de indivíduos com infecção latente pelo *M. tuberculosis* foram responsáveis pelo aumento nas taxas de reativação de TB e contribuíram para o baixo declínio nas taxas de incidência da TB na faixa etária de 30 a 49 anos. Estas observações podem ser corroboradas pelos dados de GUIMARÃES (2000) de que, no Brasil, as notificações de AIDS, no período 1980 a

1999, exibiram incidência significativamente maior de TB em menores de 30 anos de idade.

Estudos regionais em nosso país, têm exibido certa variabilidade em relação ao sexo e à faixa etária no padrão de acometimento de TB e HIV.

Em avaliação de pacientes com HIV (KERR-PONTES et al., 1997), notificados no período de 1985 a 1992 em hospital-referência do Estado do Ceará, constatou-se que pacientes do sexo masculino eram significativamente mais acometidos por TB do que mulheres. Encontraram também 72,5% dos casos com TB na faixa etária de 20 a 40 anos.

Ao avaliar 111 pacientes atendidos em decorrência do HIV em hospital universitário na Bahia entre 1989 e 1991, MOREIRA JUNIOR et al.(1993) encontraram relação M/F de 11,3 e mediana de idade de 34 anos (variando de 20 a 54 anos).

HENN et al. (1999), ao conduzirem estudo de coorte entre pacientes com TB, no período de 1992 e 1996 em Porto Alegre, a relação M/F foi de 5,4 entre pacientes com HIV, e no grupo sem HIV a relação foi de 1,8, com significativa diferença entre ambos. A média de idade entre pacientes com HIV foi de 33,4 anos e entre aqueles sem HIV foi 46,1 anos, expressando diferença significativa entre ambos.

Entre pessoas infectadas pelo HIV e assintomáticos, na cidade de São Paulo no período 1986 a 1997, FONSECA et al. (1999), encontraram diferença significativa de idade entre os sexos, sendo as mulheres mais jovens que homens, demonstrando a vulnerabilidade destas à infecção pelo HIV.

Vários estudos na cidade de São Paulo têm sido realizados desde o surgimento dos primeiros casos de infecção pelo HIV no Brasil. Talvez o estudo com maior amostra, envolvendo pacientes com HIV acometidos por TB tenha sido realizado por JAMAL(1998), envolvendo 436 casos de TB diagnosticada num serviço de referência para AIDS no período de 1983 a 1994. Neste foi encontrado encontrou relação masculino/feminino de 8,5. Este estudo foi realizado desde a época do aparecimento do HIV, época em que os homens eram freqüentemente mais acometidos em decorrência de comportamento de risco, o que interferiu na elevada relação obtida. Com respeito à idade, a autora encontrou 80,7% dos pacientes com TB e HIV em idades entre 21 e 40 anos.

Em estudo prospectivo desenvolvido no período 1992 e 1993 em presídio feminino na cidade de São Paulo, FERREIRA et al.(1996) constataram que mulheres infectadas pelo HIV que adoeceram de TB tinham idade média de 31,9(± 9)anos.

GUTIERREZ et al. (2002), ao avaliarem autópsia de pacientes com TB na cidade de São Paulo no período 1994 a 1996 encontraram relação M/F de 4 entre óbitos em pacientes com TB e HIV. Observaram também que pacientes infectados pelo HIV eram significativamente mais jovens (média: 35,72 ± 10,9 anos) do que aqueles sem HIV(media: 52,80 ± 18,1 anos).

Em serviço especializado de AIDS na cidade de São Paulo, no período 1996 a 1997, ATOMIYA et al. (2002) encontraram relação M/F 3,2 e 71% dos pacientes com idade menor de 40 anos.

Estes trabalhos demonstram a heterogeneidade dos aspectos populacionais, especialmente sexo, no acometimento de infecção pelo HIV e TB, sendo que o presente estudo parece seguir a mesma tendência, de se aproximar da relação masculino/feminino de 1/1 e acometer especialmente mulheres em idades mais jovens do que homens.

No presente estudo, 78,5% dos pacientes estavam na mesma faixa etária(ou seja em torno de 20 a 40 anos), o que parece acompanhar a faixa etária adulto jovem, onde se concentra o maior número de casos de AIDS, não diferindo muito da maioria dos estudos brasileiros.

Escolaridade

Observou-se predomínio dos pacientes avaliados com baixa escolaridade, havendo diferença significativa entre os sexos, sendo que as mulheres apresentaram predominantemente baixa escolaridade.

Outro ponto interessante, foi a irregularidade de registro do dado, uma vez que 28,6% dos pacientes não tinham esta informação em prontuário. Ao se considerar a questão de compreensão e resultado do tratamento, esta informação seria de fundamental importância no plano de acompanhamento do paciente, devendo ser valorizado pelo profissional que atende ao paciente.

Ao avaliar as doenças associadas à AIDS no Brasil, no período 1980 a 1999, GUIMARÃES(2000), constatou que a ocorrência de TB foi mais freqüente em pessoas com menor escolaridade. KERR-PONTES et al. (1997) também observaram significativo crescimento no número de casos de TB em pacientes infectados pelo HIV conforme decresce o grau de escolaridade e que 74,3% dos pacientes não chegaram ao ensino médio, enquanto no estudo de JAMAL (1998), 63,8% dos pacientes se apresentavam nesta situação. Em nossa casuística, 68,6% tinham o mesmo tipo de formação, além de 8,6% que não estudaram.

A conseqüência da formação escolar foi demonstrada em Recife, por ALBUQUERQUE et al. (2001) que constataram tendência a resultados desfavoráveis de tratamento(abandono, óbito ou falência) em pacientes com baixo grau de escolaridade. No presente estudo, este padrão de resultado não foi observado, porém este dado deve ser valorizado na rotina de atendimento do paciente.

Etilismo e drogadição

Uma das limitações do nosso estudo, relaciona-se à irregularidade de registro de dados referentes ao etilismo(16,3%) e ao uso de drogas (14,3%), sendo que os mesmos não foram obtidos por entrevista padronizada e alguns pacientes com diagnóstico de HIV anterior ao primeiro atendimento na instituição, não tinham este registro. Todavia, cerca de metade dos pacientes, com registro, tinham estas informações como positiva, o que reflete nos aspectos de adoecimento e adesão ao tratamento. Este tipo de informação constitui-se base na organização de serviços que atende pacientes com doenças crônicas pela importância de se atingir resultados satisfatórios .

Na cidade de New Jersey, nos Estados Unidos, GIVEN et al. (1994) encontraram 83% de usuários de drogas entre pacientes com HIV e 4% naqueles sem HIV, sendo ambos acometidos por TB, mostrando relação entre o uso de droga e o HIV. O risco para exposição ao HIV e TB entre usuários de drogas, também foi demonstrado por MARTIN et al. (2000) que identificaram entre usuários de drogas admitidos em prisão na Espanha, havia 44% de infectados pelo *M. tuberculosis*, 43,8% pelo HIV e 20,1% de co-infectados.

No Brasil, GUIMARÃES (2000) observou que entre pacientes com TB associada no momento da notificação de AIDS, o uso de drogas endovenosa foi a categoria de exposição mais freqüente (32,9% dos pacientes), enquanto FERREIRA et al.(1996) também encontraram um risco aumentado para TB entre presidiárias que usavam drogas. Quando havia o uso endovenoso, o risco relativo foi de 8,2, enquanto que para uso inalatório, foi de 2,2, comparado com quem não usou. Este estudo demonstrou ainda um risco relativo de 13,9 para pacientes com HIV desenvolverem a TB.

KRITSKI et al. (1993) em estudo de pacientes atendidos em dois sanatórios no Rio de Janeiro, concluíram que entre pacientes com TB, o etilismo não foi significativamente diferente, quando comparados com relação ao *status* sorológico para o HIV.

Conforme a literatura citada, ambas as variáveis (etilismo e uso de drogas), oferecem risco para adoecimento pela TB. Isto sem considerar o risco inerente ao uso de drogas endovenosas para a infecção pelo HIV. A ocorrência de uso de drogas foi importante no que diz respeito à oportunidade de diagnóstico precoce do HIV, porém, sob o ponto de vista de adesão ao tratamento de doenças crônicas, ambos devem ser considerados.

Preferência sexual e categoria de exposição ao HIV

Nossa casuística se mantém em posição intermediária entre as categorias de exposição, sendo que em 53,9% dos pacientes foi relacionada apenas ao sexo e 17,1% apenas ao uso de droga. e 30,3% atribuídos a ambos.

A sobreposição de risco de exposição reflete o acesso da população a possibilidades de infecção e situações de risco para tal, especialmente a drogadição, que tem se apresentado crescente em áreas urbanas.

Na Suíça, SUDRE et al. (1996b) não encontraram diferença significativa para categoria de exposição entre pacientes infectados pelo HIV (com ou sem TB) porém, 60% se infectaram pelo HIV provavelmente por via sexual, dos quais 34% eram homossexuais. O uso de droga endovenosa, representou 39% dos pacientes (SUDRE et al., 1996b) enquanto nos Estados Unidos, JONES et al., (2000) observaram que no período 1996 a 1998, o grupo que apresentou risco aumentado para TB envolvia pacientes infectados pelo

HIV através de contato heterossexual e pelo uso de droga endovenoso. Na Itália, TACCONELLI et al. (1997) identificaram que a principal categoria de exposição ao HIV entre pacientes (com e sem TB) foi o uso de drogas endovenosas que acometeu cerca de 70% de ambos os grupos, o que refletiu na relação masculino/feminino próxima de 1:1.

Esta oscilação de grupos de risco para o HIV e TB também tem ocorrido no Brasil. Um detalhe interessante se refere à interferência das características regionais relacionadas à via de transmissão do HIV. O grupo de usuários de drogas tem sido ostensivamente estudado com relação à infecção e adoecimento por TB. Trata-se de um grupo que possui características implícitas dos mais diversos aspectos(estrutura social, autocuidado, estado nutricional e outros), o que, eventualmente, pode vir a representar um grupo vulnerável à TB.

Em Fortaleza, KERR-PONTES et al. (1997) constataram que 86,7% dos caso de TB em pacientes com HIV tinham comportamento de risco relacionado ao sexo(57,9% tinham hábitos homo ou bissexual), enquanto apenas o uso de drogas ilícitas foi responsável por 4,7% da infecção.

Em São Paulo, JAMAL(1998) verificou que 63% se infectaram por via sexual e 36,1% através do uso de droga endovenosa. Em outro serviço na cidade de São Paulo, FONSECA et al.(1999), também encontraram o risco sexual como principal meio de infecção para o HIV. O comportamento heterossexual predominou entre as mulheres, enquanto entre homens, o comportamento foi homo ou bissexual. O uso de drogas foi responsável pela infecção em ambos os sexos, em torno de 15% dos pacientes.

Exposição anterior à tuberculose

No presente estudo, o convívio prévio com doentes de TB foi referido em 43,9% dos 66 prontuários com registro da informação. Além disso, antecedentes de encarceramento e moradia em casa de apoio ocorreram em cerca de 15% dos pacientes. Estas variáveis têm sido apontadas em pacientes com HIV, como fator de risco para infecção e adoecimento por tuberculose.

Na Espanha, MARTIN et al.(2000) encontraram que a idade e o tempo de aprisionamento foram variáveis fortemente associadas à co-infecção TB-HIV.

No Brasil, alguns estudos têm investigado aspectos relacionados à infecção por TB e HIV em instituições.

Antecedente de encarceramento também aumentou o risco de adoecimento pela TB em pacientes com HIV. FERREIRA et al. (1996) demonstraram risco de adoecimento na TB pulmonar de 9,9 casos/ 100 pessoas-ano entre pacientes com HIV e de 0,7 para aqueles sem o HIV. Estes autores avaliaram presidiárias e constataram infecção tuberculosa recente ao dar entrada na instituição e também, que aquelas com HIV tiveram um risco maior de adoecimento durante os 12 primeiros meses após se infectarem na instituição, se isto aconteceu logo, após dar entrada na instituição(FERREIRA et al. 1996).

Dados demonstram que o adoecimento após exposição recente é mais comum entre pacientes com HIV do que entre pacientes sem HIV, estando relacionado à transmissão em instituições, como os presídio, casa de apoio e em ambiente hospitalar (FERRAZOLI et al., 2000).

Tal fato foi comprovado por RESENDE(2002), ao investigar a ocorrência de transmissão recente de *M. tuberculosis* e os fatores a ela relacionados através de investigação epidemiológica clássica e genotipagem entre pacientes com HIV acometidos por TB. A autora constatou vínculo epidemiológico em 31,4% dos casos, estando provavelmente relacionadas às visitas concorrentes no hospital-dia para pacientes infectados pelo HIV e atendimento, por longo período, no Ambulatório de Moléstias Infeciosas do HC-UNICAMP.

5.2. HISTÓRIA CLÍNICA

Quimioprofilaxia e tratamento anterior de tuberculose

A quimioprofilaxia para TB tem sido recomendada para pacientes infectados pelo HIV(AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1994; CDC, 1998a; BRASIL,1995 e 2002a) sendo um recurso com eficácia amplamente comprovada na literatura em pacientes com HIV sem doença ativa(WHALEN et al.,1997; HAVLIR e BARNES, 1999;

GOUREVITCH et al., 1999; DE PINHO et al.2001), todavia tem se mostrado subutilizado em razão da ausência de prescrição médica (DERIEMER et al., 1999) mesmo em situações em que seria viável a oportunidade de uso com diagnóstico precoce da infecção pelo HIV e pelo *M. tuberculosis*.

Uma das limitações da oportunidade de uso da profilaxia reside no retardo do diagnóstico do HIV e na falta de oportunidade de seu uso, bem como da profilaxia para infecções oportunistas em pacientes com HIV, como a pneumonia por *Pneumocystis carinii*.

SACKOFF et al.(2001) corrobora este aspecto, tendo constatado que 90% dos casos de TB foram diagnosticados na primeira visita ao serviço de saúde em decorrência do HIV, o que operacionalmente dificulta a introdução de quimioprofilaxia.

Em estudo de coorte no Rio de Janeiro, DE PINHO et al. (2001) demonstraram que a quimioprofilaxia esteve fortemente associada ao aumento de sobrevivência em pessoas com teste tuberculínico positivo.

Em investigação americana, de base populacional, em pacientes com HIV, JONES et al., (2000) também constataram o seu efeito protetor. A ocorrência de TB ativa, também, foi significativamente menor entre aqueles que usaram a isoniazida e, conseqüentemente, diminuir a transmissão devido à minimização do risco de adoecimento por TB. No HC-UNICAMP, a quimioprofilaxia de TB tem sido aplicada em número escasso de pacientes com diagnóstico de HIV.

Enquanto ATOMIYA et al. (2002) encontraram 9% de pacientes com tratamento anterior para TB, nesse estudo, representou 22,4%, dos quais 13,6% apresentaram recidiva e 86,4% haviam abandonado o tratamento anteriormente. Dados intermediários foram verificados por GUTIERREZ et al. (2002) em São Paulo no período de 1994 a 1996, que também não encontraram diferença com relação ao tratamento prévio para TB entre pacientes com HIV(15%) e sem HIV(14%) que evoluíram para óbito em decorrência da TB. Outro resultado extremo foi encontrado por JAMAL(1998) que identificou retratamento de TB em 55% dos pacientes que tinham registro da informação.

Um dos pontos a ser valorizado com relação à taxa de retratamento por abandono, diz respeito à capacidade de organização do serviço para acompanhar pacientes em tratamento para TB. Este aspecto já havia sido verificado em serviços que atendem a

pacientes com TB no município de Campinas por OLIVEIRA e MOREIRA FILHO(2000). Estes autores detectaram entre os pacientes reingressantes ao tratamento de TB no período 1993-1994 que, 8% dos casos de recidiva e 26,9% dos casos de abandono apresentavam infecção pelo HIV. MURRAY et al.(1999) não encontraram diferença entre a presença ou não de HIV e tratamento prévio de TB. A recidiva de TB não foi diferente entre pacientes com e sem HIV, respectivamente 21,6% e 22,2%.

Estes autores também não encontraram diferença significativa entre CLCD4 e ocorrência de recidiva (MURRAY et al., 1999). Nesse trabalho, dois casos de recidiva tinham CLCD4 menor de 200 cel/mm³ e o terceiro paciente valor menor de 500 cel/mm³.

Estes dados vêm reforçar a indicação de realizar sorologia para o HIV, nos casos de retratamento de TB.

