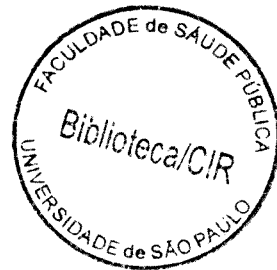


LEDA FÁTIMA JAMAL



**A "SEPSIS TUBERCULOSA GRAVISSIMA" E A
TUBERCULOSE NO INDIVÍDUO INFECTADO PELO HIV:
UM ESTUDO COMPARATIVO.**

Tese apresentada à Faculdade de Saúde Pública
da Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Doutor em Saúde Pública.

Área de Concentração: Epidemiologia

**Orientador:
Prof. Gilberto Ribeiro Arantes**

São Paulo - 1998

Ao meu pai e à minha mãe, a quem devo tudo nesta vida.

Ao meu irmão Magid e à minha irmã Eleny, os melhores irmãos.

Às minhas avós (*in memoriam*), por todo amor e ajuda que recebi e continuo recebendo.

Às minhas sobrinhas e ao meu tio Vino.

Agradecimentos

Ao Prof. Gilberto Ribeiro Arantes, meu orientador, pelo apoio, confiança e ajuda preciosa.

Aos meus colegas da Epidemiologia do CRT-DST/Aids, pela compreensão e companheirismo durante toda a elaboração deste trabalho.

À Dra. Emily Anna Catapano Ruiz, pela grande colaboração no levantamento de teses na Faculdade de Medicina de Paris.

À Dra. Ione Aquemi Guibu, por sua amizade e incentivo.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico do CRT-DST/Aids, pela paciência e ajuda na parte operacional.

Ao Dr. Paulo Roberto Teixeira, Dr. Artur Kalichman, Dra. Naila Janilde Seabra Santos e Dra. Maria Clara Gianna, pela calorosa acolhida no CRT-DST/Aids e pela amizade.

À Profa. Dra. Maria do Rosário de Oliveira Latorre, pela colaboração técnica e orientações.

Ao Dr. Carlos Augusto Pasqualucci, por ter me permitido o acesso aos registros do Serviço de Verificação de Óbitos do Município de São Paulo.

A Moisés Palaci e técnicos do Setor de Micobactérias do Instituto Adolfo Lutz, que me franquearam o acesso aos livros de registros e banco de dados do setor.

A todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para que fosse possível a realização deste trabalho.

Ao Cláudio, pela sua amizade, conselhos valiosos e incentivo. Por ter me mostrado o caminho da pesquisa.

RESUMO

A tuberculose (TB) no paciente infectado pelo HIV assume, por vezes, caracteres diferentes dos habitualmente encontrados na TB clássica, com comportamento septicêmico e evolução rápida para óbito. Essas características, junto com padrão radiológico atípico e histologia indicativa de uma não-reação do organismo, lembram a "Sepsis Tuberculosa Gravíssima" (STG), uma forma de TB com alterações hematológicas importantes. Descrita pela primeira vez no começo do século e com menos de uma centena de casos publicados até hoje, sua patogenia permanece obscura.

Este trabalho se propôs a averiguar a existência de analogias entre a forma leucopênica da STG e a tuberculose no HIV positivo. Para tanto, foram pesquisados casos na literatura nacional e internacional, feito levantamento dos laudos de necrópsia do Serviço de Verificação de Óbitos da Cidade de São Paulo e levantamento retrospectivo dos casos de tuberculose entre pacientes HIV positivos de um serviço público de referência para Aids. Os critérios de inclusão foram: teste anti-HIV positivo e tuberculose confirmada por identificação do *M. tuberculosis*. Foram descritos dados epidemiológicos, clínicos, radiológicos, laboratoriais e evolutivos de 436 pacientes atendidos no período de 1986 a 1994. Foi feito teste de associação pelo χ^2 ou teste de diferença de médias entre ocorrência de óbito precoce (anteriormente ao diagnóstico de TB ou até 60 dias após o diagnóstico) e determinadas variáveis. Encontramos associação entre óbito precoce e: fase clínica de Aids; diagnóstico de TB posterior ao de Aids; transmissão do HIV por via sexual; forma disseminada da TB; esplenomegalia, hepatoesplenomegalia, adenomegalias superficiais e diarreia; presença de candidíase oral, septicemia e neurocriptococose por ocasião do diagnóstico de TB; citopenias dissociadas ou atingindo as três séries (pancitopenia); bacilemia e não-instituição de tratamento específico para TB. Na análise de regressão logística, foram fatores de risco independentes para óbito precoce a forma disseminada da tuberculose, anemia, plaquetopenia, fase clínica da infecção pelo HIV

(suspeito) e via de transmissão do HIV. Numa segunda fase, foram constituídos dois grupos: grupo 1 de pacientes leucopênicos e grupo 2 não-leucopênicos. Foi feito teste de associação pelo χ^2 ou teste de diferença de médias entre determinadas variáveis e a presença de leucopenia. Encontramos associação entre leucopenia e ocorrência de óbito nos dois meses posteriores ao diagnóstico de TB e também nos dois meses posteriores ao início de tratamento. Na análise de sobrevida realizada, verificou-se probabilidades menores de sobrevida entre leucopênicos, com diferenças significantes ($p=0,0329$). Os pacientes do grupo 1 foram comparados com 13 casos de STG compilados da literatura internacional para averiguação de similaridades entre eles. Não encontramos diferença estatisticamente significativa no que se refere a óbito até dois meses posteriores ao diagnóstico, indicação de uma evolução rápida e fatal da TB em pacientes leucopênicos. Nós concluímos ser possível incluir alguns casos de tuberculose no indivíduo infectado pelo HIV no quadro de "Sepsis tuberculosa gravissima".

SUMMARY

Tuberculosis (TB) in HIV infected patients sometimes has unusual characteristics that differ from those usually observed in classic TB, with septicemic behavior and evolution to death. These characteristics, along with an atypical radiologic pattern and histological findings that indicate a lack of reaction of the organism, are similar to those observed in the "Sepsis tuberculosa gravissima" (STG), a fatal form of TB with severe hematological abnormalities. Described for the first time in the beginning of the century, with less than a hundred published cases, its pathogenesis remains not clear.

The objective of this study was to investigate the existence of analogies between the leukopenic form of STG and tuberculosis in HIV infected patients. Thus, we researched international and national literature, necropsy reports at a "Coroner Service" of São Paulo City, and carried out a retrospective survey of tuberculosis cases in HIV infected patients at a public referral service for AIDS. The criteria for inclusion were: positive HIV test and confirmed TB by *M. tuberculosis* identification. We described epidemiological, clinical, radiologic, laboratorial and evolutive data for 436 patients, seen between 1986 and 1994. We applied a χ^2 association test or a non-parametric test for difference of means between early death (defined as occurring before TB diagnosis or until 60 days after it) and some variables. We found association between early death and: clinical stage of Aids; TB diagnosis after AIDS diagnosis; sexual transmission of HIV; disseminated TB; splenomegaly; hepatosplenomegaly; superficial adenopathy and diarrhea; oral candidiasis, septicaemia and neurocryptococcosis at the time of TB diagnosis; dissociated or associated cytopenias (pancytopenia); mycobacteraemia and non-institution of specific treatment for TB. The risk factors for early death, showed to be independent by means of logistic regression, were: disseminated TB, anemia, thrombocytopenia, clinical stage of Aids and ways of HIV transmission. In a second phase, two groups were formed: group 1 with leukopenia and group 2 non-leukopenic. We did χ^2 association test or a non-parametric test for

difference of means between some variables and leukopenia. We found association between leukopenia and death in the two months after TB diagnosis and also in the two months after the beginning of treatment. The survival analysis showed that leukopenic patients had a smaller surviving than those not leukopenic ($p=0,0329$). Group 1 patients were compared to 13 cases of STG compiled from international literature, for investigating similarities among them. We did not find significant statistical difference in relation to death up to 2 months after TB diagnosis, sign of a rapid and fatal course of TB in leukopenic patients. We conclude that it's possible to include some cases of TB in a HIV infected patient into "Sepsis tuberculosa gravissima".

INDICE

Resumo	
Summary	
1. Introdução	1
1.1. A Septicemia Tuberculosa Gravissima	4
1.2. A Tuberculose no Paciente Infectado pelo HIV	26
2. Objetivos	45
3. Material e Métodos	47
critérios de inclusão	48
casuística	48
instrumento de coleta	49
variáveis	49
análise estatística	57
4. Resultados	59
4.1. referentes ao objetivo específico 1	62
4.2. referentes ao objetivo específico 2	86
4.3. referentes ao objetivo específico 3	108
4.4. referentes ao objetivo específico 4	123
5. Discussão dos Resultados	128
6. Considerações Finais	143
7. Conclusões	147
Referências Bibliográficas	151
Anexo: Formulário de coleta de dados	162

1. INTRODUÇÃO

Uma das doenças mais antigas e conhecidas do homem é, sem dúvida, a tuberculose (TB). De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde, sua incidência estimada em 1995 foi de 7,32 milhões de casos de todas as formas de TB e 3,32 milhões de casos bacilíferos (RAVIGLIONE et al. 1997), com um número estimado de morte de 3 milhões por ano (OMS, 1996).