Cronologia do diagnóstico de HIV e AIDS

A TB tem sido referenciada como uma das doenças indicativas de infecção pelo HIV e/ou AIDS, tanto em regiões de alta como de baixa prevalência de TB. No presente estudo, a infecção pelo HIV foi diagnosticada simultaneamente ao diagnóstico de TB em 31,6% dos pacientes, o que vem a reforçar a indicação de investigação do HIV em pacientes com TB.

Em Uganda, MORGAN et al. (2002) ao realizarem estudo de coorte prospectivo, comparando pacientes soropositivos e negativos para o HIV de população rural, constataram que herpes-zóster, candidíase oral e TB pulmonar foram fortes indicadores de infecção pelo HIV. Neste estudo em Uganda, a ocorrência de TB pulmonar entre HIV negativo foi 0,08 casos/pessoa-ano e naqueles com HIV foi de 2,1 casos/pessoa-ano.

Este aspecto também foi afirmado por BADRI et al.(2001) em estudo na África do Sul, no qual demonstraram que o aparecimento de TB em pacientes soropositivos está associado ao risco de desenvolvimento da AIDS e de óbito, sendo que em pacientes soropositivos sem AIDS, a mediana de tempo de progressão para AIDS foi de seis meses para pacientes com TB e de 14,5 meses para pacientes sem TB. Em nosso trabalho, aqueles com HIV positivo prévio, o tempo decorrido até o diagnóstico de TB apresentou mediana de 10,5 meses.

Em Salvador, MOREIRA JUNIOR et al.(1993) encontraram 32% dos pacientes com HIV acometidos por TB, que foi a segunda infecção oportunista mais freqüente, depois de candidíase oral. Os autores verificaram que, em 86% destes casos, a TB foi doença definidora de AIDS.

KERR-PONTES et al. (1997) constataram que candidíase oral foi a doença definidora de AIDS mais freqüente, seguida de TB, que foi simultânea ao diagnóstico de AIDS em 10,6%. Neste estudo, 78,8% dos casos de TB ocorreram após o diagnóstico de AIDS, o que pode estar relacionado, segundo os autores, às dificuldades de recursos para o diagnóstico da TB ou ao acesso a serviço de saúde, uma vez que o trabalho foi realizado em hospital que atendeu e notificou 89,3% dos casos de AIDS do Estado do Ceará, até aquele momento.

FONSECA et al. (1999) no seguimento de coorte de pacientes infectados pelo HIV assintomáticos, detectaram TB como principal infecção oportunista, que foi a doença definidora de AIDS em 18,8% dos pacientes.

ATOMIYA et al. (2002) encontraram 47% dos pacientes com diagnóstico de TB e HIV num intervalo de três meses entre si. Em nosso estudo, 31,6% tiveram diagnóstico de HIV e AIDS simultâneo ao diagnóstico de TB, além de 15,3% que já tinham sorologia anterior positiva, resultando em 46,9% de diagnóstico simultâneo de TB e AIDS. Estes dados são semelhantes aos encontrados na Itália por TACCONELLI et al. (1997) no qual 46% dos pacientes com HIV tiveram TB como doença definidora de AIDS.

Quando são analisados os pacientes que tiveram diagnóstico de AIDS realizado previamente ao diagnóstico de TB, o tempo decorrido entre ambos (média: 27,2; mediana: 17 meses) foi mais longo do que outro estudo (média:11 meses; mediana:5,7 meses) realizado anteriormente na cidade de São Paulo, e apresentado por JAMAL(1998). Entretanto, este estudo foi realizado com pacientes que apresentavam HIV e TB entre 1986 e 1994, época esta em que, além de não haver disponibilidade regular de terapia anti-retroviral, esta era aplicada com apenas uma ou duas drogas, diferente da amostragem que constituiu o presente estudo, onde alguns pacientes chegaram a utilizar HAART.

A forma de apresentação da TB tem sido um dos aspectos envolvidos com a suspeita da infecção pelo HIV.

Na Suíça (região de baixa prevalência de TB), a valorização clínica da forma extrapulmonar para investigar HIV e AIDS já foi descrita por SUDRE et al.(1996b) que encontraram 66% dos pacientes com TB extrapulmonar isolada ou associada, tendo na mesma ocasião realizado o diagnóstico de AIDS. Em nosso estudo, quando houve comprometimento extrapulmonar pela TB, a simultaneidade de diagnóstico de co-infecção TB-HIV, ocorreu em 44,1%(26/59). Este aspecto tem gerado investigações a fim de identificar grupos vulneráveis à ausência de oferta para sorologia para HIV. Estudo de base populacional desenvolvido por DERIEMER et al.(2000), constatou que profissionais de saúde na cidade do Rio de Janeiro têm oferecido aconselhamento e sorologia para o HIV de forma seletiva, com mais frequência para faixa etária de 20 a 49 anos, contemplando homens com TB que residem em bairros de alto poder aquisitivo e indivíduos com TB na forma combinada pulmonar e extrapulmonar (meníngea, disseminada e ganglionar) enquanto que o grupo com menor oferta da sorologia foi constituído por mulheres que residem em bairros com baixo poder aquisitivo e indivíduos com forma pulmonar isolada. De um modo geral, mulheres receberam 24% menos oferta de sorologia para HIV do que homens. Estes autores estimam que 5,5% de pacientes com TB e infectados pelo HIV não realizaram sorologia e, conseqüentemente, deixaram de receber terapia anti-retroviral. Diante destes dados, sugerem que o exame seja oferecido de forma expandida e indiscriminada para pacientes com TB.

Nesse estudo, pela análise multivariada, a variável “drogadição” discriminou diagnóstico precoce do HIV e a hospitalização discriminou diagnóstico simultâneo, (isto é, diagnóstico tardio de infecção pelo HIV, já em fase avançada de doença, com TB associada como infecção oportunista). Estes achados refletem a necessidade de se implementar a oferta de aconselhamento e investigação sorológica para o HIV. Este incremento na oferta da sorologia deve passar pela disponibilização no atendimento rotineiro de pacientes, onde o profissional que atende o paciente o faça com naturalidade e ética, de forma que propicie segurança e tranqüilidade ao paciente para realizá-lo.

SACKOFF et al. (2001), em estudo em New York, constatou que uma das principais dificuldades para implementação de quimioprofilaxia para TB consistia na ausência de diagnóstico precoce da infecção pelo HIV.

Segundo SANTORO-LOPES et al. (2002), o uso de HAART esteve associado com redução de 81% no risco de TB no Rio de Janeiro, uma região com alta incidência da doença. Este estudo corrobora com a necessidade de diagnóstico precoce do HIV e introdução de terapêutica anti-retroviral e profilaxia para infecções oportunistas.

Situação imunológica no diagnóstico de tuberculose

Alguns estudos têm se utilizado da contagem de linfócitos CD4 para avaliar o estado imunológico e o risco de ocorrência de TB. Nesse estudo isto não foi possível para todos os pacientes em decorrência da irregularidade e escassez de sua oferta.

A contagem geral sem comparações entre subgrupos, para 63,3% dos pacientes que realizaram o exame, mostrou que a maioria dos pacientes se apresentavam com imunidade comprometida, uma vez que a média e mediana geral de CLCD4 foi de 186,7 e 111,5 cel/mm³, predispondo a um risco aumentado para infecções oportunistas.

Apesar de BADRI et al. (2001) constatarem diminuição transitória de CD4 por ocasião do diagnóstico de TB, isto não foi significativo na história da doença, quando se comparou a contagem de CD4 de 3 a 6 meses antes e após o diagnóstico de TB.

Em hospital público na cidade de New York, SHAFER et al. (1996) ao estudarem pacientes cuja primeira doença definidora de AIDS foi a TB, encontraram a CLCD4 com mediana de 133 cel/mm³.

Em outro estudo americano (MARKOWITZ et al., 1997), a TB ocorreu três vezes mais em pacientes com CLCD4 com valor menor de 200 células/mm³, refletindo, também, na taxa de óbitos com diminuição da sobrevida. Resultados semelhantes também foram constatados por SUDRE et al. (1996b) na Suíça. Segundo este estudo, a ocorrência de TB esteve fortemente associada ao baixo grau de imunidade, sendo que pacientes com CLCD4 menor de 50 cel/mm³, tiveram oito vezes mais chance de desenvolver TB do que pacientes com CLCD4 maior que 500 cel/mm³ e aqueles com CLCD4 entre 50 e 200 cel/mm³ 4,9 vezes mais chance de desenvolver TB.

Em SUDRE et al. (1996b), 51% dos pacientes apresentavam CD4 menor que 200 cel/mm^3 , enquanto nesse trabalho, 66,6% se encontravam na mesma situação. Pacientes com CLCD4 de 500 ou mais representaram 10% dos casos de TB, enquanto nessa pesquisa, foram 9,7% dos casos com CLCD4 realizada.

Na Itália, 204 pacientes avaliados por TACCONELLI et al. (1997) no momento do diagnóstico de TB, a classificação CDC-1993(CDC-1992) se apresentou como C3(79%), C2(20%) e C1(1%), enquanto no presente estudo foi C3(66,1%), C2(24,2%) e C1(9,7%).

Em São Paulo, LAGONEGRO(2000) encontrou apenas 26,8% dos pacientes com CLCD4 maior que 200 cel/mm^3 no momento do diagnóstico de TB. Estas comparações reforçam a idéia de que a maioria dos pacientes do nosso estudo se encontrava em quadro evoluído de imunossupressão.

JOHNSON et al. (2000), em Uganda obtiveram mediana de CLCD4 283 cel/mm^3 na ocasião do diagnóstico de TB pulmonar, sendo que 37% tinham contagem menor de 200. Nenhum destes pacientes apresentou outra doença definidora de AIDS anterior à TB.

Ao avaliar base de dados de 100 clínicas, em 11 cidades americanas, JONES et al. (2000) observaram redução da incidência de TB em série histórica de 1992 a 1998, desde a disponibilização de ARV e o efeito positivo da HAART em pacientes que fizeram seu uso. Constataram um aumento do risco para TB inversamente proporcional à contagem de CLCD4 e o aumento de casos em pacientes com definição de AIDS anterior ao desenvolvimento de TB em decorrência de outra infecção oportunista. A redução na incidência de TB relacionada ao impacto do uso HAART no Estado de São Paulo também foi demonstrada por JAMAL et al. (1999).

A sobrevivência de pacientes infectados pelo HIV foi significativamente maior em pacientes com CLCD4 maior ou igual a 350 cel/mm^3 e entre mulheres, o que reforça a necessidade de diagnóstico precoce da infecção pelo HIV (FONSECA et al., 1999). Estes autores demonstraram também a necessidade de introdução de profilaxia e terapia anti-retroviral e seu efeito inibidor sobre o avanço do HIV nestes pacientes, porém, não avaliaram o impacto das infecções oportunistas na sobrevivência.

Teste Tuberculínico

Nesse estudo, foi constatado o uso reduzido do teste tuberculínico. Entre 67 pacientes com HIV prévio, apenas 14 (20,9%) o realizaram. Em São Paulo, FERREIRA et al.(1996) constataram um risco aumentado de adoecimento por TB nos 12 meses após a infecção pelo *M. tuberculosis* em pacientes com HIV, o que reforça a necessidade de seguimento com teste tuberculínico neste grupo de pacientes. No HC-UNICAMP, além do restrito uso de TT, foi constatada a subutilização da quimioprofilaxia para TB.

DE PINHO et al. (2001) referem que a sobrevivência de pacientes com teste tuberculínico positivo, submetidos ou não à quimioprofilaxia sofreu influência da CLCD4, com evolução predominantemente negativa entre aqueles com valores menores de 200 células/mm³.

A anergia ao teste tuberculínico tem ocorrido, freqüentemente, entre pacientes com HIV, devendo ser avaliada, em conjunto, com outros sinais de imunossupressão. Ao avaliar pacientes com TB, GIVEN et al. (1994) encontraram 80% de não-reatores (enduração menor de 5 mm) entre pacientes com HIV e 17% não-reatores (enduração menor que 10mm) entre pacientes sem HIV. No Brasil, KRITSKI et al. (1993), constataram no Rio de Janeiro, o mesmo padrão de anergia, enquanto no Ceará, KERR-PONTES et al. (1997) obtiveram 77,1% e em São Paulo, LAGONEGRO(2000) encontrou 60,7% de anergia na amostra estudada. No presente estudo, 54,5% dos pacientes que realizaram o TT, eram não-reatores.

Este exame, além de servir de base para suspeita de imunossupressão (quando há anergia), deve ser interpretado com cautela, avaliando-se juntamente com o risco epidemiológico para a infecção tuberculosa e estabelecer certeza de imunossupressão em conjunto com outros recursos de diagnóstico.

5.3. APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE

Nesse estudo, a maioria dos pacientes teve diagnóstico por meio de recursos de microbiologia, sendo que a cultura foi considerada o padrão-ouro para confirmação de caso. As proporções, em relação aos exames aplicados para o diagnóstico, variaram bastante. Tal

fato pode ser devido tanto aos recursos disponíveis nos serviços que atendem a estes pacientes, bem como a ocasião em que estes estudos foram desenvolvidos. Provavelmente, no HC-UNICAMP, a disponibilidade do Laboratório de Microbiologia durante 24 horas, a agilidade na liberação dos exames e o fato do mesmo se localizar no mesmo edifício onde são atendidos a maioria dos pacientes, deve influenciar tanto como estímulo para a coleta do material, como a preocupação dos profissionais em explorar espécimes para cultura, na investigação de diagnóstico no paciente.

Em hospital universitário em Salvador, MOREIRA JUNIOR et al (1993) realizaram diagnóstico de TB em 35 pacientes através de cultura (31,4%), baciloscopia (37,1%) e histologia (11,4%), enquanto HENN et al (1999) no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, constataram que o diagnóstico de TB foi realizado por baciloscopia em 71%, e a cultura positiva em 32%. Em hospital público de referência para AIDS em Fortaleza, KERR-PONTES et al.(1997) identificaram a execução de baciloscopia em 110 pacientes(72,9%) com presença de BAAR em 28,3%. A cultura foi realizada em 69 pacientes, sendo positiva em 13% dos pacientes com diagnóstico de TB e HIV.

Como exemplo de outra realidade na assistência a pacientes, em estudo de coorte de base populacional que avaliou diagnóstico de TB em pacientes com AIDS durante 13 anos, em 17 países da Europa, com base em anotações de prontuário pelo médico, PERNEGER et al. (1995) verificaram que os recursos aplicados foram cultura (85%), necrópsia (5%) enquanto baciloscopia, avaliação clínica e resposta ao tratamento representou 9% dos critérios aplicados.

Mais recentemente, em dois hospitais universitários na África do Sul, BADRI et al. (2001) diagnosticaram 43,7% de TB por cultura positiva e 50,6% por BCL, em estudo onde ambos eram critérios de inclusão.

Como nesse trabalho, o aspecto radiológico ficou restrito às informações da ficha epidemiológica e raramente nas informações registradas em prontuário, não foi possível avaliar e diferenciar as imagens típicas e atípicas. O exame radiológico foi o único exame aplicado ao diagnóstico da TB em 14,3% dos pacientes estudados. No Brasil, apesar do maior custo de exame radiológicos, este recurso ainda tem sido bastante utilizado no diagnóstico de TB, com menor valorização da BCL de escarro.

Em GIVEN et al. (1994), o padrão radiológico de pacientes com AIDS mostrou 41% de imagem sugestiva de doença pós-primária com infiltrados de lobos superiores, contra 73% em pacientes sem HIV, e que 10% de pacientes com TB pulmonar, apresentavam RX normal. Nesse trabalho apenas três(4,4%) entre 68 pacientes com TB pulmonar, tinham RX normal.

SACKS e PENDLE (1998) observaram que o padrão radiológico de tórax com presença de cavitação e fibrose foi significativamente mais raro em pacientes com HIV e a ocorrência de padrões infiltrativos não foi diferente entre pacientes HIV positivos e negativos acometidos por TB. JOHNSON et al. (2000) também encontraram diferença significativa com relação à presença de cavitação (com HIV 5% e sem HIV 77%) e linfadenopatia hilar ou de mediastino (com HIV 40% e sem HIV 2%).

No Brasil, alguns estudos como o realizado por KRITSKI et al. (1993) no Rio de Janeiro, constataram que, apesar da ocorrência de imagens radiológicas atípicas ter sido mais comum em pacientes com HIV, foi detectada cavitação em 73,1% destes pacientes contra 92,7% em pacientes não infectados. Linfadenopatia de mediastino e/ou hilar foram mais freqüentes em pacientes com HIV. Em São Paulo, JAMAL(1998) encontrou entre pacientes infectados pelo HIV, 44,9% de padrão típico, 42,6% de padrão atípico e 12,5% sem alteração radiológica .