Até há alguns anos, esses números vinham progressivamente diminuindo, mesmo nos países em desenvolvimento (CHRÉTIEN, 1988). Constatou-se, porém, em 1985, nos EUA, uma interrupção nesse decréscimo e, a seguir, um aumento do número de casos de tuberculose, tendo sido evidenciado que isso foi devido, ao menos parcialmente, à epidemia de AIDS (Síndrome de Imunodeficiência Adquirida -SIDA).

São bem conhecidas a epidemiologia, a clínica, o tratamento e a evolução da tuberculose. No entanto, várias dessas noções, já bem estabelecidas, tiveram que ser reavaliadas após o advento da AIDS, na medida em que essa doença, levando a uma diminuição das defesas do organismo, acarreta um comportamento diferente, ou atípico, da tuberculose nesse organismo. Esse comportamento atípico, caracterizado por uma anergia do organismo, vai se verificar clínica, radiológica, imunológica e histologicamente, além de modificar de maneira importante sua evolução e prognóstico.

A partir de um artigo publicado por CHRISTOL, em 1972, a respeito de tuberculosas malignas com manifestações hematológicas, fizemos um levantamento da literatura sobre esse tema. Surpreendentemente, verificamos pontos bastante semelhantes entre a assim definida tuberculose atípica do

indivíduo com AIDS e uma forma de tuberculose pouco conhecida, ou mesmo desconhecida, da grande maioria dos tisiologistas (mais conhecida, aliás, pelos hematologistas): a “Sepsis tuberculosa gravissima”, septicemia tuberculosa gravissima (STG), ou tuberculose arreativa, com menos de uma centena de casos descritos no mundo e cuja característica principal é seu caráter anérgico associado a alterações hematológicas importantes. Apesar do primeiro caso ter sido descrito em 1914, sua patogenia permanece até hoje obscura.

Devido ao recrudescimento da tuberculose em todo o mundo e considerando-se o grave problema de Saúde Pública constituído pela sua associação com a síndrome de imunodeficiência humana, decidimos analisar, sob vários aspectos, essas duas formas de tuberculose que apareceram em épocas diferentes.

Assim, o propósito principal desse trabalho é investigar as analogias existentes entre a septicemia tuberculosa gravissima e as formas atípicas de tuberculose constatadas há alguns anos, desde o advento da AIDS no mundo. Para selecionarmos os casos de TB em HIV positivo que poderiam ser comparados à STG tivemos que levantar, de uma maneira geral, os dados de pacientes HIV positivos com tuberculose. Apresentaremos, então, uma descrição dos dados encontrados nesses pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada. Além disso, nos propusemos também a investigar possíveis fatores ligados à precocidade do óbito, no total dessa população.

Visando, portanto, alcançar o objetivo principal desse trabalho, faremos:

1. apresentação de dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais, radiológicos e histológicos da STG que encontramos fazendo uma revisão da literatura;
2. uma apresentação semelhante para a tuberculose no paciente com AIDS, com ênfase nos artigos publicados na literatura anteriormente à introdução da terapia anti-retroviral;
3. casuística de tuberculose confirmada em indivíduos HIV positivos atendidos em um serviço de referência de AIDS, com descrição e análise de dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e evolutivos encontrados nessa população.
4. Comparação desses dados com aqueles descritos na STG.

1.1. A SEPTICEMIA TUBERCULOSA GRAVISSIMA

Foi em 1914 que Reiche descreveu, pela primeira vez, um tipo de tuberculose aguda, de comportamento septicêmico, de evolução rápida e fatal e com características diferentes das encontradas na tuberculose clássica (cit. por CHRISTOL, 1972; OBERMAN, 1962; LEMENAGER, 1965). O caso apresentado era de uma paciente de 18 anos de idade, com febre, bradicardia, constipação, leucopenia severa e púrpura, com o óbito sobrevivendo no 32º dia da doença. À autópsia constatou-se uma alteração mieloblástica e o exame histológico do fígado, baço e miocárdio mostrou nódulos sem a estrutura típica de tubérculos, consistindo inteiramente de tecido necrótico contendo um grande número de bacilos (apud LEIBOWITZ, 1938; apud PALLUD, 1969). Reiche intitulou seu trabalho de "Sepsis tuberculosa acutissima ou typho-bacillose de Landouzy", em um erro de interpretação da doença descrita por Landouzy e no qual alguns autores, como LEFEBVRE (1956), ainda insistiram (PALLUD, 1969). A tifo-bacillose de Landouzy, que acomete preferencialmente crianças e adultos jovens, foi descrita pela primeira vez em 1883 como sendo constituída por um quadro clínico com evolução em dois tempos: primeiro um estado tóxico-infeccioso semelhante à febre tifóide e que, para Landouzy, era produzido por uma bacilemia tuberculosa, sem localização; posteriormente, em um segundo tempo, os bacilos se fixavam em algum órgão e determinavam o aparecimento da tuberculose localizada. A evolução era geralmente benigna, sendo excepcional o óbito (BRANDY, 1934). Não há, portanto, nenhuma semelhança entre a forma clássica dessa afecção e a septicemia tuberculosa gravíssima (PALLUD, 1969; POTVLIERGE, 1953).

Após essa primeira descrição da STG, vários outros autores interessaram-se por esse tipo de tuberculose, e muitos nomes lhe foram atribuídos: septicemia tuberculosa fulminante, septicemia tuberculosa gravíssima ("Sepsis tuberculosa gravissima"), septicemia tuberculosa maligna, tuberculose anérgica aguda ou não-reacional, tuberculose miliar necrótica arreativa, tuberculose arreativa generalizada, tuberculose de Reiche, tuberculose de Siegmund, tuberculose maligna com manifestações hematológicas. Siegmund, em 1929, introduziu o termo "tuberculose generalizada não-reativa" (apud ARENDS, 1950). Para ficarmos em consonância com a maioria dos autores revistos, resolvemos utilizar o termo "septicemia tuberculosa gravissima" (STG) no presente trabalho.

Essa forma de tuberculose, bastante particular devido a seus sinais clínicos e sua evolução, distinguia-se da tuberculose clássica por uma anergia do organismo e por alterações hematológicas importantes, não verificadas ordinariamente.

CHRISTOL, em 1972, fez um extenso levantamento da literatura referente ao que ele chamou de "tuberculose maligna com manifestações hematológicas". Segundo ele, tratava-se de uma síndrome rara e mesmo excepcional, complexa, com cerca de 120 casos publicados e cuja patogenia, bastante interessante, ainda não tinha sido completamente esclarecida.

Para BOUSSER & GUIBÉ (1961), o diagnóstico dessa forma de tuberculose é difícil e o prognóstico fatal, e é preciso diferenciar esses casos (onde as manifestações hematológicas podem ocupar um lugar importante e se constituir de uma hemopatia gravíssima, geralmente mortal) das formas associadas, ou seja, da tuberculose complicando uma hemopatia, ou o inverso.

Ressaltam, no entanto, que vários autores não consideram formalmente a STG como uma entidade mórbida autônoma, mas sim como uma patologia "complicando uma hemopatia pré-existente".

Uma característica fundamental para seu diagnóstico, a anergia, é evidenciada somente através de exame histopatológico. No que diz respeito à sua segunda característica, as alterações hematológicas, é bastante grande a diversidade de alterações descritas.

Alterações hematológicas, ainda que raramente, podem ser encontradas na tuberculose disseminada. MEDD & HAYHOE (1955) as classificam em três grupos:

- reações leucemóides
- mielo-esclerose com anemia leucoeritroblástica
- pancitopenia periférica com medula hipoplástica ou com celularidade normal, sem mielo-fibrose.

CHRISTOL (1972), esquematizando as alterações encontradas na STG, reteve duas síndromes hematológicas essenciais:

- as manifestações leucemóides e
- as pancitopenias agudas.

Para alguns autores, a alteração mais frequentemente encontrada na STG seria a leucopenia, acompanhada ou não de anemia ou plaquetopenia. Segundo POTVLIEGE (1953), a associação de uma anemia com leucopenia seria o distúrbio hematológico mais frequente. Para a maioria dos casos descritos até 1947, a leucopenia era uma característica frequente (PAGEL & WOOLF, 1949).

Dentre as definições dadas para a STG que encontramos na literatura pesquisada, a de BALL, JOULES & PAGEL (1951) nos parece refletir a de muitos autores, e também a nossa. Segundo eles, a septicemia tuberculosa aguda se apresenta como um quadro clínico obscuro, com febre, leucopenia severa e uma piora clínica rápida. Caracteriza-se, histologicamente, por focos necróticos disseminados, sem as características habituais dos tubérculos além do encontro de bacilos álcool-ácido resistentes.