Estes estudos citados acima avaliaram de forma sistemática o padrão radiológico e demonstram que o diagnóstico de TB em pacientes com HIV deve se basear prioritariamente em outros critérios, além do radiológico. Estes achados foram corroborados por LAGONEGRO(2000) que observou radiografia de tórax normal em 37% dos pacientes com TB-HIV e que o padrão radiológico mais freqüente foi de infiltrado reticular(42,5%) seguido do infiltrado retículo-nodular(18,1%). Um detalhe importante deste estudo, reside no fato de que a análise radiológica mostrou 58% de laudos discordantes. Estes achados devem ser relevantes na investigação de TB neste grupo de pacientes, uma vez que, além da grande variabilidade de padrões radiológicos de TB, as formas atípicas pressupõem a necessidade de confirmação do diagnóstico por outros meios que não o exame radiológico.

Apresentação Clínica

A apresentação clínica das formas de TB tem variado de acordo com o modelo de cada estudo, com a época em que foi realizado, com os recursos para o diagnóstico, com o grau de imunidade do paciente, com a existência ou não de tratamento para a infecção pelo HIV, na dependência do diagnóstico precoce do HIV e a oferta de terapia antiretroviral. De um modo geral, há uma tendência a uma maior proporção de formas extrapulmonares, isoladas ou combinadas, em pacientes infectados pelo HIV. No presente estudo, as formas de acometimento foram razoavelmente equilibradas entre si e a CLCD4 não se expressou com diferença significativa entre as formas.

No Brasil, em estudo realizado por WATANABE e RUFFINO-NETO(1996), TB na forma pulmonar isolada ocorreu em 62,1% dos pacientes com HIV no período de 1985 a 1992, enquanto que no estudo de HENN et al.(1999) esta forma acometeu 36,5% dos pacientes. No presente estudo, esta taxa foi de 39,8%. Os diversos estudos brasileiros demonstrados a seguir (Tabela 35) têm diversificado bastante quanto às proporções das formas, e eventualmente, os recursos aplicados no diagnóstico de cada uma das formas pode ter interferido nesta proporcionalidade.

Segundo BADRI et al.(2001), em estudo prospectivo, a forma pulmonar isolada ocorreu em 57% de 158 pacientes co-infectados e extrapulmonar isolada em 19,6%. Em GIVEN et al. (1994) a proporção foi de 28% de apresentação extrapulmonar isolada em pacientes co-infectados.

Em estudo de caso-controle de base hospitalar, na África do Sul, entre 1994 e 1997, SACKS e PENDLE (1998) verificaram que a ocorrência de formas extrapulmonares de TB foi de 30% entre pacientes com HIV e 18% naqueles sem HIV. CHAISSON et al.(1996) já haviam constatado padrão semelhante de apresentação no Haiti, sendo que a forma ganglionar periférica foi a mais comum atingindo 10% dos pacientes com HIV.

Este aumento de forma extrapulmonar tem levado alguns autores a explorarem diferenças e suposições que a expliquem. CHAN et al. (1995) mostraram que a idade tem influência direta na forma de apresentação, e que pessoas jovens exibem maior tendência para as formas extrapulmonares, sendo visível a diferença com relação à forma ganglionar em jovens, independente do *status* de HIV. SUDRE et al. (1996a), num estudo envolvendo

17 países da Europa, também constataram que a TB extrapulmonar foi mais comum em mulheres e em faixas etárias mais jovens, além de usuários de drogas, porém sem diferença estatística significativa.

No presente estudo, não houve diferença significativa entre as formas de TB e o diagnóstico de HIV e/ou AIDS prévio ou simultâneo(apesar de 60,2% apresentarem forma extrapulmonar isolada ou combinada). DERIEMER et al.(2000) sugerem que o diagnóstico de infecção pelo HIV tem ocorrido mais precocemente naqueles pacientes com TB em formas extrapulmonares, bem como SUDRE et al. (1996a) que identificaram que o diagnóstico de AIDS era realizado quando se dava simultaneamente ao diagnóstico de TB, apenas em 9,9% dos pacientes que apresentavam forma pulmonar isolada, 8,6% com forma combinada e a maioria (81,5%) dos casos com TB extrapulmonar (SUDRE et al. , 1996a).

Tabela 35. Estudos brasileiros em pacientes infectados pelo HIV, segundo autores, local, período de execução e distribuição das formas de apresentação clínica da tuberculose.

Estudos	Local e ano	N	Pulm	EP	P+EP
WATANABE et al., 1996	Ribeirão Preto 85-92	87	62,1	14,9	23%
KERR-PONTES et al., 1997	Fortaleza 86-92	151	ni	23,9	76,1
JAMAL, 1998	São Paulo 86-94	436	62,4	28,6	9,0
HENN et al., 1999	Porto Alegre 92-96	74	36,5	17,6	45,9
ATOMYIA et al., 2002	São Paulo 96-97	100	40	11	49
Presente estudo	HC-UNICAMP 98	98	39,8	30,6	29,6

ni: não informado; Pulm: pulmonar; EP: extrapulmoanr; P+EP: forma combinada pulmonar e extrapulmonar;

SCHWOEBEL et al. (1995) em estudo descritivo de base populacional, envolvendo oito países da Europa, que investigava fatores relacionados à ocorrência de forma extrapulmonar isolada ou combinada no momento do diagnóstico da AIDS, verificaram que a mesma esteve relacionada com o sexo masculino, o uso de drogas endovenosas, faixa etária (menores de 30 anos), com diminuição da incidência com o

aumento da idade. Outra constatação deste estudo se refere à heterogeneidade da ocorrência de TB extrapulmonar de acordo com país de origem, sendo Portugal o país com mais alta proporção e Reino Unido com a mais baixa proporção de TB na forma extrapulmonar. Os autores sugerem que existe um risco aumentado para TB extrapulmonar em pacientes infectados pelo HIV nos grupos citados acima. Ressaltam, também, que países com maior incidência de TB na população refletem na maior incidência em pacientes com HIV.

Para CASTILLA et al. (1995) a ocorrência de TB extrapulmonar no diagnóstico de AIDS na Espanha esteve relacionada ao uso de drogas injetáveis, antecedente de aprisionamento e residência em áreas de alta endemicidade de TB, diferente desse trabalho, que não constatou estes aspectos.

Em relação à faixa etária, esse trabalho mostrou-se semelhante, acometendo, principalmente, faixa etária mais jovem, com diminuição à medida que a idade aumenta (CASTILLA et al., 1995; SUDRE et al., 1996b; CHAN et al., 1995).

Os autores têm argumentado múltiplos fatores relacionados ao aumento de formas extrapulmonares. Um dos pontos de vista diz respeito à imunidade individual comprometida, gerando a reativação de infecção antiga ou o adoecimento após infecção recente. Este aspecto se junta à alta prevalência da infecção tuberculosa em determinadas áreas geográficas, às baixas condições sociais, econômicas e ambientais, confinamento e hábitos de vida.

SUDRE et al.(1996b), ao avaliar pacientes com HIV e TB, encontraram diferença significativa na CLCD4 entre as formas pulmonar e extrapulmonar, fato que não foi observado por TACCONELLI et al.(1997).

A seguir, apresentam-se os achados de CLCD4 de alguns estudos em pacientes acometidos por TB e HIV(Tabela 36).

Tabela 36. Estudos segundo as formas de apresentação clínica da tuberculose e respectivas médias de contagem de linfócitos T CD4.

Autor	CLCD4*	N	Pulmonar		Extrapulmonar		Ambas	
	cel/mm ³		%	CD4**	%	CD4**	%	CD4**
SUDRE et al 1996b	167	239	39	209	43	133	18	171
TACCONELLI et al 1997	122	204	67	121	32	105	ni	ni
Presente estudo	187	98	39,8	240	30,6	167	29,6	155

ni: não informado; *:média geral; **:média específica para cada forma;

No presente estudo, a forma pulmonar isolada apresentou média superior de CLCD4, quando comparada às demais formas e superando a média geral de CLCD, porém sem diferença significativa.

Existe certo consenso de que o sítio extrapulmonar mais freqüentemente acometido é o ganglionar. No Brasil, não tem sido diferente. Em Fortaleza, KERR-PONTES et al. (1997) referem frequência de 38,9% e em Porto Alegre, HENN et al.(1999) em 38,3%. No presente estudo, esta sítio foi acometido em 27,5% dos pacientes, sendo compatível com a literatura.

O segundo sítio mais comumente afetado pela TB em nosso estudo foi o meníngeo(18,4%). Sabidamente na população geral, sua ocorrência tem sido valorizada na infância como resultado de baixas coberturas com vacina BCG. Com o advento da AIDS, a sua incidência tem aumentado na população adulta, caracterizando-se de infecção oportunista e, em geral, com formas graves.

No Brasil, o incremento de casos de TB meníngea em adultos em decorrência do HIV pode ser verificado através do coeficiente de incidência, quando se compara, os primeiros anos da década de 80 e os maiores valores na década de 90(BRASIL, 2002).

Estudo retrospectivo desenvolvido na África do Sul, identificou que 78% dos casos de TB meníngea em adulto se desenvolveram em pacientes infectados pelo HIV (KARSTAEDT et al., 1998). No Zimbábwe, em dois hospitais universitários de nível

terciário, HAKIM et al.(2000), em estudo transversal em pacientes com suspeita de meningite, encontraram 88% de pacientes infectados pelo HIV entre os casos de TB meníngea, com taxa de mortalidade de 66,7%.

No Brasil, o impacto do HIV sobre a tuberculose pode ser deduzido com base na incidência de TB meníngea no país, que se apresentou crescente na população, especialmente em pessoas com 20 anos ou mais idade. No início da década de 80, estas faixas etárias tinham coeficiente máximo de incidência em torno de 0,20 a 0,27 casos por 100.000 habitantes, enquanto na década de 90, estes coeficientes foram de 0,39 a 0,63 casos por 100.000 habitantes naqueles com idade entre de 20 a 49 anos de idade (BRASIL, 2002c). Em Fortaleza KERR-PONTES et al.(1997) encontraram significância estatística entre a forma de TB meníngea em pacientes com HIV (16,7% das formas extrapulmonares) e sem HIV (3,3%). Na cidade de Ribeirão Preto, 2,3% dos casos de TB em pacientes com HIV foi na forma meníngea (WATANABE e RUFFINO NETO, 1996), enquanto na cidade de São Paulo, JAMAL(1998), ao avaliar culturas positivas de pacientes infectados pelo HIV encontrou 3,2% das culturas em líquido. Nesse trabalho, a cultura de líquido foi positiva em apenas cinco pacientes. O exame citobioquímico foi o mais comumente aplicado ao diagnóstico desta forma no HC-UNICAMP, apesar de existir disponibilidade regular da cultura.

Assim como na forma meníngea, o exame citobioquímico foi o mais aplicado (69,2%) ao diagnóstico da TB pleural, que foi o quarto sítio mais comumente acometido (13,3%). Esta forma tem sido pouco valorizada em identificar pacientes soropositivos para o HIV, uma vez que ela atinge mais freqüentemente homens adultos jovens, independente do *status* de HIV. Em São Paulo, segundo MELO et al.(2000) não houve diferença significativa entre exames bioquímicos e idade ao compararem pacientes acometidos por TB pleural com ou sem HIV. Concluiu-se que a adenosina deaminase(ADA) maior ou igual a 30 UI/L foi o exame mais preditivo de TB pleural em pacientes com HIV. Outro estudo desenvolvido no Rio de Janeiro, em pacientes com acometimento de pleura, TRAJMAN et al.(1997) demonstraram que não há diferença de sintomas, aspectos teciduais e de líquido pleural (celularidade e proteína) entre pacientes com e sem HIV. Houve diferenciação apenas com relação à presença de atipias pelo exame radiológico, quando havia acometimento pulmonar associado. Estes dados são corroborados pelo estudo de

DERIEMER et al.(2000), no qual, pacientes com acometimento pleural constituem o grupo de TB extrapulmonar com menor frequência de oferta para sorologia de HIV.

Nesse estudo, a forma disseminada envolveu 15,3% dos pacientes, demonstrando que esta manifestação da TB não se mostra rara em pacientes imunossuprimidos.

Segundo REYN(1999), as micobacteremias têm sido apontada como sinal de imunossupressão severa, porém em países em desenvolvimento são desencadeadas pelo *M. tuberculosis*, enquanto em países industrializados, ela seria em geral desencadeada por *MOTT*.

Num estudo prospectivo multicêntrico desenvolvido no Rio de Janeiro, GRINSZTEJN et al.(1997) constataram que 89,5% dos pacientes com micobacteremia já tinham apresentado outra doença definidora de AIDS anteriormente, enquanto nesse estudo, 72,7% estavam na mesma condição. Outro aspecto diz respeito à CLCD4, cuja média referida pelos autores foi de 80 cel/mm³, enquanto nesse trabalho, a média e mediana foram respectivamente 115 e 73 cél/mm³.

Segundo GRINSZTEJN et al. (1997), 50 pacientes foram investigados com suspeita de micobacteremia e 40 apresentaram cultura positiva, apenas 22,5% tiveram confirmação de *Mycobacterium avium complex* (MAC), os demais tiveram *M. tuberculosis* em cultura, dos quais 47,5% com micobacteremia e sem 30% sem micobacteremia. Ainda neste estudo, 52,9% daqueles com TB disseminada apresentaram baciloscopia e cultura de escarro positivas. Em nosso estudo, entre sete pacientes com diagnóstico de forma disseminada através de hemocultura, 3(42,9%) tinham BAAR em escarro e 4(57,1%) *M. tuberculosis* em cultura.

Utilização do exame de escarro no diagnóstico de tuberculose

A coleta de escarro foi explorada nas apresentações pulmonar isolada e combinada, gerando 61,8% de diagnóstico destas formas. Entretanto, a coleta de escarro foi significativamente menor em pacientes que não tinham aparentemente comprometimento pulmonar. O fato da investigação da TB ser realizada durante internação, também propiciou que 100% dos pacientes, com forma pulmonar, tivessem o escarro colhido.

No município de São Paulo, NOGUEIRA et al.(2000) já haviam encontrado maiores proporções de BCL e cultura de escarro com resultado positivo em amostras de pacientes hospitalizados do que entre aquelas de pacientes atendidos em Unidade Básica de Saúde do município, independente do *status* para o HIV.

WATANABE e RUFFINO-NETO(1996) encontraram 37% de positividade na BCL de escarro em pacientes com TB pulmonar e HIV em Centro de Saúde-Escola, enquanto nesse trabalho foi constatado 48,5%. No estudo de KERR-PONTES et al.(1997) com 151 pacientes com TB e HIV, 72,9% fizeram BCL de escarro, porém foi encontrado BAAR em apenas 28,3% e a cultura de escarro que foi realizada em 69 casos teve positividade de 13%, resultados estes com taxa de positividade bem inferior a encontrada no HC-UNICAMP, onde houve BCL positiva em 48,5% e cultura também coincidentemente com 48,5% entre pacientes com HIV .

Segundo SACKS e PENDLE(1998), a positividade da BCL de escarro entre pacientes internados com TB foi mais comum em pacientes sem HIV(90%), do que com HIV(80%), porém sem diferença estatística. MURRAY et al.(1999) também não encontraram diferença significativa, mas demonstraram que a positividade de baciloscopia de escarro aconteceu com mais frequência entre pacientes sem HIV, do que naqueles com HIV. Esta mesma tendência foi demonstrada com relação ao estado imunológico, de acordo com faixas de CLCD4, que variou de 66,3% de positividade em pacientes com CLCD4 menor 200 cel/mm³ a 88,9% para pacientes com valor maior ou igual a 500 cel/mm³. No presente trabalho também não se demonstrou diferença, porém houve esta mesma tendência. Os autores têm atribuído esta tendência à BCL positiva em decorrência de melhor estado imunológico e a apresentação radiológica típica.

No Senegal, a BCL de escarro em pacientes com TB pulmonar foi predominantemente negativa em pacientes com HIV (SAMB et al.(1999). Ainda neste estudo, a análise multivariada mostrou que além do HIV, a ausência de cavitação pulmonar, a ausência de tosse, a idade maior de 40 anos e a CLCD4 maior ou igual a 200 cel/mm³, estiveram associados à negatividade de baciloscopia. Estes autores sugerem que a baixa imunidade propiciaria a replicação bacilar.