Dentro do objetivo de nosso trabalho, e acreditando na hipótese da existência de patogenias distintas para as diferentes formas de alteração hematológica, nós nos interessaremos aqui somente pela forma leucopênica da STG, associada ou não a uma anemia e/ou plaquetopenia.

Os diversos autores que se interessaram por esse tema, no entanto, descrevem os dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais da STG sem separá-los por diferentes formas de alteração hematológica.

Assim, a caracterização que daremos a seguir refere-se ao conjunto dessas diferentes formas, com exceção de 13 casos clínicos descritos de STG com leucopenia que compilamos da literatura, nos quais foi possível uma caracterização à parte, conforme mostraremos mais adiante.

1. Epidemiologia

Casos descritos:

Trata-se, como já dissemos, de uma afecção rara. Mesmo analisando os

casos de STG com qualquer tipo de alteração hematológica, os casos descritos vão um pouco além de uma centena, em todo o mundo. Em 1949, PAGEL & WOOLF computam somente 11 casos de septicemia tuberculosa fulminante, a maioria com leucopenia. POTVLIEGE (1953), citando outros dois autores, dá provas da raridade da doença até então: em Zurique, no período de 1924 a 1934, foi autopsiado 1 caso de STG para 232 casos de tuberculose miliar, e em Hamburgo, para 17.923 autópsias, foram observados um caso verdadeiro e um duvidoso. Segundo PAGEL et al. (1964), haviam sido registrados 30 casos até 1951 e desses, se fossem computados somente os casos realmente provados, somente 11 poderiam ser realmente considerados como tal. CHRISTOL (1972) computa mais de 120 casos descritos na literatura até então (referindo-se, no entanto, aos casos de STG com qualquer uma das formas de alteração hematológica).

Como, neste trabalho, estamos nos interessando somente pela forma leucopênica da STG, computamos, da literatura consultada, somente aqueles casos que preenchem o critério diagnóstico de STG ao exame histológico e que apresentavam leucopenia (dissociada ou associada à anemia e/ou plaquetopenia). Os casos descritos foram:

- HARBITZ (1931), Noruega: 1 caso (observação pessoal)
- LEIBOWITZ (1938), New York, E.U.A.: 1 caso (observação pessoal)
- POTVLIEGE (1948), Bélgica: 1 caso (observação pessoal)
- PAGEL & WOOLF (1949), Central Middlesex County Hospital, Londres: 1 caso (observação pessoal)

- ARENDS (1950), Holanda: 2 casos (observação pessoal)
- O'Brien (1954) apud OSWALD (1963): faz referência a 27 casos da literatura, até 1950 (22 com agranulocitose e 5 com pancitopenia)
- MEDD & HAYHOE (1955), Chipre: 1 caso (observação pessoal)
- LEFEBVRE (1956), Montréal, Canadá: 1 caso (observação pessoal)
- BRAUSIL (1958), Universidade do Zagreb, Yugoslávia: 5 casos (observação pessoal, de exames histopatológicos realizados)
- OBERMAN (1962): 2 casos (observação pessoal; publicou anteriormente, em 1957, mais 3 casos, que estão entre os cinco analisados por Brausil)
- OSWALD (1963), St. Bartholomew's Hospital, Londres: 2 casos (levantamento de 262 autópsias realizadas no período de 1930 a 1961).
- RODIN & HNATKO (1963), Edmonton, Canadá : 1 caso (observação pessoal)
- LEMENAGER (1965), Caen, França: 1 caso.
- MIGUÈRES (1969), Toulouse, França: 1 caso.

Se excluirmos de nosso cômputo os 6 casos anteriores ao levantamento de O'Brien (1954), na suposição de que estejam aí incluídos, teremos um total de 41 casos, até 1969. Após essa data, foi descrito um caso de tuberculose de Reiche, por ZEGAYA (1988), na Tunísia, com leucopenia importante. Não havia, porém, descrição de anátomo-patológico que pudesse realmente confirmar o diagnóstico, o mesmo tendo sido feito somente através do hemograma e da evolução rápida e fatal; além disso, não foi realizada a sorologia anti-HIV, o diagnóstico de Aids tendo sido excluído somente através de dados epidemiológicos negativos. Foram publicados outros dois casos, de

pacientes HIV negativos, que também poderiam ser considerados como casos de STG pela evolução rápida e fatal e pelo exame histopatológico, porém em nenhum deles havia concomitância de leucopenia (CAMPOS, 1993; TEMPLETON, 1995).

Sexo:

Todos os autores revistos concordam que esse tipo de tuberculose não apresenta nenhuma predileção por sexo, atingindo indiferentemente homens e mulheres (BOUSSER & GUIBÉ, 1961; MANIGAND et al, 1966; POTVLIEGE, 1953).

Faixa etária:

Trata-se, na maioria dos casos, de adultos acima dos 50 anos. Verificou-se, contudo, a incidência dessa patologia também em indivíduos jovens, crianças e mesmo em recém-nascidos (BOUSSER & GUIBÉ, 1961). POTVLIEGE (1953), que conseguiu resgatar 64 casos de STG da literatura após 1918, com qualquer tipo de alteração hematológica, classifica-os por faixa etária:

- . crianças em amamentação: 3 casos;
- . 1 caso numa criança de 6 anos e meio;
- . de 18 a 25 anos: 4 casos;
- . de 25 a 35 anos: 12 casos;
- . de 35 a 45 anos: 8 casos;
- . de 45 a 55 anos: 19 casos;

. de 55 a 65 anos: 11 casos;

. acima de 65 anos: 6 casos.

Antecedentes de tuberculose:

No que se refere aos antecedentes de tuberculose, esses são consideravelmente inconstantes, embora possam ser por vezes constatados. Alguns autores qualificam como notável a ausência habitual de antecedentes tuberculosos, não mostrando a autópsia nenhum traço detectado de tuberculose antiga, parecendo ter a STG se instalado repentinamente e em seguida a uma primo-infecção ou uma reinfecção recente, porém com comportamento semelhante ao de uma primo-infecção (MANIGAND et al, 1966; POTVLIEGE, 1953). No entanto, vários desses casos seriam provavelmente excluídos da análise se fossem considerados somente aqueles com dados completos para sua caracterização (isto é, com exame microscópico e com hemograma).

No Quadro 1 resumimos os dados epidemiológicos de 13 casos de STG leucopênica que conseguimos resgatar da literatura e que foram acima referidos.

Quadro 1

Casos de STG com leucopenia, segundo autor, ano de publicação, local e dados epidemiológicos.

Autor	Ano	Local	Idade	Sexo	Antecedentes de TB
1. HARBITZ	1931	Noruega	29	Feminino	Ignorado
2. LEIBOWITZ	1938	N.Y., E.U.A.	29	Feminino	Não
3. POTVLIEGE	1948	Bélgica	74	Masculino	Não
4. PAGEL & WOOLF	1949	Londres, U.K.	56	Masculino	Ignorado
5. ARENDS	1950	Holanda	47	Masculino	Ignorado
6. ARENDS	1950	Holanda	45	Masculino	Não (em autópsia)
7. MEDD & HAYHOE	1955	Chipre	50	Masculino	Ignorado
8. LEFEBVRE	1956	Montreal, Canadá	58	Feminino	Não (em autópsia)
9. OBERMAN	1962	Yugoslavia	55	Masculino	Sim
10. OBERMAN	1962	Yugoslavia	45	Feminino	Provável
11. RODIN & HNATKO	1963	Edmonton, Canadá	63	Masculino	Ignorado
12. LEMENAGER et al.	1965	Caen, França	70	Masculino	Ignorado
13. MIGUÈRES et al.	1969	Toulouse, França	57	Masculino	Não

2. Clínica

O quadro clínico é variável e geralmente não apresenta nenhuma especificidade, sendo, porém, quase sempre indicativo da gravidade da síndrome. Apresenta-se essencialmente como um quadro infeccioso severo, com importante alteração do estado geral. O início pode ser brusco,

caracterizado por calafrios, febre e sintomas diversos, principalmente gastro-intestinais, mas pode ser também insidioso, e o quadro acima descrito é precedido de palidez, fadiga e emagrecimento (às vezes dores ósseas), com duração de algumas semanas a alguns meses.

Após a instalação da afecção, os sinais gerais predominam:

- . febre elevada, irregular, rebelde ao tratamento sintomático;
- . astenia severa e anorexia;
- . taquicardia com hipotensão arterial;
- . cefaléias, prostração;
- . emagrecimento rápido e importante.
- . palidez constante (a palidez cutâneo-mucosa, presente em todos os pacientes, representa frequentemente o único dado orientador, pois não é raro que o exame clínico seja negativo) (MANIGAND et al, 1966).

A esses sinais gerais associam-se, de forma variável, os seguintes outros:

- . dores abdominais difusas, diarréia, meteorismo;
- . hemorragias digestivas ou cutâneas (lesões purpúricas frequentes);
- . lesões buco-faríngeas: ulcerações, estomatites, amigdalites (angina);
- . superinfecções, notadamente pulmonares e cutâneas (lesões ulceradas, furúnculos).

O esgotamento da capacidade de defesa do organismo pode manifestar-se sob forma de necroses cutâneas, infecções micóticas (candidíase,

aspergilose pulmonar), ou ainda sob a forma de ulcerações extensas das mucosas digestivas ou focos de infecções (por cocos) desprovidos de reação inflamatória (POTVLIEGE, 1953). Dos 13 casos clínicos revistos por nós, um apresentou concomitantemente aspergilose e candidíase pulmonar (RODIN & HNATKO, 1963), outro uma provável mucormicose pulmonar (OBERMAN, 1962) e outro uma pneumonia por cocos, não especificada (POTVLIEGE, 1948). A concomitância de infecções fúngicas seria, no entanto, segundo RODIN & HNATKO (1963), muito mais comum do que indicam os casos registrados, pois muitos deles não foram investigados desse ponto de vista.

Dois outros sinais, apesar de inconstantes, são merecedores de atenção: as lesões cutâneas, que podem ter o aspecto de uma erupção eritemato-nodular ou purpúrica, e o acometimento dos órgãos hematopoiéticos (fígado e baço aumentados e adenopatias em locais variáveis).

Outra característica marcante é que, apesar do acometimento de vários órgãos, raramente havia sintomas meníngeos (POTVLIEGE, 1953; CHRISTOL, 1972).

A Tabela 1 mostra os sinais e sintomas encontrados, nos 13 casos clínicos compilados:

Tabela 1:

Sinais e sintomas clínicos encontrados nos 13 casos descritos de STG.

Sinais/Sintomas	Número	%
<u>Febre</u>	13	100,0
<u>Astenia</u>	6	46,2
<u>Emagrecimento</u>	4	30,8
<u>Lesões cutâneas</u>	7	53,8
. <u>Ulcerações boca/gengiva</u>	2	
. <u>Eritema/rash</u>	3	
. <u>Púrpura/equimose/sangramento</u>	2	
<u>Hepatomegalia</u>	6	46,2
<u>Esplenomegalia</u>	4	30,8
<u>Adenomegalia</u>	-	-
TOTAL	13	100,0

3. Dados laboratoriais e radiológicos

Agente etiológico:

Devido às semelhanças encontradas entre a tuberculose aviária e a tuberculose arreativa, foi sugerido por Lowenstein, em 1934, a possibilidade desse tipo de tuberculose ser causada pelo bacilo aviário. Essa hipótese, porém, não se susteve: dos casos que tiveram investigação apropriada, foram identificados somente o bacilo tuberculoso humano ou bovino (POTVLIEGE, 1953; RODIN, 1963; PAGEL et al, 1964).

Das 13 observações de casos descritas acima, foi identificado o bacilo tuberculoso humano em 5 e, além desses, em mais 3 casos constantes da observação de Brausil.

Métodos diagnósticos:

. mielograma: pode ser normal, ou demonstrar a existência de uma insuficiência medular. Pode, ainda, mostrar uma medula rica e sem elementos anormais.

. hemoculturas: persistentemente negativas, não permitindo, assim, o diagnóstico através desses meios. Só em raros casos houve isolamento do bacilo em hemocultura.

. punção-biópsia:

.. do fígado: meio diagnóstico dos mais interessantes, podendo revelar lesões tuberculosas disseminadas, mesmo em um fígado aparentemente silencioso;

.. de gânglio: a punção de um gânglio superficial poderia levar ao diagnóstico;

.. do baço: "pode trazer caseum e bacilos tuberculosos, mas a heterogeneidade das lesões torna esta eventualidade bem rara" (CHRISTOL, 1972).

Raio-X de tórax::

Fato bastante interessante é a referência à integridade habitual das radiografias pulmonares. Em raros casos ela podia mostrar uma tuberculose evolutiva ou fibrosa ou, ainda, revelar calcificações residuais ou gânglios

mediastinais. Dos 13 casos clínicos analisados, encontramos descrição de Raio-X de tórax somente em 8 (Tabela 2).

Teste tuberculínico:

A experiência dos diversos autores mostra resultados variáveis, indo desde resultados negativos (o que alguns dizem serem predominantes), até resultados francamente positivos.

Hemograma:

De uma maneira geral na STG, o hemograma apresenta anomalias variáveis. Enquanto na tuberculose clássica este mostra, quando muito, uma discreta neutropenia ou uma leucocitose transitória (que pode ser causada por uma infecção bacteriana secundária), na STG o hemograma pode mostrar importantes alterações. Conforme dissemos anteriormente, CHRISTOL (1972) esquematizou-as em dois grandes grupos hematológicos:

- .. as manifestações leucemóides (a tuberculose aguda pseudo-leucêmica)
- .. as pancitopenias agudas.

No primeiro grupo o quadro sanguíneo se estabelece progressivamente, a leucocitose é frequentemente limitada, a anemia é importante e verifica-se uma plaquetopenia abaixo de $100.000/\text{mm}^3$; a medula é rica e polimorfa.

O segundo grupo, das pancitopenias (e que é o que nos interessa), encontra-se, segundo alguns autores, tão frequentemente quanto o primeiro e

pode ou não se acompanhar de uma esplenomegalia. A leucopenia, uma das alterações mais frequentes (PAGEL & WOOLF, 1949; ARENDS, 1950) chega a níveis bastante baixos (caso descrito por MEDD & HAYHOE apresentava leucopenia de 175/mm³).

A Tabela 2 mostra alguns dados laboratoriais e radiológicos encontrados nos 13 casos analisados.

Tabela 2

Número e porcentagem dos casos de STG, segundo radiograma torácico, hemograma e teste tuberculínico.

Variável	Número	%*
1. <u>Rx de tórax</u>		
-Normal	3	37,5
-imagem em ápice	2	25,0
-infiltr. retículo-nodular	1	12,5
-consolid. esparsa	1	12,5
-imagens ganglion.	1	12,5
-ignorado	5	38,5
2. <u>Hemograma</u>		
Leucopenia isolada	2	15,4
Leucopenia/anemia	3	23,1
Pancitopenia	8	61,5
3. <u>Teste tuberculínico</u>		
-positivo	2	50,0
-negativo	2	50,0
-sem referência	9	62,2
TOTAL	13	100,0

*os percentuais das categorias foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria “ignorado” o percentual refere-se ao total de pacientes.

Anatomia patológica

O diagnóstico de certeza da afecção é dado pela anatomia patológica (POTVLIEGE,1953), sendo que na grande maioria dos casos descritos esse diagnóstico só foi feito *post-mortem*.

Segundo BOUSSER & GUIBÉ (1961), as lesões podem ser generalizadas ou limitadas ao domínio espleno-portal. Os órgãos mais constantemente atingidos são o fígado, o baço e os gânglios; menos frequentemente encontram-se lesões nos rins, supra-renais, pulmões, pleura e peritônio e, em alguns casos, acometimento da medula óssea.

Quanto ao acometimento das meninges, foram raros os casos em que isto ocorreu, essa localização podendo estar presente numa fase terminal da doença. Esse fato distingue claramente, segundo PALLUD (1969), a septicemia tuberculosa gravíssima da miliar clássica, ambas com disseminação do bacilo tuberculoso no organismo. Além disso, na tuberculose miliar os achados histopatológicos são os habitualmente encontrados na tuberculose.

Macroscopicamente, os órgãos (de volume normal) aparecem crivados de pequenas manchas ou tumefações esbranquiçadas. Ao corte, essas infiltrações (que se encontram disseminadas pelo órgão) podem ser grandes como "uma cereja" ou invisíveis a olho nu (BOUSSER & GUIBÉ, 1961).

Microscopicamente, trata-se de focos de necrose mal delimitada em relação ao parênquima são, que não se encontra rodeada por nenhuma reação celular (ou é circundada somente por uma delgada zona de reação inflamatória) e onde não se encontram nem linfócitos, nem células gigantes ou epitelióides (ou se encontra excepcionalmente); a coloração pelo Ziehl-Neelsen mostra, no entanto, numerosos bacilos na lesão (ARENDS, 1950; POTARD,

1960; DAMON; 1965; SZTROSBERG, 1969). Advém daí, então, o nome de "tuberculose arreativa", também proposto para designar essa forma especial de tuberculose. A natureza tuberculosa dessas lesões, portanto, pode ser demonstrada somente através do encontro de bacilos álcool-ácido resistentes, geralmente abundantes e facilmente discerníveis (identificados como bacilos humanos, e por vezes bovinos). PAGEL & WOOLF (1949) e PAGEL et al. (1964) utilizam o termo "necrose direta" para definir o rápido processo de necrose que se verifica nesse tipo de tuberculose e que é indicado pela predominância de fragmentos de cromatina "redonda" originária de linfócitos desintegrados e não de células epitelióides, sendo a abundância de bacilos tuberculosos também indicativo desse rápido processo de destruição celular. Esse tipo de necrose, segundo BALL, JOULES & PAGEL (1951) deveria ser "diferenciado da [necrose de] caseificação, que se segue à conversão de células teciduais em células gigantes e epitelióides".