Em São Paulo, em estudo de TB endotorácica em pacientes com HIV, LAGONEGRO(2000) encontrou 82,7% de pacientes com BCL positiva.

Reforçando a necessidade da coleta de escarro, CONDE et al.(1999) constaram uma taxa de positividade de 29,7% na BCL de escarro em pacientes com HIV e 34,2% naqueles sem HIV ou não investigados que apresentavam cultura positiva para *M. tuberculosis*. Nesse trabalho esta taxa de positividade foi de 72,7%(24/33). Estes autores demonstraram valor preditivo positivo de 98,4% para BCL de escarro e 96,4% para BCL de lavado broncoalveolar em pacientes que apresentavam cultura com *M tuberculosis* em espécime de origem respiratória. Também sugerem que, em decorrência da baixa positividade de BCL em pacientes com HIV, a cultura de escarro ou outro espécime de origem respiratória seja solicitada, quando o serviço que atende pacientes com TB e HIV, fica em região de alta prevalência de TB e HIV, uma vez, que nesta situação, em geral a prevalência de *MOTT* é baixa.

Como recurso a ser utilizado para 11,2% de pacientes com coleta de material inadequado e 20,4% sem investigação de escarro da casuística do presente estudo, CONDE et al.(2000) sugerem a obtenção de escarro induzido com solução salina a 3%, que apresenta alto rendimento e alta concordância com lavado broncoalveolar, no diagnóstico de TB pulmonar em pacientes com HIV. Este procedimento mostra-se seguro e de baixo custo.

Avaliação da hospitalização

A internação ocorreu em substancial parcela dos pacientes estudados, e teve importância na identificação da infecção pelo HIV e na evolução dos pacientes diante do evento de adoecimento pela tuberculose, de acordo com análise multivariada que demonstrou que a internação esteve relacionada à simultaneidade de diagnóstico de infecção pelo HIV e TB, além da evolução para óbito entre os pacientes estudados. Estes dois aspectos ressaltam a gravidade dos casos atendidos com diagnóstico da co-infecção TB e HIV no HC-UNICAMP.

No presente estudo foi constatado que 14 pacientes (26,9%) não tinham suspeita de TB ao serem hospitalizados, porém havia BAAR em exame de escarro de quatro destes. Esta informação demonstra a necessidade de se realizar a baciloscopia de

escarro logo que o paciente é admitido, tendo em vista a introdução de medidas de precaução aérea e o início de tratamento específico o mais breve possível. Em hospital público de Buenos Aires, PILHEU et al.(1998) investigaram 155 pacientes internados por complicações respiratórias e o principal agente etiológico de alteração respiratória em pacientes infectados pelo HIV foi a TB(66,4%), sendo que a taxa de óbitos nestes pacientes foi de 30,1%. Os autores sugerem que pacientes com internação por quadro pulmonar sejam intensivamente investigados para TB.

Em pacientes com HIV submetidos à internação, COBO et al.(2001), encontraram relação direta da TB com a ocorrência de BAAR em escarro (realizado no máximo dentro de 24 horas após a admissão), aumento de gânglios e sintomas constitucionais (febre por mais de duas semanas, ou sudorese noturna ou perda de peso maior de cinco kg nos dois últimos meses). A ocorrência de tosse produtiva por mais de duas semanas não foi significativamente diferente entre os grupos acometidos por TB ou sem TB. Outra constatação destes autores foi uma maior ocorrência de usuários de drogas endovenosas, entre pacientes internados, sendo descartado o diagnóstico de TB após investigação, sugerindo que o seu uso levaria a outros motivos de internação, além da TB. No presente estudo, a ocorrência de drogadição e etilismo não foi significativa ao comparar pacientes internados ou não. Todavia, conforme demonstrado por COBO et al.(2001), outros aspectos constitucionais, além da tosse por mais de 2 semanas, devem ser considerados ao internar pacientes com HIV para investigação de diagnóstico.

Outro ponto de vista apresentado por COBO et al.(2001) diz respeito ao antecedente de tratamento prévio e correto de TB, que influenciou, evitando que estes pacientes tivessem internação em função da recorrência de TB. No presente estudo, este aspecto se mostra concordante com o autor citado, sendo que 86,5% dos pacientes internados, não tinham história de TB anterior, expressando diferença significativa.

Ao avaliar pacientes com HIV internados para investigar febre de origem indeterminada no período 1989 a 1997, em hospital-escola de Belo Horizonte, LAMBERTUCCI et al.(1999) constataram que TB foi a doença infecciosa mais comum, acometendo 32,7% dos 55 pacientes, o que representou 43,9% das causas infecciosas. O

autor sugere que procedimentos invasivos sejam aplicados na investigação, proporcionando bom rendimento de confirmação do diagnóstico.

Estudos conduzidos em pacientes que evoluíram para óbito, também têm abordado a necessidade de investigar TB em pacientes internados com HIV. BORGES et al.(1997), investigaram as causas de morte em pacientes com AIDS em Uberlândia-MG, encontrando 46% de concordância entre diagnóstico prévio e após o óbito, sendo que a TB foi a quarta doença oportunista mais freqüente em pacientes que evoluíram para óbito. Neste estudo, a TB foi suspeita em 33,3% e confirmada em 11,1% dos casos antes do óbito. Uma das dificuldades alegadas pelo autor, reside no fato da existência de formas atípicas da TB neste grupo de pacientes, além de simultaneidade com outras doenças.

No Hospital de Clínicas de São Paulo, ao investigar pacientes cuja autópsia propiciou o diagnóstico de TB pulmonar, GUTIERREZ et al.(2002) identificaram 63% de pacientes com diagnóstico de TB antes do óbito no grupo de pacientes com HIV e 50% no grupo sem HIV. A investigação de TB antes do óbito foi mais freqüente em pacientes com HIV do que naqueles sem HIV. Outro achado foi o quadro avançado da TB nas autópsias.

Estes estudos sugerem que pacientes com HIV sejam intensamente investigados para TB, com o objetivo de diminuir o tempo para início do tratamento e, conseqüentemente, melhorar o prognóstico. Além da oportunidade de procedimentos invasivos como o lavado broncoalveolar e a biópsia transbrônquica ou de outros locais ser mais acessível para pacientes internados, a coleta de escarro, induzida por inalação hipertônica deve ser realizada, uma vez que tem bom valor preditivo positivo.

Outro ponto a ser considerado reside na necessidade de prevenção da transmissão de TB no ambiente hospitalar. Uma vez suspeitando, há que se tomar conduta com precauções aéreas.

5.4. TRATAMENTO DE TUBERCULOSE

Neste estudo, o tratamento de TB foi iniciado em 96% dos pacientes e 3,1% evoluíram para óbito antes do diagnóstico. Esta situação também foi encontrada em 20,4% de pacientes estudados por JAMAL(1998). A autora faz referência de que, antes do

diagnóstico, ocorreu óbito em 12,9% e entre os demais não havia informação do destino dos pacientes.

Outro aspecto observado em nossa investigação, foi o abandono de 5,1% antes do primeiro mês de tratamento. Esta informação aponta para questionamentos a respeito de eventual óbito fora do serviço, não informado, ou o abandono de fato, sem registro em prontuário sobre as tentativas para resgatar o paciente.

Um dos pontos de conflito em pacientes com TB e HIV diz respeito ao esquema terapêutico aplicado em decorrência das ações da rifampicina e inibidores de protease, uma vez que, em geral, pacientes com AIDS avançada necessitam de HAART, enquanto esquemas com rifampicina possuem sabidamente melhores resultados com relação à cura tanto pela eficácia da droga, como pelo tempo encurtado de tratamento. O uso de rifampicina predominou entre os pacientes do presente estudo.

Em São Paulo, ATOMIYA et al. (2002) constataram que 74% dos pacientes tiveram prescrição inicial de esquemas com rifampicina sendo que para 76% destes houve simultaneidade do seu uso e IP. Esta prática também ocorreu em Nova York onde SUNDARAM et al.(1999) no qual 29% dos médicos prescreviam esquemas contraindicados, sendo que o mais comum era a combinação de RFP com IP. No presente estudo, apesar da menor frequência, também aconteceu, pois 7% dos pacientes estavam em situação semelhante.

Os esquemas terapêuticos para tratamento de TB e HIV devem ser indicados com cautela, considerando prós e contras no que diz respeito à adesão, à intolerância e à situação imunológica do indivíduo.

Intolerância

Os estudos sobre intolerância medicamentosa são influenciados pelos esquemas de tuberculostáticos utilizados, pelo modelo destes estudos e pelas drogas disponíveis para tal.

No presente estudo, foi diagnosticado 10,6% de hepatotoxicidade, sem diferença significativa com relação à idade, porém 80% destes eram etilistas.

No Haiti, CHAISSON et al. (1996) não encontraram diferença na taxa de intolerância medicamentosa entre pacientes com e sem HIV em uso de esquema I-Reforçado (com R I Z M) supervisionado, bem como não houve diferença na alteração de enzimas hepáticas que levasse à suspensão de tratamento tanto em pacientes com HIV como naqueles sem HIV. O único caso de interrupção do tratamento foi devido à Síndrome de Stevens-Johnsons.

Contrapondo, UNGO et al (1998) diagnosticaram 55% de hepatotoxicidade em pacientes com HIV em uso de esquema RIZ, o que significou um risco relativo de quatro vezes quando comparado aos sem HIV. No caso de co-infecção HIV e Hepatite C, este risco foi de 14,4 vezes. Neste estudo, idade e sexo não estiveram relacionados com hepatotoxicidade.

OZICK et al. (1995) acompanharam pacientes com HIV, por um período de 12 semanas, após início do tratamento de TB com esquema I (RIZ) e constatou 11,4% de hepatotoxicidade. A presença de AIDS com ou sem etilismo foram os únicos fatores significativos para hepatotoxicidade. Como nesse estudo, as informações sobre etilismo, outras co-morbidades como as hepatites virais crônicas não foram verificadas de forma sistemática, qualquer conclusão sob este aspecto fica limitada.

Irregularidade no uso de tuberculostáticos e anti-retrovirais

O uso de dados secundários neste estudo não permitem a obtenção de informações de irregularidade no tratamento de TB e HIV de forma precisa e detalhada. As informações sobre tratamento de TB foram disponíveis em 74,5% e sobre o uso de anti-retrovirais em 68,4%.

Em decorrência da dinâmica de atendimento dos pacientes, esta avaliação ficou limitada e estudos prospectivos devem ser encaminhados com o objetivo de esclarecer estas variáveis. No HC-UNICAMP, pacientes com sorologia negativa para o HIV tem apresentado taxas inferiores de abandono (8,4% em 1998), quando comparados com aqueles com HIV envolvidos no presente estudo.

Esta variável tem se mostrado importante na indução da resistência do *M. tuberculosis* às drogas tuberculostáticas e à resistência do HIV à TARV.

Em Denver nos Estados Unidos, BURMAN et al. (1997) não encontraram diferença na adesão ao tratamento, quando comparavam pacientes com e sem HIV, mas foi constatado risco para irregularidade, quando havia ingestão abusiva de álcool e o fato de ser morador de rua, enquanto em Recife, ALBUQUERQUE et al. (2001) analisando fatores de prognóstico no resultado de TB pulmonar, através de análise multivariada, observaram que o etilismo tinha significativa relação com insucesso do tratamento que compreendia abandono, falência ou óbito.

Falência e resistência

Os estudos sobre resistência em pacientes com e sem HIV têm sido contraditórios. Segundo GIVEN et al. (1994), houve 20% de resistência entre todos os pacientes com TB e HIV estudados e apenas 7% de resistência naqueles sem HIV. Ao contrário, SACKS e PENDLE(1998) constataram que resistência às drogas foi maior em pacientes soronegativos (35%) do que em soropositivos para HIV(19%). FANDINHO et al.(1999), ao investigarem resistência às drogas no período 1993 a 1994 em pacientes hospitalizados por TB no Rio de Janeiro concluíram que resistência foi alta em pacientes hospitalizados, especialmente entre aqueles com HIV, sendo que a multidroga-resistência esteve associada ao HIV entre pacientes que nunca haviam tratado TB.

Nesse estudo, pacientes com falência caracterizada, sem esclarecimento do padrão de resistência do *M. tuberculosis* tiveram cura com alteração de esquema. Segundo MURRAY et al.(1999), a ocorrência de falência esteve fortemente relacionada à recidiva de TB, porém não em pacientes com HIV. Percebeu também tendência à falência com a diminuição da CLCD4. Nesse trabalho, 2(50%) dos casos tinham valor menor de 100cel/mm³, porém não se pode concluir a mesma tendência, em razão da amostra deste estudo ser reduzida e sem exame de sensibilidade realizado de forma sistemática na rotina do serviço para estes pacientes.

No HC-UNICAMP, teste de sensibilidade às drogas possui uso restrito por questões operacionais e financeiras. Considerando que, entre 98 pacientes avaliados nesta pesquisa, apenas 5 tiveram o teste realizado na rotina, sabidamente 3 pacientes(3,06%) com

resistência, o que foi bastante inferior àquela realizada, de forma sistemática, no estudo de RAMOS et al.(2000) que identificou 19,1% de resistência (a uma ou mais drogas) entre 42 cepas de *M. tuberculosis* isoladas nos anos de 1996 a 1998 de pacientes com HIV no HC-UNICAMP.

5.5. EVOLUÇÃO DA TUBERCULOSE

Nesse estudo, os resultados de tratamento apresentaram evolução negativa, sendo que a taxa bruta de cura (35,7%) ou taxa de cura com exclusão de óbitos(62,5%) obtida nestes grupos, esteve muito abaixo daquela estabelecida para o controle da TB com taxa de cura de 85% (BRASIL, 2002a).

Entre os demais trabalhos nacionais(Tabela 37), apenas ATOMIYA et al. (2002) apresenta resultados mais próximos do que seria satisfatório. Vale lembrar os períodos em que estes pacientes que os autores estudaram, pois a maioria deles foi realizado envolvendo anos em que não havia disponibilidade de TARV e em especial de HAART.

Tabela 37. Estudos brasileiros em pacientes infectados pelo HIV, segundo autores, local, período de execução e a evolução do tratamento de tuberculose.

Estudos	Local e ano de estudo	N	Cura	Abandono	Óbito
WATANABE et al,1996	Ribeirão Preto 85 a 92	87	23,0	9,2	56,3
KERR-PONTES et al, 1997	Fortaleza 86 a 92	151	10,6	19,2	52,3
JAMAL,1998	São Paulo 86 a 94	436	30,4	26,0	41,6
HENN et al, 1999	Porto Alegre 92 a 96	74	44,5	12,2	36,5
ATOMIYA et al,2002	São Paulo 96 a 97	100	75,5	14,3	9,2
Presente estudo	HC-UNICAMP 98	98	35,7	21,4	32,7

Um ponto a ser levado em consideração nos resultados, diz respeito às características da estrutura assistencial, uma vez que esse estudo foi realizado em hospital universitário, o que torna algumas características inerentes ao modelo, como recursos

avancados de diagnóstico, todavia com atendimento de pacientes com quadro complexo e comumente com doença avançada. Somam-se a estas dificuldades, aspectos de organização no atendimento dos pacientes, como a rotatividade de profissional no atendimento, típico de hospital-escola.

Com relação ao *status* sorológico do HIV em hospital universitário de Porto Alegre no período 1992 a 1996, HENN et al. (1999), mostraram tendência significativa a resultados desfavoráveis da TB em pacientes com HIV. Estes autores supõem que o fato do paciente ser acolhido em hospital terciário, sem passar por serviço de saúde primária colabora para resultados negativos, uma vez que procura o serviço já em estado avançado da infecção pelo HIV. Na Suíça, SUDRE et al.(1996b) já havia constatado o retardo no diagnóstico de TB em pacientes com HIV, onde 8% dos diagnósticos de TB se faziam após óbito, ou no momento do óbito.

A alta taxa de abandono observada nesse estudo deixa claro que há necessidade de se lançar mão de estratégias com relação a pacientes em risco para abandono, pois além da ocorrência de fatores que influenciam a baixa adesão ao tratamento, o longo tempo do mesmo cria possibilidades de evasão e devem ser valorizados na assistência prestada ao paciente.

No presente estudo, segundo a análise multivariada, na evolução da TB, apenas a necessidade de hospitalização indicou sinal de gravidade dos casos e evolução para óbito. Um dos espelhos desta situação passa pelo óbito que foi precoce em cerca de metade dos pacientes.