4. Evolução

A gravidade da evolução, segundo Manigand e col.¹⁸, é uma das particularidades das pancitopenias tuberculosas.

Como o diagnóstico clínico era difícil, raros foram os casos diagnosticados em vida. A duração da doença mostrou limites bastante variáveis, em média de duas semanas a dois meses, com prognóstico invariavelmente fatal (POTVLIEGE, 1953). Segundo BOUSSER & GUIBÉ (1961), todos os casos histologicamente provados (menos dois) de STG tiveram evolução fatal, a morte sobrevivendo num prazo de semanas a meses num quadro de caquexia, hemorragias, insuficiência cardíaca ou infecção

secundária.

Se a evolução espontânea é constantemente fatal, nem sempre a instituição do tratamento permite a interrupção do curso da afecção e a síndrome hematológica prossegue, então, até à morte (CHRISTOL, 1972).

Nos 13 casos clínicos descritos acima, o óbito ocorreu em 12 deles; no caso restante, houve evolução favorável sob tratamento anti-tuberculoso (Isoniazida, PAS, estreptomicina), porém o autor (LEMENAGER, 1965) não especifica tempo de seguimento. Os 5 casos estudados anátomo-patologicamente por BRAUSIL (1958) evoluíram rapidamente para óbito. O tempo médio de evolução dos sintomas até óbito, para os 12 casos, foi de 111 dias, com extremos de 20 e 330 dias (cinco foram a óbito com 2 meses de evolução). O diagnóstico foi feito antes do óbito somente em 4 deles.

5. Patogenia

Levando em consideração todas as particularidades da STG acima descritas, dois fatores devem ser discutidos quanto à sua patogenia: o fator microbiano e o fator resistência do organismo.

.o fator microbiano:

Alguns autores levantaram a hipótese de uma virulência excepcional do bacilo responsável. No entanto, nos casos onde este foi colocado em evidência e cultivado, a cepa isolada não mostrava virulência extrema (CHRISTOL, 1972). Outra prova contra essa hipótese seriam as observações de STG em recém-nascidos: o mesmo agente provoca na mãe uma tuberculose miliar e na

criança uma septicemia gravíssima (POTVLIEGE, 1953).

.

o fator resistência do organismo:

A importante noção de tuberculose arreativa indica que o organismo não reage, não se defende contra a agressão bacilar. Para explicar tal situação, alguns autores atribuem esse estado anérgico ao fato do organismo ser indene de infecção (ou há muito não abrigar mais nenhuma lesão específica ativa) e encontrar-se, no momento da infecção, num estado de anergia devido, principalmente, à idade mais avançada (SZTROSBERG, 1969). Segundo ARENDS (1950), essa hipótese "não pode ser sustentada e certamente não é aplicável em todos os casos". Levantou-se também a hipótese de que o uso de corticosteróides poderia ser uma possível causa desse estado anérgico. Esse tipo de tuberculose, no entanto, já tinha sido descrito anteriormente à introdução de terapia corticosônica e somente poucos dos casos mais recentes (RODIN, 1963) haviam sido submetidos a tratamento com corticosteróides.

Outros acham, no entanto, que a anergia não explica as profundas alterações sangüíneas encontradas e que são uma das características mais notáveis da STG. Quanto a essa questão, a relação entre a tuberculose e os problemas hematológicos, as opiniões divergem:

a) a TB anterior à hemopatia:

se a tuberculose é considerada como a afecção que apareceu em primeiro lugar, ela deve, então, alcançar ao menos alguns componentes do sistema hematopoiético, particularmente linfonodos e medula óssea, antes do

aparecimento das alterações sangüíneas. No entanto, de acordo com as evidências, nos casos em que se demonstrou o acometimento da medula, a mesma encontrava-se conservada além dos focos de necrose. Mesmo levando em consideração todas os argumentos em favor da tuberculose provocando a alteração hematológica, se analisarmos a excepcionalidade das pancitopenias tuberculosas e a freqüência das lesões tuberculosas de medula, como colocou MANIGAND et al. (1966), teremos que admitir a intervenção de outros fatores que permaneciam desconhecidos.

b) TB posterior à hemopatia:

. corroborando a afirmação de que a hemopatia é anterior à tuberculose, temos a constatação de que na tuberculose miliar, por exemplo, não é raro descobrir tubérculos caseosos na medula e sem qualquer alteração hematológica (CHRISTOL, 1972). Além disso, consegue-se facilmente a reprodução experimental de uma TB miliar; jamais, no entanto, se conseguiu reproduzir experimentalmente uma pancitopenia provocada pelo BK. (BOUSSER & GUIBÉ, 1961). Assim, segundo também CHRISTOL (1972), “a presença de tubérculos na medula não pode, portanto, ser suficiente para produzir as diversas síndromes hematológicas”.

Em experiência realizada em coelhos em 1927, por Doan & Sabin (apud EVANS et al., 1952, SZTROSBERG, 1969), após injeção intravenosa de bacilos de Koch foram verificadas modificações hematológicas como anemia, leucopenia e plaquetopenia; decorridos 8 dias, constatou-se a presença de monócitos jovens no sangue circulante. Do 12^o ao 20^o dia houve aparecimento na medula de células epitelióides, células gigantes e hiperplasia. Após o 3^o

mês, no entanto, observou-se retorno ao normal, apesar da evolução progressiva da TB.

Outra experiência, realizada por Takeuchi em 1936 (apud ARENDS, 1950) fala a favor de hemopatia anterior à TB. Após provocar leucopenia em animais através de administração de benzol, foi feito inóculo com bacilos tuberculosos: os animais morreram rapidamente, mostrando uma resistência muito pequena. Jamais se conseguiu, no entanto, reproduzir experimentalmente uma pancitopenia provocada pelo BK, o que fala contra a argumentação de que o próprio bacilo provocaria esse tipo de tuberculose e de que esta seria anterior, então, à hemopatia (BILSKY-PASQUIER, 1958; BOUSSER & GUIBÉ, 1961)

Outro argumento é a freqüente falta de ação do tratamento antituberculoso. E se é verdade, por um lado, que "ele geralmente é instituído tardiamente, há casos, no entanto, onde a tuberculose curou, deixando uma hemopatia evolutiva e inexorável"(CHRISTOL, 1972).

Ainda dentro da hipótese da hemopatia ser primitiva, com instalação secundária da tuberculose, CHRISTOL coloca como capital a "noção de terreno" e questiona se a queda das barreiras imunológicas não seria responsável não somente pelas complicações infecciosas, mas pela própria hemopatia.

A noção de uma septicemia tuberculosa gravíssima como complicação de uma hemopatia prévia está em consonância, segundo MIGUÈRES e col. (1969), com a opinião de diversos outros autores para os quais a STG não seria uma entidade mórbida autônoma "mas sim a expressão, sobre um terreno imunodeficitário preparado por uma hemopatia, da doença tuberculosa". A

associação com outras doenças como a aspergilose pulmonar ou infecções estafilocócicas, indicativas de um déficit imunitário, bem como a anergia tuberculínica freqüente, reforçam essa explicação para sua patogenia.

Para SZTROSBERG (1969), no entanto, "a questão mais importante é saber por que há uma queda das reações imunitárias do hospedeiro".

Portanto, desde os primeiros casos descritos e de acordo com um dos últimos levantamentos bibliográficos (CHRISTOL, 1972), a patogenia dessa forma de tuberculosa permanecia obscura, polêmica e complexa.

1.2. A TUBERCULOSE NO INDIVÍDUO INFECTADO PELO HIV

A Síndrome de Imunodeficiência Humana foi reconhecida como uma nova entidade clínica em 1981, nos Estados Unidos. Seu agente etiológico, um retrovírus posteriormente denominado HIV-1 (Vírus da Imunodeficiência Humana), foi identificado em 1983 por pesquisadores franceses. Um segundo tipo, o HIV-2, foi identificado logo a seguir, predominando em países da África Ocidental. Procurando traçar as origens do HIV que, segundo alguns autores remonta a 30 a 50 anos atrás (BARRE-SINOUSSE, 1996), ou no máximo 100 anos (SMITH & WALKER, 1992), detectou-se anticorpos em amostras de sangue estocado do Zaire, de 1959 e em amostra tecidual de um marinheiro de Manchester, que morreu em 1959 com sintomas semelhantes ao da Aids (SCHULZ, 1992) (a autenticidade desse caso, no entanto, tendo sido contestada por alguns cientistas convencidos de que tal achado era resultado de contaminação laboratorial). Além desses dois casos, foi feito um sequenciamento genético em amostras clínicas obtidas de 1971 a 1976, de membros de uma família norueguesa contaminada anteriormente a 1971, tendo sido detectada uma variante do HIV restrito à África Ocidental. A amostra de sangue de 1959, do Zaire, onde foram detectados anticorpos para HIV-1, foi posteriormente submetida à amplificação e caracterização gênica, mostrando ser este o mais antigo caso conhecido de infecção pelo HIV (ZHU et al, 1998).

A imunodepressão na Aids:

Os dois tipos conhecidos de HIV, pertencentes a uma família de lentivírus primatas, mostram um tropismo seletivo por células que possuem em

sua membrana o receptor CD4 (reconhecido pela glicoproteína GP120, do HIV), principalmente pelos linfócitos T4 do sangue e macrófagos teciduais, fundamentais na construção da resposta imune contra o *Mycobacterium tuberculosis* (ROSE, 1991).

Após a entrada na célula, uma enzima existente no HIV, a transcriptase reversa, converte o RNA viral em DNA, o qual migra para o núcleo da célula e se integra ao seu DNA. Esse DNA do vírus, também chamado "provirus", passa, então, a expressar RNA viral, que servirá como RNA genômico e como RNA mensageiro, que produzirá todas as proteínas virais. Esse dois componentes, o RNA genômico e as proteínas virais, são reunidos próximo à superfície da célula em um novo virion - partícula viral - que deixará a célula infectada e irá infectar novas células. Após liberação da célula hospedeira é que ocorrerá a maturação do vírus, através de uma enzima viral, a protease. Os primeiros eventos do ciclo de vida viral (ligação ao receptor, entrada na célula e parte da transcrição reversa) ocorrem em ausência de ativação da célula. Para uma ocorrência efetiva dos eventos posteriores, no entanto, haverá a necessidade de uma ativação exógena da célula T, que poderá ocorrer através da ativação de receptores antígeno-específico em linfócitos CD4, de mitógenos (fitohemaglutinina, concavalina A), de citocinas e de estímulo fisiológico. Uma das explicações para a perda de células CD4+ na infecção pelo HIV é a chamada apoptose, ou morte programada da célula, causada por efeitos indiretos da infecção pelo HIV - ligação da proteína do envelope viral ao CD4, seguida por ativação celular, autoanticorpos e destruição celular imune. (FOLKS & HART, 1997; PAVLAKIS, 1997; SAAG, 1997).

A resposta imune na TB:

Como nenhuma endotoxina ou exotoxina foi descoberta para o bacilo da tuberculose, não há uma resposta imediata por parte do hospedeiro atingido, o que possibilita sua multiplicação até o desenvolvimento de uma resposta imune, mediada por células. Os mecanismos envolvidos nessa resposta são extremamente complexos e ainda não inteiramente esclarecidos. Em linhas gerais (visto que foge do escopo desse trabalho o aprofundamento dessa questão) o bacilo é ingerido pelo macrófago alveolar, que o digere, processa os antígenos bacterianos e os apresenta aos linfócitos T. Ocorre, então, a proliferação desses linfócitos, que irão secretar mediadores (ou linfocinas), que por sua vez influenciarão outros linfócitos, macrófagos e linfócitos B. O conjunto de células envolvido na resposta imune inclui: células T-CD4 e T-CD8, células T- γ δ , fagócitos mononucleares, linfócitos B, células epitelióides e células gigantes, interleucinas 1, 2, 4, 6 e 8, fator de necrose tumoral (importante na constituição de granuloma), interferon-gamma, derivados da vitamina D3 e vários anticorpos (SCHLOSSBERG, 1988; FINE, 1994).

Da mesma forma, os mecanismos imunológicos envolvidos na resposta à tuberculose quando há a disfunção imunológica ligada à infecção pelo HIV, também são complexos. Além da diminuição de linfócitos CD4 circulantes, também há uma disfunção qualitativa dessas células. Essa disfunção se evidencia, *in vitro*, através de uma diminuição na proliferação de linfócitos e, *in vivo*, na perda de resposta do tipo hipersensibilidade retardada (anergia). Esse defeito qualitativo pode se manifestar mesmo com um número relativamente

elevado de células CD4 (RIGSBY & FRIEDLAND, 1997).

O HIV torna-se responsável, portanto, por uma progressiva depleção e disfunção dos linfócitos T4, com conseqüente deterioração da imunidade celular do indivíduo, o que permite o desenvolvimento de infecções oportunistas que seriam normalmente controladas por um mecanismo de defesa intacto. Conseqüentemente a tuberculose, cujo mecanismo de defesa se baseia justamente na imunidade celular, pode facilmente atingir esse indivíduo.

Assim, a coexistência de uma infecção pelo HIV constitui-se num forte indutor de progressão de infecção tuberculosa a tuberculose-doença, sendo seu mais potente ativador até hoje conhecido (MURRAY, 1991). Além disso, sua apresentação nesse indivíduo infectado pelo HIV possui, por vezes, características bastante diferentes da tuberculose clássica, sendo essa atipia de aspectos provavelmente relacionada ao grau de imunodeficiência que esse indivíduo apresenta e indicativa de uma ausência de reação do organismo à agressão bacilar. Clínicamente, por exemplo, essa atipia está representada por formas não cavitárias, extrapulmonares e disseminadas da tuberculose (C.D.C., 1988; ELLNER, 1997).

Por outro lado, a tuberculose também influi no curso da infecção pelo HIV através da ativação de macrófagos e de células T infectadas pelo vírus, levando assim a um desenvolvimento mais precoce da Aids (ELLNER, 1997; SEPKOWITZ et al., 1995).

Faremos, a seguir, uma exposição sucinta das principais características

da tuberculose no indivíduo infectado pelo HIV, com ênfase em seus caracteres considerados atípicos, seguindo a mesma ordem da exposição anterior (e suprimindo, obviamente, o item "patogenia").

1. Epidemiologia

A tuberculose no indivíduo infectado pelo HIV pode advir seja de uma reativação, de uma reinfecção ou de uma infecção recente (primária). Qualquer que seja o mecanismo de aparecimento, no entanto, dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais demonstram uma forte relação com a infecção pelo HIV: a disfunção e depleção dos elementos envolvidos na imunidade celular do indivíduo facilita o desenvolvimento de uma tuberculose primária, da disseminação hematogênica do bacilo e aumenta a possibilidade de reativação (SELWYN, et al., 1989; DALEY et al., 1992; SMALL et al. 1993). Assim, o risco de uma reativação de TB no indivíduo HIV positivo é da ordem de 8 a 10% ao ano (BARNES et al., 1993). Sua aparição rápida e seu comportamento costuma assemelhar-se, no entanto, aos casos de primo-infecção (KANTOR, 1994).

No Estado de São Paulo, de acordo com dados do Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE), 18,72% dos casos de tuberculose notificados durante o ano de 1996 estavam associados ao HIV (esse percentual sendo de 17,68 em 1994 e 17,63 em 1995). Segundo dados da Vigilância Epidemiológica do Programa Estadual de DST/AIDS, em 29,9% do total de casos de AIDS notificados no ano de 96 e até maio de 1997, constava alguma forma de tuberculose no momento da notificação.

SUNDERAM e col. (1986), analisando 136 casos de pacientes com AIDS, encontraram 29 deles com tuberculose concomitante e constataram uma frequência maior entre os usuários de droga endovenosa (UDEV), comparativamente aos homossexuais e não-usuários. Outros trabalhos confirmam esse dado, como, por exemplo, o estudo feito em Barcelona, região onde a prevalência de tuberculose é grande: entre 65 casos de pacientes tuberculosos e soropositivos, 54 (83%) eram UDEV (SORIANO et al., 1988). Além disso, analisando 24 pacientes em um trabalho anterior nosso, encontramos o uso de drogas endovenosas como situação de risco única em 67% dos casos (JAMAL, 1990).

Quanto à faixa etária mais acometida, e visto que o maior número de casos de AIDS se encontra entre a população de adultos jovens, será também entre esses que nós encontraremos a maior parte dos casos de tuberculose em indivíduos HIV positivos. Quanto ao gênero, os dados mostram que a maioria dos casos de tuberculose em soropositivos, semelhantemente à população em geral, encontram-se entre indivíduos do sexo masculino (PITCHENIK & RUBINSON, 1985; SUNDERAM et al., 1986; HANDWERGER et al., 1987; FOURNIER et al., 1988).

Atualmente, para o Centro de Controle de Doenças (C.D.C.) de Atlanta (E.U.A.), o diagnóstico de tuberculose em um paciente soropositivo, qualquer que seja sua forma clínica, é um dos critérios de inclusão na AIDS (C.D.C., 1992).