Tendência para óbito também foi observado em pacientes com idade mais avançada, porém sem diferença significativa. A média encontrada nesse estudo ($34,97 \pm 9,2$ anos) é bastante próxima daquela indicada por SANTO et al. (2000), relativa aos óbitos por AIDS no Estado de São Paulo em 1998 ($35,7 \pm 11,2$ anos). Os dados indicam, apesar de limitações, um efeito protetor das idades jovens em adultos, para diagnóstico precoce de HIV que, eventualmente, pode gerar efeito protetor sobre a evolução para óbito.

Esse estudo apresenta-se bastante limitado para firmar esta suposição, mas sugere-se que novas investigações sejam realizadas no sentido de esclarecer esta tendência..

DAVIES et al. (1999)em estudo de coorte prospectivo, não encontrou diferença em relação às taxas de cura(70%) e abandono(17%) entre pacientes com e sem HIV, submetidos à tratamento supervisionado, todavia a taxa de óbito foi superior e significativa em pacientes com HIV(6%) ao final de seis meses de tratamento. Este trabalho foi realizado em comunidade rural da África do Sul, com esquema contendo rifampicina, porém sem uso de TARV. Nesse estudo, os resultados foram piores para a avaliação de cura, abandono, e óbito, apesar dos recursos disponíveis no Brasil e no HC-UNICAMP.

No estudo de MURRAY et al. (1999), também realizado na África do Sul, apesar de taxa bruta de cura ser maior entre pacientes sem HIV, quando se excluíram os óbitos da análise, não houve diferença nas taxas de cura entre pacientes com HIV(89,6%) e sem HIV(88,0%). Nesse trabalho, a taxa de cura, após exclusão de óbito, foi 62,5%, inferior a referida por MURRAY et al.(1999).

Em Recife, entre 1994 e 1999, ALBUQUERQUE et al.(2001), constataram que etilismo, infecção pelo HIV, história de tratamento anterior e presença de resistência a duas ou mais drogas foram fatores independentes que influenciaram negativamente na evolução de pacientes com TB pulmonar, quando se considerou abandono, falência e óbito. Quando abandono foi excluído da análise, o etilismo deixou de ser variável independente associada ao óbito e à falência. Nesta situação, o fator mais forte para óbito e falência foi a existência de tratamento anterior. A presença de infecção pelo HIV também teve influência para óbito e/ou falência. Nesse trabalho, a taxa de abandono entre pacientes em retratamento foi maior que entre os demais pacientes. Este dado vem de encontro com a necessidade de assistência estruturada para pacientes em tratamento em condições especiais e encaminhamento para tratamento supervisionado.

OLIVEIRA e MOREIRA FILHO(2000) constataram que entre pacientes em retratamento de TB a ocorrência de óbito naqueles com recidiva foi menor do que entre aqueles reingressantes após abandono. O abandono de tratamento também apresentou-se maior entre pacientes com abandono prévio do que entre aqueles com recidiva. Nesse

trabalho a frequência de recidiva foi pequena, porém nos casos de retratamento geral a taxa de óbito foi de 16,7% e o abandono 44,4%.

Na cidade de São Paulo, ANTUNES e WALDMAN(1999) demonstraram que a mortalidade de pacientes com TB foi influenciada pelo HIV com aumento das taxas de óbito em ambos os sexos(superior no sexo masculino), no período de 1985 a 1997 e na faixa etária de 20 a 49 anos. Esta faixa etária compreende quase todos os pacientes desse estudo, porém isto deve ser visto com certa reserva, uma vez que esta faixa etária compreende aquela mais acometida pelo HIV.

SANTO et al.(2000), verificaram que no Estado de São Paulo, em 1998, a AIDS foi causa básica em faixa etária semelhante e TB foi a terceira causa mais comumente associada ao óbito em pacientes com HIV.

Na África do Sul, SACKS e PENDLE(1998), investigando as causas de morte em pacientes com TB, encontraram o HIV como causa mais freqüente, sendo que as mulheres evoluíram para óbito mais do que os homens. Em nosso trabalho, ao contrário, os homens morreram mais, numa relação de 3 homens para cada mulher. Na análise univariada, sexo não foi relevante na evolução para o óbito.

Segundo ELLIOT et al. (1995), em Zâmbia, a ocorrência de óbito foi significativamente maior entre pacientes com formas combinadas, do que com uma das formas isoladamente, enquanto na Europa PERNEGER et al. (1995) encontraram na forma pulmonar um risco de óbito maior do que na forma extrapulmonar. Em nosso estudo, não houve diferença, apesar da maior frequência de óbitos em pacientes com forma pulmonar isolada.

No Rio de Janeiro GRINSZTEJN et al. (1997) encontraram alta taxa de mortalidade entre pacientes com micobacteremia (28%) nos primeiros 30 dias de tratamento, e evolução positiva entre os demais. Em nosso trabalho, a mortalidade no mesmo intervalo foi de 20%, porém houve 50% de óbito na forma disseminada.

Para TACCONELLI et al. (1997), o tempo de sobrevivência entre infectados pelo HIV com TB foi significativamente inferior ao daqueles que não adoeceram por TB. O mesmo se deu com relação à forma de apresentação da TB, sendo que na forma extrapulmonar o tempo de sobrevivência foi, também, significativamente inferior em

comparação com a pulmonar. SHAFER et al. (1996) constataram um risco maior de óbito entre pacientes com forma pulmonar associada à extrapulmonar. A ocorrência de forma pulmonar ou extrapulmonar isolada, foi favorável ao tempo de sobrevivência dos pacientes e, por análise multivariada, o único fator preditivo da sobrevivência em pacientes com TB, foi a CLCD4, que variou de forma inversamente proporcional ao risco de óbito. Isto também foi constatado por MARKOWITZ et al. (1997) nos Estados Unidos e por CHAISSON et al. (1996) no Haiti.

GIVEN et al. (1994) constataram o óbito de 24% durante tratamento de TB. Em nosso estudo foram 32,7%, sendo que entre os que hospitalizados, por ocasião do diagnóstico de TB, a taxa de óbitos alcançou 50%.

A evolução para óbito tem sofrido influência de baixos valores de CLCD4. SACKS e PENDLE (1998) constataram significativa diferença da média de contagem de linfócitos T CD4 entre pacientes que evoluíram para cura (221) e os que foram a óbito(148).

Para MURRAY et al. (1999) a diminuição na CLCD4 também aumentou o risco de óbito, principalmente para contagem menor que 200 cél/mm³.

Apesar de não se mostrar significativa na análise univariada e multivariada, a contagem de linfócitos T CD4 apresentou valores inferiores no grupo de pacientes que evoluiu para óbito, corroborando as conclusões de LAGONEGRO(2000) que observou a mesma situação em pacientes com CLCD4 menor de 200 cel/mm³.

FERREIRA et al (1996) constataram 31,2% de óbito entre prisioneiras com diagnóstico recente de TB, sendo que destas, duas tinham CD4 menor de 50 cel/mm³ e as demais não realizaram este exame, porém eram anérgicas ao teste tuberculínico, toxóide tetânico e antígeno de cândida, o que evidencia imunossupressão.

Nesse estudo os resultados foram semelhantes aos autores citados acima, evidenciando o efeito negativo da imunossupressão na evolução de pacientes com co-infecção TB-HIV.

O fato da tuberculose acelerar a progressão da AIDS e diminuir a sobrevida dos pacientes acometidos pela co-infecção, tem sido uma questão bastante discutida. Segundo PERNEGER et al. (1995), o aparecimento de TB em pacientes com AIDS, aumentou substancialmente o risco de óbito, diminuindo o tempo de sobrevida após o seu diagnóstico.

Para MACHADO et al. (1997) a mediana de sobrevida foi de quatro meses após o diagnóstico da infecção pelo HIV. A causa de óbito foi atribuída à TB em 17% dos pacientes. Nesse trabalho, os pacientes que evoluíram para óbito, apresentaram respectivamente média e mediana de 1,9 e zero meses de sobrevida desde o diagnóstico do HIV.

Em MURRAY et al. (1999), a precocidade do óbito atribuída à TB foi avaliada através de autópsia, no qual 23% dos pacientes com TB evoluíram para óbito, em menos de 30 dias. Após este período, a causa de morte foi, em geral, devida a outros agentes etiológicos de infecções oportunistas.

No Brasil, os óbitos relacionados à TB como causa primária em pacientes com HIV, foram estudados por GUTIERREZ et al (2002), onde a doença avançada se diferenciava em duas situações, uma forma generalizada não caseosa e multibacilar, com óbito em 29% ocorrendo em geral até um ou dois meses após início de tratamento.

Nos outros pacientes (71%), apresentava-se na forma localizada, não caseosa e dimórfica com tempo de evolução maior até o óbito (um a cinco meses) e em geral com outra infecção oportunista associada à causa de morte, evidenciando a má evolução de casos graves. Nesse trabalho, nenhum dos pacientes foram submetidos à autópsia, porém 53% dos casos de óbito ocorreram em menos de 30 dias, sugerindo relação da gravidade e má evolução destes casos.

No estudo de BADRI et al(2001), a principal conclusão foi o rápida progressão para definição de AIDS e significativa redução de sobrevivência e entre pacientes acometidos por TB, mas não houve diferença entre tempo de sobrevivência com CLCD4 menor de 200 cel/mm³ com ou sem TB. Quando a CLCD4 foi superior a este valor, o tempo até o óbito entre pacientes com TB foi mais curto do que entre aqueles sem TB. Também, a taxa de mortalidade ao longo de cinco anos, após o diagnóstico de AIDS, foi

maior entre pacientes que desenvolveram TB do que entre aqueles que não foram acometidos por ela ao longo deste período.

Ao avaliar pacientes com TB em unidades de cuidado intensivo ZAHAR et al. (2001) encontraram como preditor para óbito, em menos de 30 dias de internação, em pacientes com TB e insuficiência respiratória aguda as variáveis “ocorrência de sintomas respiratórios por mais de 30 dias prévios ao início do tratamento de TB e o número de lobos pulmonares acometidos de acordo com o RX”, independente da ocorrência de imunodeficiência e de AIDS, que ocorreu em 38,4% dos pacientes estudados. Em São Paulo, pacientes atendidos em unidade ambulatorial de referência para tratamento de AIDS, LAGONEGRO(2000) não encontrou interferência de alteração radiológica na sobrevivência, porém entre os pacientes atendidos no mesmo serviço, mas em época anterior, JAMAL(1998) identificou óbito precoce em 26% de pacientes co-infectados. A precocidade do óbito esteve relacionada, principalmente, à localização disseminada, presença de anemia, plaquetopenia, diagnóstico de AIDS confirmado anterior ao diagnóstico da TB e transmissão sexual.

Segundo o modelo de análise multivariada, que demonstrou maior probabilidade de óbito em pacientes hospitalizados, há que se considerar que os pacientes submetidos à internação, o são justamente em decorrência do seu estado geral e da AIDS em estado avançado.

O HIV teve um impacto específico na dinâmica da TB. As regiões com alta prevalência de infecção pelo HIV expressam esta realidade. Dificilmente se conseguirá êxito no controle de TB sem que estratégias sejam implementadas no sentido de diminuir a transmissão do HIV e, secundariamente, a imunossupressão desencadeada por ele(WHO, 2001).



CONCLUSÃO

CONCLUSÕES GERAIS

Com relação ao sexo e idade, as mulheres com TB e HIV foram mais jovens e com menos escolaridade do que homens.

A TB foi doença definidora de AIDS, em 46,9% dos pacientes.

Foi realizada a contagem de linfócitos T CD4 de 62 pacientes e 66,1% tinham menos de 200 cel/mm³ (com média e mediana respectivamente de 187 e 111 cel/mm³ no momento do diagnóstico de TB, evidenciando o severo comprometimento da imunidade na maioria dos pacientes.

Ao serem hospitalizados, 26,9% dos paciente não tinham suspeita de TB.

CONCLUSÕES ESPECÍFICAS

O acometimento pulmonar isolado ocorreu em 39,8% dos pacientes.

O critério de diagnóstico confirmado de TB se deu em 65,3% dos pacientes e foi significativamente maior nos casos de TB associada (pulmonar e extrapulmonar).

O exame de escarro confirmou o diagnóstico de TB, em 42,9% dos pacientes estudados, através da presença de BAAR ou *M. tuberculosis* e em 61,8% daqueles com apresentação pulmonar (isolada ou associada).

O sítio ganglionar foi a localização extrapulmonar mais acometida, ocorrendo em 27,5% dos pacientes estudados.

O recurso diagnóstico mais freqüente de TB em sítios pleural e meníngeo foi o exame citobioquímico dos referidos líquidos.

A forma extrapulmonar da TB ocorreu com maior freqüência em adultos jovens.

A TB foi o evento que propiciou o diagnóstico de infecção pelo HIV de 31,6% dos pacientes, em decorrência da simultaneidade de ambos.

Ocorreu tendência para que adultos jovens tivessem diagnóstico precoce do HIV e resultado favorável (cura) na evolução da TB.

Identificou-se que pacientes drogadictos tiveram diagnóstico de HIV anterior ao diagnóstico de TB e pacientes em situação clínica que demandava hospitalização tiveram diagnóstico de HIV simultâneo ao diagnóstico de TB.

A hospitalização foi a única variável relacionada com evolução para óbito.

Houve tendência de que pacientes, com idade mais avançada e menor valor de contagem de linfócitos T CD4, evoluíssem para óbito.

Entre os pacientes que evoluíram para óbito, 81,2% tiveram internação relacionada ao diagnóstico de TB, o que demonstra AIDS em fase doença avançada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Levando-se em conta que o diagnóstico prévio do HIV em pacientes com TB esteve relacionado apenas ao uso de drogas, estratégias devem ser desenvolvidas para que a investigação do HIV seja realizada o mais precoce possível, identificando aspectos epidemiológicos preditivos da infecção pelo HIV.

A TB é uma das poucas causas de óbito que são preveníveis. A quimioprofilaxia da TB é sabidamente eficaz, entretanto constatou-se que ela foi pouco utilizada. Se há diagnóstico de infecção por HIV antes que a imunidade esteja comprometida, propiciando infecções oportunistas, cria-se a possibilidade da profilaxia de TB, interferindo na cadeia de transmissão e no risco de desenvolvimento de resistência.

Conforme citado, a quimioprofilaxia, diagnóstico precoce e tratamento supervisionado de TB podem melhorar a sobrevivência de pacientes com AIDS. Porém, a oportunidade de uso de HAART constitui recurso imprescindível na preservação da imunidade neste grupo de pacientes, interferindo em conjunto com a quimioprofilaxia para prevenir o adoecimento de TB e conseqüentemente sua transmissibilidade.



*REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS*

AGOSTINI, C.; TRENTINI, L.; ZAMBELLO, R.; SEMENZATO, G. HIV-1 and lung: infectivity, pathogenic mechanisms, and cellular immune responses taking place in the lower respiratory tract. **Am Rev Respir Dis**, 147:1038-49, 1993.

AILEY, D. C.; CAMARGO, S. S.; PARO, H. S.; PASSOS, C. A.; COELHO, A. G.; SATO, D. N. et al. Systemic mycobacterioses in AIDS patients as determined by blood cultures on biphasic medium. **Rev Argent Microbiol**, 31(2):53-7, 1999.

ALBUQUERQUE, M. F. L.; LEITAO, C. C.; CAMPELO, A. R.; DE SOUZA, W. V.; SALUSTIANO, A. Prognostic factors for pulmonary tuberculosis outcome in Recife, Pernambuco, Brazil. **Rev Panam Salud Publica**, 9(6):368-74, 2001.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adult and children. **Am J Respir Crit Care Med**, 149:1359-74, 1994.

ANTUNES, J. L. F.; WALDMAN, E. A. Tuberculosis in the twentieth century: time-series mortality in São Paulo, Brazil, 1900-97. **Cad Saude Publica**, 15(3):463-76, 1999.

ATOMIYA, A. N.; UIP, D. E.; LEITE, O. H. M. Evaluation of disease patterns, treatment and prognosis of tuberculosis in AIDS patient. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 6(1):29-39, 2002.

BADRI, M.; EHRLICH, R.; WOOD, R.; PULERWITZ, T.; MAARTENS, G. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. **Int J Tuberc Lung Dis**, 5(3):325-32, 2001.