2. Clínica

Um grande número de casos de tuberculose aparecem precocemente no curso da infecção pelo HIV, quando a imunossupressão ainda não está completamente estabelecida. Podem, assim, apresentar características semelhantes às da tuberculose clássica. Quando a tuberculose é a primeira infecção oportunista apresentada pelo indivíduo soropositivo (ou seja, anteriormente ao diagnóstico de AIDS), 75 a 100% dos pacientes, segundo CHAISSON & SLUTKIN (1989), apresentam a forma pulmonar da doença; se, no entanto, a tuberculose sobrevém após o diagnóstico de AIDS, as formas extrapulmonares se tornam comuns, apesar do acometimento do pulmão ser ainda o mais frequente. Se a frequência de manifestações extrapulmonares oscila entre 10 a 20% dos casos em pacientes HIV negativos, no paciente HIV positivo ela é de 20 a 40% nos assintomáticos, podendo chegar a 70% dos pacientes com Aids (GARCIA, 1994). No estudo de uma coorte de 54 pacientes HIV positivos, seguidos de outubro/87 a junho/88, com TB e sem qualquer outra doença definidora de Aids no momento do diagnóstico de TB, 87% tinham a forma pulmonar e 28% apresentavam a forma disseminada (SHAFER, 1996). Outros estudos mostram acometimento extrapulmonar em 70 a 80% dos casos (GUARNER et al., 1986; JAMAL, 1990).

Os sítios extrapulmonares frequentemente acometidos são linfonodos, medula óssea, trato genitourinário, sistema nervoso central (SNC) e fígado, podendo também acometer pleura, peritônio e pericárdio (GOLDMAN, 1987; SMALL et al., 1991). Segundo outros autores, o acometimento do sistema nervoso central não é comum, ainda que não seja raro, e proporções

variadas têm sido encontradas: 1 caso de meningite tuberculosa entre 24 (ZAHRAOUI, 1987; JAMAL, 1990) e 3 entre 29 (SUNDERAM, 1986).

Segundo CHAISSON e col. (1987), os gânglios são a localização extrapulmonar mais frequente da tuberculose entre pacientes com AIDS, seguida pelo aparelho urogenital, a medula óssea e o sangue.

De uma maneira geral, nos pacientes tuberculosos soropositivos as formas agudas de tuberculose são mais frequentes que nos pacientes tuberculosos soronegativos. Segundo CATHEBRAS e col. (1988), a tuberculose associada à AIDS pode ter um "aspecto agudo, de comportamento septicêmico...". GACHOT e col. (1990) relatam 12 casos de tuberculose disseminada severa em pacientes HIV positivos, tendo sido a tuberculose a primeira infecção oportunista em 9 deles; 7 desses pacientes foram a óbito em terapia intensiva, 6 dos quais sob tratamento anti-tuberculoso.

Os sinais e sintomas clínicos não são específicos, pois se confundem com os sinais e sintomas de outras infecções oportunistas ou com aqueles devidos ao próprio HIV (BARNES e col., 1993; SEPKOWITZ et al., 1995). Os mais comuns são a febre e os suores noturnos, sendo também frequentemente relatados a perda de peso e anorexia. Nas formas pulmonares a tosse, dispnéia e expectoração são frequentes, e alguns pacientes se queixam de dor tipo pleural (CHAISSON & SLUTKIN, 1989). São raros os casos com hemoptoicos ou hemoptises.

A duração dos sintomas é variável, sendo geralmente de várias semanas (dois meses, para FOURNIER e col., 1988).

Ao exame físico pode-se encontrar taquicardia, taquipnéia, linfadenopatia regional ou localizada e uma leucoplasia pilosa da língua, sendo frequente uma ausculta pulmonar pobre ou normal. Fígado e baço podem estar aumentados.

Outras infecções oportunistas podem aparecer concomitantemente, como a candidíase oral (mais frequentemente), a pneumonia por *Pneumocystis carinii*, infecções fúngicas ou virais (GACHOT et al., 1990; KRITSKI et al., 1993; SHAFER et al., 1996; CORBET et al., 1996).

3. Dados laboratoriais e radiológicos

Radiografia de tórax:

Pode variar de acordo com o grau de comprometimento da imunidade. Assim, o indivíduo HIV positivo que apresenta tuberculose numa fase precoce da infecção pelo HIV pode mostrar padrão semelhante ao paciente soronegativo, com infiltrados em lobo superior com cavidades (45%). Geralmente, no entanto, os aspectos radiográficos encontrados são atípicos, o que pode ser tanto o reflexo de uma imunodepressão avançada, como pode ser também indicativo de uma tuberculose primária (SEPKOWITZ et al., 1995; WHALEN et al., 1996).

Os infiltrados, muitas vezes intersticiais e indistinguíveis dos observados na pneumonia por *P. carinii*, podem aparecer em qualquer região pulmonar. As cavernas são raras e as adenopatias mediastinais são comuns, podendo aparecer em até 25% dos casos - o que pode levantar a suspeita de TB, já que nem a pneumonia por *P. carinii* nem a linfadenopatia persistente e generalizada

da infecção pelo HIV estão associadas com adenomegalia mediastinal (CHAISSON & SLUTKIN, 1989). O aspecto miliar, não habitual no paciente soronegativo, é freqüente no paciente soropositivo, podendo a radiografia pulmonar muitas vezes ser normal (GOLDMAN, 1987; HOPEWELL, 1993; GACHOT et al., 1990; SNIDER & ROPER, 1992; BARNES et al, 1993; MILLER, 1996).

PITCHENIK & RUBINSON (1985), em um estudo retrospectivo sobre tuberculose e AIDS, não encontraram nenhuma lesão cavitária dentre 17 pacientes com tuberculose pulmonar; por outro lado, 59% deles apresentavam uma adenopatia hilar ou mediastinal e 12% não mostravam nenhuma anormalidade na radiografia de tórax. WHALEN e col. (1996) encontraram uma apresentação atípica ao Raio-X em 42% de 178 pacientes HIV positivos com tuberculose.

Teste tuberculínico:

Sabemos que a alergia tuberculínica tem sua expressão ligada ao mesmo conjunto do sistema imunitário (linfócitos T) envolvido na defesa contra a tuberculose, o qual se encontra comprometido no paciente infectado pelo HIV. Assim, embora ambos os fenômenos - alergia tuberculínica e imunidade específica - sejam independentes, o resultado do teste tuberculínico pode, em muitos casos, ser negativo (C.D.C., 1988; GOLDMAN, 1987; SNIDER & ROPER, 1992). Um dos primeiros trabalhos avaliando o valor da reação tuberculínica (teste de Mantoux) foi o de PITCHENIK e col. (1984): num estudo retrospectivo de 28 casos de tuberculose e AIDS, 8 pacientes (entre 20

testados) apresentavam um teste positivo, com enduração maior que 10mm. Após um período que variou de 3 a 9 meses, 4 desses pacientes, já então com AIDS, foram novamente testados e apresentaram um teste negativo. Numa sinopse de trabalhos, CHAISSON & SLUTKIN (1989) observaram que, apesar da anergia ser frequente num estágio avançado da AIDS, 50 a 80% dos indivíduos soropositivos não-AIDS reagem ao PPD (derivado proteico purificado) e que um terço ou a metade dos pacientes com AIDS e tuberculose apresentam enduração maior que 10mm. No estudo de WHALEN e col. (1996), de 191 pacientes estudados, 27% eram anérgicos ao PPD.

Segundo SELWYN (1992), embora nem sempre correlacionada com evidência clínica de imunossupressão, a anergia parece diretamente relacionada com a função imune. No entanto, o caso descrito por SUNDERAM e col. (1987), de um paciente HIV positivo com tuberculose testicular, nos parece ilustrativo da dissociação "alergia tuberculínica - imunidade": junto com um teste tuberculínico negativo, o paciente apresentava um exame histopatológico típico, com granulomas bem formados, com células epitelióides e células gigantes.

População linfocitária:

A tuberculose pode, por si só, diminuir o número de linfócitos T₄, os quais retornam ao normal após algumas semanas de tratamento (KATZ et al, 1979). Em trabalho anterior encontramos 85% dos pacientes com um número absoluto de T₄ abaixo de 250/mm³ e 2 pacientes somente (9,5%) com número superior a 450/mm³ (JAMAL, 1990). No paciente HIV positivo, o grau de

imunidade está diretamente relacionado ao número de linfócitos T4.

Métodos diagnósticos:

Nas formas pulmonares podemos encontrar um exame de escarro positivo em cerca de 50% dos pacientes, o que pode ser surpreendente, já que sabemos que a forma cavitária é rara no indivíduo com AIDS (e um exame de escarro positivo não é comum na forma não-cavitária de tuberculose). Em nossa experiência, vários foram os casos encontrados com baciloscopia positiva de escarro e uma radiografia normal. Poder-se-ia, nesses casos, pensar na possibilidade de uma tuberculose endobrônquica, forma bastante produtiva de bacilos e sem imagens cavitárias à radiografia pulmonar. No entanto, essa não parece ser a situação, pois encontram-se casos de TB bacilífera, confirmada por material colhido através de broncoscopia, com Raio-X de tórax normal e sem alterações visíveis à endoscopia. Quanto às culturas de escarro, elas são menos frequentemente positivas nos tuberculosos soropositivos que nos soronegativos (55% contra 86%, para CATHEBRAS e col., 1988). Outros métodos podem ser utilizados:

.. ultrassonografia e tomografia abdominal: podem revelar ou precisar uma esplenomegalia, uma hepatomegalia ou adenopatias abdominais.