BORGES, A. S.; FERREIRA, M. S.; NISHIOKA, S. de A.; SILVESTRE, M. T.; SILVA, A. M.; ROCHA, A. Agreement between premortem and postmortem diagnoses in patients with acquired immunodeficiency syndrome observed at a Brazilian teaching hospital. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, 39(4):217-21, 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde e Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária - Baciloscopia. In: **Manual de Bacteriologia de Tuberculose**. Rio de Janeiro, 1980, p. 13-46.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde. Divisão de Pneumologia Sanitária. **Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço**. 2ª ed. Rev. Rio de Janeiro, 1989. 102p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Co-infecção TB/HIV/AIDS**. Brasília, DF, 1994:1-20.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. CENEPI. Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária. **Manual de Normas para o Controle da Tuberculose**. 4ª edição. Brasília, DF, 1995. 44p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Documento de consenso sobre terapia antiretroviral em adultos**. Brasília, DF, 1996. (Documento mimeografado) 8p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. CENEPI. Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária & Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I CONSENSO BRASILEIRO DE TUBERCULOSE-1997. **Jornal de Pneumologia**, **23**(6):294-342, 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. **Revisão da definição nacional de caso de AIDS em indivíduos com 13 anos de idade ou mais, para fins de vigilância epidemiológica**. Brasília, DF, 1998. (Documento mimeografado) 25p

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS e Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária (Comitê Assessor para Co-Infecção HIV-Tuberculose). **Recomendações para tratamento da co-infecção HIV-Tuberculose em adultos e adolescentes**. Brasília, 1999. (Documento mimeografado) 3p

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Manual Técnico para o Controle da Tuberculose**. Cadernos de Atenção Básica nº 6, Série A, Normas e Manuais Técnicos nº 148, 1ª edição. Brasília, DF, 2002a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. **Boletim Epidemiológico - AIDS**. Ano XV nº 01 48/2001 à 13º/2002 . Brasília, DF, 2002. 59p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Área Técnica de Pneumologia Sanitária. Dados e Indicadores. Tuberculose-Distribuição de casos novos notificados e taxas de incidência (por 100.000 habitantes) segundo local de residência e forma clínica. Unidade federada, macroregião e Brasil, 1998. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/sps/areastecnicas/atps/Dados.htm>>. Acesso em: 08 de novembro de 2002c.

BURMAN W. J.; COHN D. L.; RIETMEIJER C. A.; JUDSON F. N.; SBARBARO J. A.; REVES R. R. Noncompliance with directly observed therapy for tuberculosis: epidemiology and effect on the outcome of treatment. **CHEST**, 111(5):1168-73, 1997.

CAMPINAS. Secretaria Municipal de Saúde. Coordenadoria de Vigilância em Saúde. AIDS- Relatórios e Dados. Disponível em: <http://www.pmc.sp.gov.br/saude/dados/aids/aids2.htm>. Acesso em 11 de novembro de 2002a.

CAMPINAS. Secretaria Municipal de Saúde. Coordenadoria de Vigilância em Saúde. Taxa de incidência de Tuberculose. Disponível em: <http://www.pmc.sp.gov.br/saude/dados/indicadores/tx_incid_tbc.htm>. Acesso em 11 de novembro de 2002b.

CASTILLA, J. ; GUTIÉRREZ-RODRÍGUEZ, A. ; TELLO, O. Sociodemographic predictors and temporal trends of extrapulmonary tuberculosis as na AIDS-defining disease in Spain. **AIDS**, 9:383-8, 1995.

CASTRO K.G. Tuberculosis as an opportunistic disease in persons infected with human immunodeficiency virus. **Clinical Infectious Diseases**, 21(Suppl 1):S66-71, 1995.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Current trends: diagnosis and management of mycobacterial infection and disease in persons with human T-lymphotrophic virus Type III/lymphadenopathy associated virus infection. **MMWR**, **35**: 440-51, 1986a.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus Infection: Recommendations of the Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis (ACET). **MMWR**, **38**(14):236-8, 243-50, 1989.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National MDR-TB Task Force, National Action Plan to combat multidrug-resistant tuberculosis. **MMWR**, **41**(RR-11):1-71, 1992a .

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS among adolescents and adults. **MMWR**, **41**(RR-7):1-19, 1992b.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Clinical Update: Impact of HIV Protease Inhibitors on the Treatment of HIV-Infected Tuberculosis Patients with Rifampin. **MMWR**, **45**(42):921-5, 1996.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevention and Treatment of Tuberculosis among Patients Infected with Human immunodeficiency Virus: Principles of Therapy and Revised Recommendations. **MMWR**, **47**(RR-20):1-58, 1998a.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - Report of the NIH Panel to define principles of therapy of HIV infection and Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents . **MMWR**, **47**(RR-5):1-63, 1998b.

CHAIMOWICZ, F. Age transition of tuberculosis incidence and mortality in Brazil. **Rev Saúde Pública**, **35**(1):81-7, 2001.

CHAISSON R. E.; CLERMONT H. C.; HOLT E. A.; CANTAVE M.; JOHNSON P.; ATKINSON J. et al. .Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in haitian patients with and without HIV infection. **Am J Respir Crit Care Med**, **154**:1034-8, 1996.

CHAISSON, R. E.; SCHECTER, G. F.; THEUER, C. P. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. **Am Rev Respir Dis**, **136**:570-4, 1987.

CHAISSON, R.E. e SLUTKIN, G. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. **J Infect Dis.**, **159**:96-100, 1989.

CHAN, C. H. S.; WOO, J.; OR, K. K. H.; CHAN, R. C. Y.; CHEUNG, W. The effect of age on the presentation of patients with tuberculosis. **Tubercle and Lung Disease**, **76**:290-4, 1995.

CHEQUER P.; HERST N.; HUDES, E.S.; CASTILHO, E.; RUTHERFORD, G.; LOURES, L. et al. Determinants of survival in adult Brazilian AIDS patients, 1982-1989. **AIDS**, 6:483-7, 1992.

COBO, J.; OLIVA, J.; ASECIO, A.; NAVAS, E.; COBO, M. E. ; SÁNCHEZ-GARCÍA, M. D. et al. Predicting Tuberculosis among HIV-infected patients admitted to hospital: Comparison of a model with clinical judgment of infectious disease specialists. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** , 20:779-84, 2001.

CONDE, M. B.; FIGUEIRA, C. M.; MORAES, R.; FONSECA, L.S.; DERIEMER, K.; KRITSKI, A. L. Predictive value of the acid fast smear for detection of Mycobacterium tuberculosis in respiratory specimens in a reference center of HIV/AIDS in Rio de Janeiro, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 94(6):787-90, 1999.

CONDE, M. B.; SOARES, S. L. M.; MELLO, F. C. Q.; REZENDE, V. M.; ALMEIDA, L. L.; REINGOLD, A. L. et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at na Acquired Immune Deficiency Syndrome Reference Center in Rio de Janeiro, Brazil. **Am J Respir Crit Care Med**, 162(6):2238-40, 2000.

CONOVER, W. J. **Practical Nonparametric Statistics**. New York: John Wiley & Sons, 1971. 462p.

DALCOLMO, M.P.; KRITSKI, A. L. Tuberculose e co-infecção pelo HIV. **Jornal de Pneumologia**, 19(2):63-72,1993.

DAVIES, G. R.; CONNOLY, C.; STURM, A. W.; MCADAM, K. P. W. J.; WILKINSON, D. Twice-weekly, directly observed treatment for HIV-infected and uninfected tuberculosis patients: cohort study in rural South Africa. **AIDS**, 13(7): 811-7, 1999.

DE PINHO, A. M. F.; SANTORO-LOPES, G.; HARRISON, L. H.; SCHECHTER, M. Chemoprophylaxis for tuberculosis and survival of HIV-infected patients in Brazil. **AIDS**, 15:2129-35, 2001.

- DEAN, A. G.; DEAN, J.Á.; BURTON, A.; DICHER, R.C. **Epi-Info version 6.04-B word processing database and statistic program for epidemiology on microcomputers**. USA, Incorporated, Stone Mountain, Georgia, 1990.
- DERIEMER, K.; DALEY, C. L.; REINGOLD, A. L. Preventing tuberculosis among HIV-infected persons: a survey of physicians' knowledge and practices. **Prev Med**, 28(4):437-44, 1999.
- DERIEMER, K; SOARES, E. C.; DIAS, S. M.; CAVACANTE, S. C. HIV testing among tuberculosis patients in the era of antiretroviral therapy: a population-based study in Brazil. **Int J Tuberc Lung Dis**, 4(6):519-27, 2000.
- DOLIN, P. J.; RAVIGLIONE, M. C.; KOCHI, A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. **Bulletin of the World Health Organization**, 72 (2): 213-20, 1994.
- DYE, C.; SCHEELE, S.; DOLIN, P.; PATHANIA, V.; RAVIGLIONE, M.C. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. **JAMA**, 282(7):677-86, 1999.
- ELLIOTT, A. M.; HALWIINDI, B.; HAYES, R. J.; LUO, N.; MWINGA, A. G.; TEMBO, G. et al. The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patients treated for tuberculosis in a cohort study in Zambia. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, 89:78-82, 1995.
- FANDINHO, F. C. O.; KRITSKI, A. L.; HOFER, C.; CONDE, H. Jr.; FERREIRA, R. M. C.; SILVA, M. G. et al. Drug resistance patterns among hospitalized tuberculous patients in Rio de Janeiro, Brazil, 1993-1994. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 94(4):543-7, 1999.
- FERRAZOLLI, L.; PALACI, M.; MARQUES, L. R.; JAMAL, L. F.; AFIUNE, J. B.; CHIMARA, E. et al. Transmission of tuberculosis in a endemic urban setting in Brazil. **Int J Tuberc Lung Dis**, 4(1):18-25, 2000.
- FERREIRA, M. M.; FERRAZOLLI, L.; PALACI, M.; SALLES, P. S.; MEDEIROS, L. A.; NOVOA, P. et al. Tuberculosis and HIV infection among female inmates in São Paulo, Brazil: a prospective cohort study. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol**, 13(2):177-83, 1996.

FONSECA, L. A. M.; REINGOLD, A. L.; CASSEB, J. R.; BRIGIDO, L. F. M.; DUARTE, A. J. S. . AIDS incidence and survival in a hospital-based cohort of asymptomatic HIV seropositive patients in São Paulo, Brazil. **Int J Epidemiol**, 28(6):1156-60, 1999.

GIVEN, M. J.; KHAN, M. A.; REICHMAN, L. B. Tuberculosis among patients with AIDS and a control group in an inner-city community. **Arch Intern Med** , 154:640-5, 1994.

GOUREVITCH, M. N.; HARTEL, D.; SELWYN, P. A.; SCHOENBAUM, E. E.; KLEIN, R. S. Effectiveness of isoniazid chemoprophylaxis for HIV-infected drug users at high risk for active tuberculosis. **AIDS**, 13(15):2069-74, 1999.

GRINSZTEJN, B.; FANDINHO, F. C. O.; VELOSO, V. G.; JOAO, E. C.; LOURENÇO, M. C. S.; NOGUEIRA, S. A. et al. Mycobacteremia in patients with the Acquired immunodeficiency Syndrome. **Arch Intern Med**, 157:2359-63, 1997.

GUIMARÃES, M. D. C. Estudo temporal das doenças associadas à AIDS no Brasil, 1980-1999. **Cad Saúde Pública**, 16(Sup 1):21-36, 2000.

GUTIERREZ, E. B.; ZANETTA, D. M.; SALDIVA, P. H.; CAPELOZZI, V. L.; Autopsy-proven determinants of death in HIV-infected patients treated for pulmonary tuberculosis in São Paulo, Brazil. **Pathol Res Pract**, 198(5):339-46, 2002.

HAKIM, J. G.; GANGAIDZO, I. T.; HEYDERMAN, R. S.; MIELKE, J.; MUSHNGI, E.; TAZIWA A. et al. Impact of HIV infection on meningitis in Harare, Zimbabwe: a prospective study of 406 predominantly patients. **AIDS**, 14(10):1401-7, 2000.

HAVLIR, D. V.; BARNES, P. F. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. **N Engl J Med**, 340(5):367-73, 1999.

HENN, L.; NAGEL, F.; DAL PIZZOL, F. Comparison between human immunodeficiency virus positive and negative patients with tuberculosis in Southern Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 94(3):377-81, 1999.

HOLMES, C. B.; HAUSLER, H.; NUNN, P. A review of sex differences in the epidemiology of tuberculosis. **Int J Tuberc Lung Dis**, 2(2):96-104, 1998.

- HOPEWELL, P.C. Impact of Human immunodeficiency virus infection on the epidemiology, clinical features, management and control of tuberculosis. **Clinical Infectious Diseases**, 15:540-7, 1992.
- HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S. **Applied Logistic Regression**. New York: John Wiley & Sons Inc. 1989 307p.
- HUEBNER, R. E.; CASTRO, K.G. The changing face of tuberculosis. **Annu Rev Med**, 46:47-55, 1995.
- JAMAL, L. F. A “sepsis tuberculosa gravíssima” e a tuberculose no indivíduo infectado pelo HIV: um estudo comparativo. São Paulo, 1998a. (Tese - Doutorado - Universidade de São Paulo)
- JAMAL, L.F. Tuberculosis in HIV seropositive patients: some epidemiological data and outcome of 436 confirmed cases. In: Global Congress on Lung Health, 29th World Conference of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Bangkok, 1998. **Int J Tuberc Lung Dis**, 2(11) Suppl 2 p.S207 (Abstract 571-PC), 1998b.
- JAMAL, L.F.; KALICHMAN, A. O.; SANTOS, N. J. S.; GALESKI, V. M. N.; GIANA, M.C. Possible impact of antiretroviral therapy in HIV/TB co-infection. In: 30th IUATLD World Conference on Lung Health, Madri. **Int J Tuberc Lung Dis**, 1999. 3(9) Suppl 1 p.S21. (Abstract 424-PS), 1999.
- JOHNSON, J. L.; OKWERA, A.; NSUBUGA, P.; NAKIBALI, J. G.; WHALEN, C. C.; HOM, D. et al. Efficacy of na unsupervised 8-month rifampicin-containing regimen for the treatment of pulmonary tuberculosis in HIV-infected adults. **Int J Tuberc Lung Dis**, 4(11):1032-40, 2000.
- JONES, B. E.; YOUNG, S. M. M.; ANTONISKIS, D.; DAVIDSON, P. T. ; KRAMER, F.; BARNES, P.F. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD-4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. **Am Rev Respir Dis**, 148:1292-7, 1993.
- JONES, J. L.; HANSON, D. L.; DWORKIN, M. S.; DECOCK, K. M.; AND THE ADULT/ADOLESCENT SPECTRUM OF HIV DISEASE GROUP. HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antireviral therapy. **Int J Tuberc Lung Dis**, 4(11):1026-31, 2000.

KARSTAEDT, A. S.; VALTCHANOVA, S.; BARRIERE, R.; CREWE-BROWN, H. H. Tuberculosis meningitis in South African urban adults. **QJM**, 91(11):743-7, 1998.

KERR-PONTES, L. R. S.; OLIVEIRA, F. A. S.; FREIRE, C. A. M. Tuberculose associada à AIDS: situação de região do Nordeste brasileiro. **Rev Saúde Pública**, 31(4):323-9, 1997.

KRITSKI, A. L.; DALCOLMO, M. P.; BIANCO, R.D.; MELO, F. F.; PINTO, W. P.; SCHECHTHER, M. et al. Associação tuberculose e infecção pelo HIV no Brasil. **Bol Oficina Sanit Panam**, 118(6):542-54, 1995.

KRITSKI, A. L.; WERNECK-BARROSO, E.; VIEIRA, A. A.; CARVALHO, A. C. C.; CARVALHO, A. E.; BRAVO-DE-SOUZA, R. et al. HIV infection in 567 Active Pulmonary Tuberculosis Patients in Brazil. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, 6:1008-12, 1993.

LAGONEGRO, E. R. “**Co-infecção Tuberculose HIV/AIDS. Análise do momento do diagnóstico e prognóstico**”. São Paulo, 2000. (Dissertação - Mestrado - Pós Graduação dos Institutos de Pesquisa da Secretaria de Estado da Saúde)

LAMBERTUCCI, J. R.; RAYES, A. A.; NUNES, F.; LANDAZURI-PALACIUS, J. E.; NOBRE, V. Fever of undetermined origin in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Brazil: report on 55 cases. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, 41(1):27-32, 1999.

MACHADO, A. A.; FIGUEIREDO, J. F. C.; GOULART, A. P. E. P.; PALAVERI, V.; MARTINEZ, R. Perfil Clínico-Epidemiológico de pacientes de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, com AIDS e infecções oportunistas. **Medicina Ribeirão Preto**, 30:106-12, 1997.

MARKOWITZ, N.; HANSEN, N. I.; HOPEWELL, P.; GLASSROTH, J.; KVALE, P. A.; MANGURA, B. T. et al. Incidence of tuberculosis in the United States among HIV-infected persons. **Ann Intern Med**, 126(2):123-32, 1997.

MARTIN, V.; CAYLÀ, J. A.; BOLEA, Á.; CASTILLA, J. Mycobacterium tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection in intravenous drug users on admission to prison. **Int J Tuberc Lung Dis**, 4(1):41-6, 2000.

MELLORS, J.W.; MUÑOZ, A.; GIORGI, J.V.; MARGOLICK, J.B.; TASSONI, C.J.; GUPTA, P. et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic makers of HIV-1 infection. **Ann Intern Med**, 126(12):946-54, 1997.

MELO, F. A. F.; AFIUNE, J. B.; SANTOS, M. L.; CASTELO FILHO, A. Diagnóstico da tuberculose pleural pela ADA, isolada ou combinada a outras variáveis, inclusive em HIV-positivos. **Folha Méd**, 119(3):9-21, 2000.

METCHOCK, B. G.; NOLTE, F. S.; WALLACE JUNIOR, R. J. Mycobacterium. In: MURRAY, P. R., chief. BARON, E. J.; PFALLER, M. A.; TENOVER, F. C.; YOLKEN, R. H. **Manual of Clinical Microbiology**. 7^a ed. Washington, D. C.: ASM PRESS. 1999. p.399-437.

MORALES, A. E. M. **Prevalência, aspectos clínicos e fatores de risco associados à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana entre pacientes com tuberculose atendidos em serviço público de saúde da cidade de Campinas**. Campinas, 1993. (Dissertação - Mestrado - Universidade Estadual de Campinas).

MOREIRA JUNIOR, E. D.; SILVA, N.; BRITES, C.; CARVALHO, E. M.; BINA, J. C.; BADARO, R. et al. Characteristics of the acquired immunodeficiency syndrome in Brazil. **Am J Trop Med Hyg**, 48(5): 687-92, 1993

MORGAN, D.; MAHE, C.; MAYANJA, B.; WHITWORTH, J. A. G. Progression to symptomatic disease in people infected with HIV-1 in rural Uganda: prospective cohort study. **BMJ**, 324:193-7, 2002.

MURRAY, J. F. Tuberculosis and HIV infection: global perspective. **Respirology**, 2(3):209-13, 1997.

MURRAY, J.; SONNENBERG, P.; SHEARER, S.C.; GODFREY-FAUSSETT, P. Human Immunodeficiency Virus and the outcome of treatment for new and recurrent pulmonary Tuberculosis in african patients . **Am J Respir Crit Care Med**, 159(3):733-40, 1999.

NARAIN, J.P.; RAVIGLIONE, M. C.; KOCHI, A. HIV- associated tuberculosis in developing countries: epidemiology and strategies for prevention. **Tubercle Lung Disease**, 73: 311-21, 1992.

NOGUEIRA, P. A.; ABRAHÃO, R. M. C. M.; MALUCELLI, M. I. C. Análises dos resultados de exames de escarros, provenientes de unidades de saúde, hospitais e presídios do Município de São Paulo, para o diagnóstico da tuberculose. **Informe Epidemiológico do SUS**, 9(4): 263-71, 2000.

OLIVEIRA, H. B.; MOREIRA FILHO, D. C. Abandono de tratamento e recidiva da tuberculose: aspectos de episódios prévios, Campinas, SP, Brasil, 1993-1994. **Rev Saúde Pública**, 34(5):437-43, 2000.

ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD. El control de la tuberculosis en las Américas. **Boletín Epidemiológico**, 19(2):1-8, 1998.

OZICK, L. A.; JACOB, L.; COMER, G. M.; LEE, T-P.; BEM-ZVI, J.; DONELSON, S. S. et al. Hepatotoxicity from isoniazid and rifampin in inner-city AIDS patients. **Am J Gastroenterology** 90(11):1978-80, 1995.

PACHECO, A. G. F.; BELLIZZI, A. L. M.; OLIVEIRA, M. F. M.; DEREMIER, K. Tuberculosis among HIV-positive and HIV-negative patients in the city of Rio de Janeiro, Brazil. In: Global Congress on Lung Health, 29th World Conference of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Bangkok, 1998. **Int J Tuberc Lung Dis**, 1998. 2(11) Suppl 2 p.S284 (abstract 450-PC)

PAES, N. A.; SILVA, L. A. A. Doenças infecciosas e parasitárias no Brasil: uma década de transição. **Rev Panam Salud Publica**, 6(2):99-109, 1999.

PANTALEO, G.; GRAZIOSI, C.; FAUCI, A. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. **N Engl J Med**, 328:327-35, 1993.

PERNEGER, T. V.; SUDRE, P.; LUNDGREN, J. D.; HIRSCHL, B.; FOR THE AIDS IN EUROPE STUDY GROUP. Does the onset of tuberculosis in AIDS predict shorter survival? Results of a cohort study in 17 European countries over 13 years. **BMJ** 311:1468-71, 1995.

PILHEU, J.; DE SALVO, M. C.; REY, D.; FRÜHWALD, G.; GONZALEZ, J.; MONTERO, J. et al. Complicaciones respiratorias en los infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humano(HIV) en Buenos Aires. **Rev Assoc Med Argent**, 111(3):17-23, 1998.

PIO, A.; LUELMO, F.; KUMARESAN, J.; SPINACI, S. National tuberculosis programme review: experience over the period 1990-95. **WHO Bulletin**, 75(6):569-81, 1997.

PITCHENIK, A. E.; COLE, C.; RUSSELL, B.W.; FISCHL, M.A.; SPIRA, T.J.; SNIDER, D. E. Jr. Tuberculosis, atypical mycobacteriosis, and the acquired immunodeficiency syndrome among Haitian and non-Haitian patients in South Florida. **Ann Intern Med.**, 101:641-5, 1984.

RAMOS, M. C.; VILARES, M. C. B.; MORAES, M. J.; CALUSNI, A. L. R.; ROSCANI, G. N.; ALVES, E. P. A retrospective bacteriological study of mycobacterial infections in patients with Acquired Immune Deficiency Syndrome(AIDS). **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 4(20):86-90, 2000.

RAVIGLIONE, M.C.; HARRIES, A.D.; MSISKA, R.; WILKINSON, D.; NUNN, P. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. **AIDS**, 11(suppl. B):S115-S123, 1997.

RESENDE, M. R. **Epidemiologia molecular da tuberculose entre pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana atendidos em um hospital universitário brasileiro.** Campinas, 2002. (Tese – Doutorado. Universidade Estadual de Campinas).

RESENDE, M. R.; SINKOC, V. M.; BROGNONI, O. E. P.; CAMPOS, E. O. M.; GARCIA, M. T.; BARBOSA, S. M. et al. Ten years of tuberculosis surveillance at a university hospital. In: Congresso Pan-Americano, 3; Congresso Brasileiro, 7; Congresso de Odontologia de Minas Gerais de Controle de Infecções e Epidemiologia Hospitalar, 1, 2000, Belo Horizonte. Anais. **Temas livres.** Belo Horizonte, Associação Brasileira dos Profissionais em Controle de Infecções e Epidemiologia Hospitalar. 2000 (Resumo 334AP).

REYN, C.F. The significance of bacteremic tuberculosis among persons with HIV infection in developing countries. **AIDS**, 13:2193-5, 1999.

SACKS, L. V.; PENDLE, S. Factors related to in-hospital deaths in patients with tuberculosis. **Arch Intern Med** , 158:1916-22, 1998.

SACKOFF, J. E.; TORIAN, L. V.; FRIEDEN, T. R. TB prevention in HIV clinics in New York City. **Int J Tuberc Lung Dis** , 5(2):123-8, 2001.

SAMB, B.; SOW, P. S.; KONY, S.; MAYNART-BADIANE, M.; DIOUF, G.; CISSOKHO, S. et al. Risk factors for negative sputum acid-fast bacilli smears in pulmonary tuberculosis: results from Dakar, Senegal, a city with low HIV seroprevalence. **Int J Tuberc Lung Dis**, 3(4):330-6, 1999.

SANTO, A. H.; PINHEIRO, C. E.; JORDANI, M. S. Causas básicas e associadas de morte por Aids, Estado de São Paulo, Brasil, 1998. **Rev Saúde Pública**, 34(6):581-8, 2000.

SANTORO-LOPES, G; DE PINHO, A. M.; HARRISON, L. H.; SCHECHTER, M. Reduced risk of tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with highly active antiretroviral therapy. **Clin Infect Dis**, 34(4):543-6, 2002.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde. Centro de Vigilância Epidemiológica. Divisão de Tuberculose. **Tuberculose no Estado de São Paulo - Relatório de 1995**. 1996. Mimeografado. 4p

SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde. Centro de Vigilância Epidemiológica. Divisão de Tuberculose. **Distribuição de casos novos notificados por forma clínica e coeficiente de incidência de positivos e todas as formas por grupo etário e sexo**. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/gif/tab7_tb.jpg>. Acesso em: 02 de novembro de 2002.

SCHWOEBEL, V.; DELMAS, M. C.; ANCELLE-PARK, R. A.; BRUNET, J. B. Factors associated with extrapulmonary tuberculosis as na AIDS-defining disease in Europe. **Tubercle and Lung Disease** , 76:281-5, 1995.

SHAFER, R. W.; BLOCH, A. B.; LARKIN, C.; VASUDAVAN, V.; SELIGMAN, S.; DEHOVITZ, J. D. et al. Predictors of survival in HIV-infected tuberculosis patients. **AIDS**, 10(3):269-72, 1996.

SIEGEL, S. **Estatística Não-Paramétrica para as Ciências do Comportamento**. São Paulo: Mc Graw Hill, 1975. 350p.

STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM. **The SAS System for Windows**. SAS Institute Inc., versão 8.02. (Cary, NC, USA), 199-2001.

STOKES, M. E., DAVIS, C. S.; KOCH, G. G. **Categorical Data Analysis Using the SAS System**. 2^a ed. Cary, NC, USA: SAS Institute Inc. 2000. 626p.

SUDRE, P.; HIRSCHHEL, B. J.; GATELL, J. M.; SCHWANDER, S.; VELLA, S.; KATLAMA, C. et al. Tuberculosis among European patients with the acquired immune deficiency syndrome. **Tubercle and Lung Disease**, 77:322-8, 1996a.

SUDRE, P.; HIRSCHHEL, B.; TOSCANI, L.; LEDERGERBER, B.; RIEDER, H. L.; Risk factors for tuberculosis among HIV-infected patients in Switzerland. **Eur Respir J** 9(2):279-83, 1996b.

SUNDARAM, V.; DRIVER, C. R.; MUNSIFF, S. S. Tuberculosis treatment practices in the era of protease inhibitors: a provider survey. **AIDS** 13(1): 149-50, 1999. [Correspondance]

SUNDERAM, G.; MCDONALD, R. J.; MANIATIS, T.; OLESKE, J.; KAPILA, R.; REICHMAN, L.B. Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **JAMA**, 256:362-6, 1986.

TACCONELLI, E.; TUMBARELLO, M.; ARDITO, F.; CAUDA, R. Tuberculosis significantly reduces the survival of patients with AIDS. **Int J Tuberc Lung Dis**, 1(6):582-4, 1997.[correspondance]

TRAJMAN, A.; NETO, E. B.; BELO, M. T.; TEIXEIRA, E. G.; SELIG, L.; FERARI, G. et al. Pelural tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection. **Int J Tuberc Lung Dis**, 1(6):498-501, 1997.

UNGO, J. R.; JONES, D.; ASHKIN, D.; HOLLENDER, E. S.; BERNSTEIN, D.; ALBANESE, A. P. et al. Antituberculosis Drug-induced Hepatotoxicity. **Am J Respir Crit Care Med** 157(6): 1871-6, 1998.

VERMELHO, L. L.; JORGE, M. H. Youth mortality: analisis of the period from 1930 to 1991(the epidemiological transition to violence). **Rev Saúde Pública**, 30(4):319-31, 1996.

WATANABE, A.; RUFFINO-NETO, A. Análise de alguns aspectos dos casos de tuberculose notificados no Centro de saúde –Escola – Ribeirão Preto-SP. **Medicina, Ribeirão Preto**, 29:468-78, 1996.

WHALEN, C.; HORSBURG, C. R. Jr; HOM, D.; LAHART, C.; SIMBERKOFF, M.; ELLNER, J. Site of disease and opportunistic infection predict survival in HIV-associated tuberculosis. **AIDS**, 11:455-6, 1997.

WHALEN, C. C.; JOHSON, J. L.; OKWERA, A.; HOM, D. L.; HUEBNER, R.; MUGYENYI, P. et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. **N Engl J Med**, 337(12):801-8, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; THE INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASE; THE ROYAL NETHERLANDS TUBERCULOSIS ASSOCIATION. Revised international definitions in tuberculosis control. **Int J Tuberc Lung Dis**, 5(3): 213-5, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Control**. WHO Report 2001. Geneva , WHO, 2001a, 287p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Strategic framework to decrease the burden of TB/HIV**. Geneva: WHO, 2001b, 48p. (WHO Offset Publication)

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis Control**. Geneva: WHO Report 2002. WHO, 2002. Disponível em: <<http://www.who.int/gtb/publications/globrep02/contents.html>>. Acesso em: 06 de novembro de 2002.

ZAHAR, J-R.; AZOULAY, E.; KLEMENT, E.; LASSENCE, A. D. ; LUCET, J-C.; REGNIER, B. et al. Delayed treatment contributes to mortality in ICU patients with severe active pulmonary tuberculosis and acute respiratory failure. **Intensive Care Med**, 27:513-20, 2001.



ANEXOS



SISTEMA NACIONAL DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO
FICHA DE NOTIFICAÇÃO/ INVESTIGAÇÃO AIDS
(Pacientes com 13 anos ou mais)

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação	2- Individual	2 Data da Notificação	
	3 Município da Notificação		Código (IBGE)	
	4 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	
	5 Agravado	AIDS	Código (CID10)	B 2 4
Dados do Caso	6 Data do Diagnóstico		7 Nome do Paciente	
	8 Data de Nascimento		9 (ou) Idade	D - dias M - meses A - anos
	10 Sexo	M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	11 Raça/Cor	1 - Branca 2 - Preta 3 - Amarela 4 - Parda 5 - Indígena 9 - Ignorado
	12 Escolaridade (em anos de estudo concluídos)	1 - Nenhuma 2 - De 1 a 3 3 - De 4 a 7 4 - De 8 a 11 5 - De 12 e mais 6 - Não se aplica 9 - Ignorado	13 Número do Cartão SUS	14 Nome da mãe
	15 Logradouro (rua, avenida, ...)		Código	16 Número
Dados de Residência	17 Complemento (apto., casa, ...)	18 Ponto de Referência	19 UF	
	20 Município de Residência	Código (IBGE)	Distrito	
	21 Bairro	Código (IBGE)	22 CEP	
	23 (DDD) Telefone	24 Zona	1 - Urbana 2 - Rural 3 - Urbana/Rural 9 - Ignorado	25 País (se residente fora do Brasil)
				Código
	Dados Complementares do Caso			
Antecedentes Epidemiológicos	26 Nº do Prontuário	27 Ocupação / Ramo de Atividade		
	28 Relações Sexuais	1 - Só Com Homens 2 - Só Com Mulheres 3 - Com Homens e Mulheres 4 - Não Se Aplica 9 - Ignorado	29 Relações Sexuais Com indivíduo Sabidamente HIV + / AIDS	1 - Sim 2 - Não 3 - Não Se Aplica 9 - Ignorado
	30 Informação Sobre a Parceria Sexual	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	<input type="checkbox"/> Paciente com Múltiplos Parceiros	<input type="checkbox"/> Parceiro(a) com Múltiplos Parceiros
		<input type="checkbox"/> Parceiro(a) Que Mantém Relações Sexuais Só Com Homens	<input type="checkbox"/> Parceiro(a) usuário(a) de Drogas Injetáveis	<input type="checkbox"/> Parceiro(a) Que Recebeu Transmissão de Sangue/Derivados
		<input type="checkbox"/> Parceiro(a) Que Mantém Relações Sexuais Só Com Mulheres	<input type="checkbox"/> Parceiro Hemofílico	
		<input type="checkbox"/> Parceiro(a) Que Mantém Relações Sexuais Com Homens e Mulheres		
	31 Uso de Droga Injetável	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	32 Hemofilia	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado
			33 História de Transfusão de Sangue/Derivados	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado
	No Caso de Haver História de Transfusão de Sangue / Derivados			
	34 Data	35 UF	36 Município	
37 Instituição				
38 Após Investigação Realizada Conforme Algoritmo da CN DST/AIDS, a Transfusão Foi Considerada Causa da Infecção Pelo HIV?	1 - Sim 2 - Não 3 - Não Houve Transfusão 4 - Investigação Inconclusiva / Não Realizada 9 - Ignorado			
39 Transmissão Vertical (Mãe / Filho)	1 - Sim 2 - Não 3 - Não se Aplica 9 - Ignorado	40 Acidente de Trabalho em Profissionais de Saúde com Sorologia Negativa no Momento do Acidente e Soroconversão nos Primeiros 3 Meses	1 - Sim 2 - Não 3 - Não se Aplica 9 - Ignorado	
41 Outro				

Dados Clínicos	42 Critério Caracas 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	<input type="checkbox"/> Sarcoma de Kaposi (10) <input type="checkbox"/> Febre Maior ou Igual a 38°C por Tempo Maior ou Igual a 1 Mês (2) <input type="checkbox"/> Tuberculose Disseminada/Extra-Pulmonar/Não Cavitária (10) <input type="checkbox"/> Caquexia ou Perda de Peso Maior que 10% (2) <input type="checkbox"/> Candidíase Oral ou Leucoplasia Pílosa (5) <input type="checkbox"/> Astenia Maior ou Igual a 1 Mês (2) <input type="checkbox"/> Tuberculose Pulmonar Cavitária ou Não Especificada (5) <input type="checkbox"/> Dermalite Persistente (2) <input type="checkbox"/> Herpes Zoster em Individuo Menor ou igual a 60 Anos (5) <input type="checkbox"/> Anemia e/ou Linfopenia e/ou Trombocitopenia (2) <input type="checkbox"/> Disfunção do Sistema Nervoso Central (5) <input type="checkbox"/> Tosse Persistente ou Qualquer Pneumonia (Exceto Tuberculose) (2) <input type="checkbox"/> Diarréia Igual ou Maior a 1 Mês (2) <input type="checkbox"/> Linfadenopatia Maior ou Igual a 1cm, Maior ou Igual a 2 Sítios Extra-Inguinais por Tempo Maior ou Igual a 1 Mês (2)
	43 Critério CDC/Modificado 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	<input type="checkbox"/> Candidíase (Esôfago, Traquéia, Brônquio, Pulmão) <input type="checkbox"/> Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva <input type="checkbox"/> Citomegalovirose <input type="checkbox"/> Linfoma Não Hodgkin <input type="checkbox"/> Câncer Cervical Invasivo <input type="checkbox"/> Linfoma Primário do Cérebro <input type="checkbox"/> Criptococose (Extra-Pulmonar) <input type="checkbox"/> Micobacteriose Disseminada <input type="checkbox"/> Criptosporidíase <input type="checkbox"/> Pneumonia por <i>P. Carinii</i> <input type="checkbox"/> Histoplasmoze Disseminada <input type="checkbox"/> Salmonelose (Septicemia Recorrente) <input type="checkbox"/> Isosporíase <input type="checkbox"/> Toxoplasmose Cerebral <input type="checkbox"/> Herpes Simples (Muco-Cutâneo) > 1 Mês, Esôfago, Brônquios, Pulmão
Dados do Laboratório	44 Diagnóstico Laboratorial de Infecção Pelo HIV 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado 9 - Ignorado	45 Contagem de Linfócitos CD4+
	<input type="checkbox"/> 1 - Elisa (1º Teste) <input type="checkbox"/> 3 - Imunofluorescência <input type="checkbox"/> 5 - PCR <input type="checkbox"/> 2 - Elisa (2º Teste) <input type="checkbox"/> 4 - Western Blot <input type="checkbox"/> 6 - Outros	46 Data da contagem de CD4+
Critérios Excepcionais	47 Critério excepcional CDC - caso sem diagnóstico laboratorial de infecção pelo HIV, excluídas outras causas do imunodeficiência (corticosterpina sistêmica, leucos e síndrome de imunodeficiência genética) e com doença indicativa do AIDS diagnosticada por método definitivo 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	
	48 Diagnóstico de AIDS Explicitado na Declaração de Óbito, sem Nenhum Outro Dado 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	49 Óbito por Causa Não Externa de Paciente em Acompanhamento e com ARC 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado
Trat.	50 UF	51 Município Onde se Realiza o Tratamento
Evolução	52 Unidade de Saúde Onde se Realiza o Tratamento	
	53 Situação Atual 1 - Vivo 2 - Morto 9 - Ignorado	54 Data do Óbito
Investigador	56 No Caso de Óbito Informar a Causa da Morte (Exatamente como a Declaração de Óbito) a) _____ b) _____ c) _____ d) _____	58 Cód. da Unid. de Saúde
	57 Município/Unidade de Saúde	59 Nome
Instruções para Preenchimento da Ficha	60 Função	61 Assinatura
	<p>Caseias não deverão ficar em branco. Na ausência de informação usar categoria ignorada. As instruções sobre a codificação de cada item deverão ser rigorosamente seguidas.</p> <p>6- Data de Diagnóstico: Registrar o dia, mês e ano do diagnóstico de aids (data em que o caso foi confirmado segundo os critérios preconizados). Preenchimento obrigatório.</p> <p>8- Data de Nascimento: Deverá ser anotada em termos numéricos, os valores referentes ao dia, mês e ano.</p> <p>9- Idade: Anotar a idade do paciente somente se a data de nascimento for desconhecida. Se o paciente não souber informar a sua idade, anotar, obrigatoriamente, a idade aparente.</p> <p>12- Escolaridade: Preencher com o código correspondente ao número de anos concluídos com aprovação.</p> <p>28-30- Notar que se trata de categoria de exposição e não prática sexual. Quando o contato sexual não for considerado categoria de exposição marcar "não se aplica". O caso classificado na categoria de exposição heterossexual, obrigatoriamente, deverá ter parceria classificada no item 30.</p> <p>42-49- Notificar somente casos que preencham os critérios de definição do caso de aids em pacientes com 13 anos ou mais:</p> <p>Com evidência laboratorial(*) de infecção pelo HIV: a) 10 pontos no critério Rio de Janeiro/Caracas (campo 42), ou b) Presença de qualquer doença indicativa de imunodeficiência listada no campo 43 (critério CDC) modificado, ou c) Contagem de linfócitos CD4 abaixo de 350 (campo 45), ou d) Óbito por causa não externa (causas externas: acidente, homicídio, suicídio) de paciente em acompanhamento e que esteja apresentando sinais e sintomas do Complexo Relacionado à Aids (ARC)-(campo49).</p> <p>sem evidência laboratorial(*) de infecção pelo HIV: a) Presença de doença definidora (consultar a publicação: Aids em pacientes com 13 anos ou mais: critério de definição de caso) confirmada por método definitivo (campo 47), ou b) Óbito de causa não externa (causas externas: acidente, homicídio, suicídio) em cujo atestado conste aids em algum dos campos e cuja investigação epidemiológica não foi conclusiva (campo 48).</p> <p>(*) evidência laboratorial do HIV em pacientes que apresentem situações clínicas laboratoriais compatíveis com imunodeficiência (campo 44): (Reatividade em no mínimo 2 testes de triagem com metodologia e/ou princípios antigênicos diferentes, que podem ser realizados na mesma amostra)</p> <p>Os testes de triagem mais comuns são: 1) ELISA (MEIA) quimioluminescência e MEIA, 2) Teste simples e 3) Teste rápido. b) Positividade em um dos testes confirmatórios, como por exemplo Western Blot ou Imunofluorescência; c) Positividade em teste de amplificação de ácidos nucleicos, como por exemplo a PCR (Reação da Polimerase em Cadeia).</p>	

CENEPI 03.2 06/11/00

ANEXO 3

IDENTIFICAÇÃO						
Nome				Início Trat / /		
HC	Sinan	Semana /		Óbito / /		
CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS E DE HISTÓRIA DE VIDA						
Idade (data de nascimento) / /						
Sexo		1=masculino 2=feminino				
Escolaridade		0=não estudou anos de escola =		9 =ignorado		
Município de residência				Estado		
Morador de rua		1=sim 2=não 9=ignorado				
Morador de casa de apoio		1=sim 2=não 9=ignorado				
História de aprisionamento		1=sim 2=não 9=ignorado				
História de etilismo		1=sim 2=não 9=ignorado				
História de uso de drogas ilícitas		1=sim 2=não 9=ignorado				
Preferência sexual		1=homossexual 2=bissexual 3=heterossexual 9=ignorado				
Exposição ao HIV		1=sexo 2=drogas 3=sexo+droga 4=transusão 5=desconhecida 9=ign				
Hemofilia		1-sim 2-não				
INFORMAÇÕES RELACIONADAS AO DIAGNÓSTICO DE HIV/AIDS						
Diagnóstico de HIV		mês/ano / / = _____ meses		X=ignorado		
Diagnóstico de AIDS		mês/ ano / / = _____ meses		X=ignorado		
Diagnóstico de HIVcomm relação ao diagnóstico de TB						
1=HIV prévio 2=HIV simultâneo(30 dias entre ambos) 3=HIVposterior 9=ignorado						
Diagnóstico de AIDS com relação ao diagnóstico de TB 1=prévio 2=simultâneo 3=posterior 9=ign						
INFORMAÇÕES RELACIONADAS AO DIAGNÓSTICO DE TB						
Era comunicante de paciente com diagnóstico de TB?		1=sim 2=não 9=ignorado				
Fez uso de INH profilático prévio?		1=sim 2=não 9=ignorado				
Tratou TB anteriormente?		1=não 2=abandonou 3=curou 4=outro diagnóstico 5= Falência 9=ign				
Diagnóstico de TB investigado durante internação ?		1=sim 2=não				
Motivo de internação		1=susp de TB 2=outro HD 8=não se aplica				
APRESENTAÇÃO						
Forma de acometimento da Tb atual		1=pulmonar 2=extrapulmonar 3=pulm+extrapulm				
Se há forma extrapulmonar, qual localização? 1=pleural 2=ganglionar 3=genito-urinária 4=osteo-articular 5=ocular 6=meníngea 7=hepática 8=intestinal 9=disseminada(sg/mo/3sítios) 10=outra:						
Data	Material	BAAR	Cultura	Teste	Resist?	Anátomo-patológico

ANEXO 3(verso)

OUTROS EXAMES DE CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICO	
Cito-bioquímico 1=sugere TB 7=não se aplica 8=não investigado	
Descrição:	
RX de Tórax 1=suspeito: 2=normal 3=outro diagn 4=susp TB + outro diagn 9=s/ informação	
Imagem (ultra-som , CT) : 1=sugere TB, 7=não se aplica 8=não investigado	
Descrição:	
Teste tuberculínico / / _____mm3 X = não realizado	
Avaliação clínica 1=TB confirmada 2= TB sugestiva	
Classificação da AIDS no momento do diag de TB_____ X=CD4 não realizado / / CD4: mm3	
TRATAMENTO Data de início: / /	
Seguimento 1=seguiu 2=aband primário 3=óbito na internação 4=óbito pós-internação 5=diag pós-óbito 6-transf	
Fase de ataque – Drogas(TB) Esquema proposto inicialmente: 1=R-I-Z 2=R-I-Z-M 3=M-Eti-S-Z 4=I-M-Z-S 5=outro: 8=não se aplica	
Esquema de ARV início da fase de ataque ? 0=nenhuma 1=1ITRN 2=2ITRN 3=2ITRN+IP 4=2ITRN+1 ITRNN 5=2ITRN+1ITRNN+IIP 6=outro 8=não se aplica	
Fase de manutenção – Drogas (TB):	
Esquema de ARV durante fase de manutenção 1=mantido 2=alterado 8=não se aplica	
Se alterado, Qual esquema ? 0=nenhuma 1=1ITRN 2=2ITRN 3=2ITRN+IP 6=outro 8=não se aplica	
Intercorrências 1=sim 2=não 8=não se aplica	
Intolerância à drogas (TB) com sua suspensão 1= sim 2=não 8=não se aplica	
Se sim, / / Medicação relacionada à intolerância: 1=Rfp 2=Inh 3=Pza 4=Etb 5=Eti 6=Strep 7=não identificada 8=n se aplica	
Tipo(s) de Intolerância 1=hepática 2=gastro-int 3=Dermato 4=neuro 5=hemato :	
Irregularidade de uso de tuberculostáticos 1=sim 2=não 8=não se aplica 9=sem informação	
Irregularidade de uso de ARV 1=sim 2=não 8=não se aplica 9=sem informação	
Resultado de tratamento Data de encerramento / /	
Tipo- encerramento 1=cura 2=abandono 3=óbito 4=transf 5= mudança de diagnóstico 6=falência 8-não se aplica	
Se houve Falência: 1=cura 2=abandono 3=óbito 4=transferência 5= outro-tipo: 8-não se aplica(paciente com enceramento # de 6)	

ANEXO 4

LISTA DE MINICÍPIOS DA DIR-XII

- AGUAS DE LINDÓIA
- AMERICANA
- AMPARO
- ARTUR NOGUEIRA
- ATIBAIA
- BOM JESUS DOS PERDÕES
- BRAGANÇA PAULISTA
- CABREÚVA
- CAMPO LIMPO PAULISTA
- CAMPINAS
- COSMÓPOLIS
- HOLAMBRA
- HORTOLÂNDIA
- INDAIATUBA
- ITUPEVA
- ITATIBA
- JAGUARIÚNA
- JARINU
- JOANÓPOLIS
- JUNDIAI
- LINDÓIA
- LOUVEIRA
- MONTE ALEGRE DO SUL
- MONTE MOR
- MORUMGABA
- NAZARÉ PAULISTA
- NOVA ODESSAS
- PAULÍNIA
- PEDRA BELA
- PEDREIRA
- PINHALZINHO
- PIRACAIA
- SANTO ANTONIO DE POSSE
- SANTA BARBARA DO OESTE
- SERRA NEGRA
- SOCORRO
- SUMARÉ
- TUIUTI
- VALINHOS
- VARGEM
- VARZEA PAULISTA
- VINHEDO

ANEXO 5

Revisão 1993 do Sistema de Classificação do CDC para infecção pelo HIV e Definição Ampliada da Vigilância da AIDS para Adultos e Adolescentes(CDC, 1992).			
Categoria da célula CD4	CATEGORIA CLÍNICA		
	A	B	C
1) $\geq 500/\text{mm}^3$	A1	B1	C1
2) 200-499/ mm^3	A2	B2	C2
3) $< 200/\text{mm}^3$	A3	B3	C3
<p>Categoria Clínica A:</p> <ul style="list-style-type: none"> - infecção assintomática pelo HIV - linfadenopatia persistente generalizada - doença aguda (primária) pelo HIV 			
<p>Categoria Clínica B</p> <ul style="list-style-type: none"> - sintomática, ausência de sintomas de categoria A ou C - alguns exemplos: angiomatose bacilar, candidíase vulvovaginal persistente, com pouca resposta ao tratamento, candidíase orofaríngea, displasia cervical severa ou carcinoma in situ, síndrome constitucional como febre ou diarreia por mais de 1 mês. Estas doenças devem ser atribuídas ao HIV ou ter evolução clínica ou tratamento complicados pelo HIV. 			
<p>Categoria Clínica C</p> <ul style="list-style-type: none"> - Candidíase esofageana, traqueal ou brônquica - Coccidiomicose extrapulmonar - Criptococose extrapulmonar - Câncer cervical invasivo - Criptosporidíase intestinal crônica (por mais de 1 mês) - Retinite por CMV ou citomegalovirose em outros órgãos, com exceção de fígado, baço e linfonodos - Encefalopatia pelo HIV - Herpes simplex com úlcera mucocutânea por mais de 1 mês, bronquite, pneumonia - Histoplasmose: disseminada, extra-pulmonar - Isosporíase crônica, por mais de 1 mês - Sarcoma de Kaposi - Linfoma de Burkitt, imunoblástico, sítio primário no cérebro - Mycobacterium avium ou Mycobacterium kansasii extrapulmonar - Mycobacterium tuberculosis pulmonar ou extrapulmonar - Pneumonia por Pneumocystis carinii - Pneumonia recorrente (mais de 2 episódios/ano) - Leucoencefalopatia progressiva multifocal - Bacteremia recorrente por Salmonella - Toxoplasmose cerebral - Síndrome constitucional pelo HIV 			