.. punção-biópsia hepática: em um estudo realizado por PREGO e col. (1990) a biópsia hepática revelou-se, no paciente soropositivo febril e com enzimas hepáticas alteradas, como o método mais rápido no diagnóstico de uma infecção micobacteriana, quando comparado à hemocultura e à biópsia de medula.

.. punção aspirativa ou biópsia de gânglio, biópsia cerebral ou de medula óssea

(em nosso trabalho anterior acima citado, essa última foi realizada em 6 pacientes, e somente um apresentou aspecto histológico sugestivo de tuberculose).

.. hemoculturas: a bacteremia, no curso da tuberculose, já suscitou muita controvérsia. Ela pode ser transitória em todas as formas de tuberculose, inclusive na forma miliar. Sendo rara no indivíduo imunocompetente, não o é, no entanto, no indivíduo com AIDS (SALTZMAN et al., 1986; BARNES & AREVALO, 1987; BIRON et al, 1988; CHAISSON et al, 1987). Segundo BARNES e col. (1993), as hemoculturas por lise-centrifugação apresentam uma positividade variando de 26 a 42% nos pacientes HIV positivos com TB e são frequentemente a única fonte extrapulmonar de bacilos.

Dentro do objetivo de nosso trabalho, não entraremos em detalhes sobre os outros métodos mais recentes de diagnóstico, como o sistema radiométrico, sondas e amplificação de DNA.

Alterações Hematológicas

- Hemograma:

Anteriormente à adoção da tuberculose como critério diagnóstico de AIDS, vários trabalhos estudaram a sequência entre as duas doenças. Verificou-se que em cerca da metade dos casos a tuberculose precedia o diagnóstico de AIDS, enquanto que na outra metade ela poderia ser simultânea a este ou lhe suceder. Em 1987 o C.D.C., analisando 258 pacientes com as duas doenças, constata que a tuberculose foi diagnosticada em média 2 meses antes da AIDS (extremos: 94 meses antes e 28 meses após) sendo que, para 65% dos casos, tal diagnóstico foi feito 6 meses antes ou após o diagnóstico de

AIDS (C.D.C., 1988). Dependendo, então, da fase em que a tuberculose aparece, o hemograma pode apresentar desde pequenas alterações, como uma anemia discreta, até alterações bastante importantes, como leucopenia e linfopenia acentuadas, anemia severa e plaquetopenia. Segundo COYLE (1997), as alterações hematológicas estão entre as manifestações mais comuns da fase avançada da infecção pelo HIV e da Aids, sendo as citopenias a mais frequente das anormalidades. Na medula óssea, a infecção pelo HIV de monócitos e células T leva a um prejuízo na hematopoiese (DOWEIKO & GROOPMAN, 1997). A expressão de citocinas e fator de necrose tumoral, induzidos pela presença do vírus em células acessórias da medula, podem ter um papel importante na supressão da hematopoiese (COYLE, 1997).

Anemia: Dentre as citopenias, a mais comum é a anemia (hemoglobina entre 9 e 10g/dL), a qual parece ser causada por uma disfunção na hematopoiese. Além disso, infecções, drogas, fatores nutricionais e tumores podem contribuir para uma inadequada eritropoiese no paciente com Aids (ABOULAFIA & MITSUYASU, 1991).

Leucopenia: Foi evidenciada leucopenia em mais de 70% dos casos e trombocitopenia em mais de 40%, sendo que muitos dos casos apresentavam associações de citopenias, inclusive de anemia (Frontiera & Myers, 1987, Perkocha & Rodgers, 1988 e Zon e col., 1986 apud COYLE, 1997). Geralmente a patogênese da anemia e da leucopenia na Aids é a produção inadequada, causada por anormalidades na hematopoiese (regulação por citocinas) e distúrbios na medula óssea. Segundo DOWEIKO & GROOPMAN (1997), a

maior causa de leucopenia na infecção pelo HIV é uma disfunção na mielopoiese. Drogas mielotóxicas podem causar ou exacerbar a leucopenia. MURPHY et al. (1987) encontraram evidências de que a neutropenia e a trombocitopenia, em pacientes com Aids ou suspeitos (fase pré-Aids), eram devidas à destruição autoimune de neutrófilos e plaquetas.

Plaquetopenia: Diferentemente da anemia e da granulocitopenia, que se tornam mais graves à medida que progride a doença pelo HIV, a trombocitopenia pode ocorrer isolada e em qualquer estágio da infecção. Sua patogênese está ligada a uma produção diminuída pela medula óssea, junto com uma destruição imune e não-imune aumentada (DOWEIKO & GROOPMAN, 1997). Segundo ABOULAFIA & MITSUYASU (1991), o número elevado de megacariócitos na medula óssea é indicativo de um processo destrutivo ocorrendo em outro local. A maior causa de plaquetopenia em HIV positivos, segundo DOWEIKO & GROOPMAN (cit. acima), é a destruição imune: a maioria dos pacientes HIV positivos têm anticorpos revestindo as plaquetas. A destruição periférica, no entanto, também é importante na gênese da trombocitopenia: uma diminuição na vida das plaquetas circulantes pode ser causada por infecções e febres ligadas à infecção pelo HIV, como também por síndromes de uremia hemolítica e púrpura trombocitopênica trombótica.

- Mielograma

Diversas alterações morfológicas de medula, correlacionadas com a presença de citopenias, já foram relatadas na Aids. Frequentemente normal ou com celularidade aumentada, a medula também pode ser hipocelular, mas não há

uma relação direta da celularidade com a presença ou gravidade da citopenia (COYLE, 1997).

Anatomia patológica

Segundo MOULDING (1988), a tuberculose em pacientes com Aids caracteriza-se por um grau de formação de granuloma intermediário entre os granulomas usualmente encontrados em pacientes com tuberculose e não Aids e a acentuada deficiência de granulomas (necróticos e não necróticos) encontrada em pacientes com Aids e com doença por uma micobactéria não tuberculosa (MOTT), do grupo III. Por outro lado, CANETTI (1968), discorrendo anteriormente sobre a patogênese da tuberculose no homem, coloca que o quadro da doença devida a micobactérias "atípicas" é indistinguível clínica, patológica e histologicamente do observado na tuberculose.

O diagnóstico histológico, segundo FENOYL e col. (1988), "coloca problemas muito particulares e sua utilidade deve ser discutida segundo o grau de imunodepressão onde se encontra o paciente. Com efeito, na evolução da AIDS sobrevém um período de sideração imunitária onde as possibilidades de reação inflamatória, e particularmente aquela referente à formação de granulomas, são quase impossíveis".

Para alguns autores, o exame das biópsias por coloração de Ziehl é raramente positivo e as biópsias pulmonares mostram granulomas só muito raramente, podendo esse último aspecto ser uma característica dos estágios avançados da AIDS (PRIGNOT & SONNET, 1987).

Assim, segundo vários relatos, os aspectos encontrados ao exame histopatológico são interessantes e diferentes do normalmente encontrado na

tuberculose:

- DUNCANSON et al. (1986), em 19 biópsias encontraram 5 com granulomas caseosos, 6 com granulomas não-caseosos e 7 sem nenhum granuloma (2 deles com cultura positiva);

- PITCHENIK & RUBINSON (1985) também verificaram esse último aspecto (ou seja, a ausência de granuloma numa verdadeira lesão tuberculosa) em 2 pacientes nos quais a biópsia de gânglios linfáticos mostrou numerosos bacilos tuberculosos numa lesão não-granulomatosa;

- SUNDERAM e col.(1986) relataram dados interessantes: em 17 pacientes com tuberculose e AIDS, as biópsias mostraram granulomas em 14 vezes (8 com necrose, 6 sem necrose) e em 3 casos não se evidenciou nenhum granuloma, ainda que o *M. tuberculosis* tenha sido isolado.

- em trabalho anterior nosso, constatamos a presença de granulomas em todas as 10 biópsias analisadas (realizadas em 8 pacientes): 4 com necrose (Ziehl positivo em uma e negativo em três) e 6 sem necrose (Ziehl positivo em uma e negativo em cinco), sendo que dois pacientes apresentavam aspectos atípicos porém evocadores de uma tuberculose e um outro, com aspecto histológico não sugestivo de tuberculose, apresentava BAAR positivo no exame direto do material. Das quatro biópsias com necrose, três eram de pacientes que apresentavam contagem de linfócitos T4 próximo de 200/mm³; a restante era de paciente com T4 de 72/mm³. As 6 biópsias sem necrose ao anátomo-patológico eram de pacientes que apresentavam contagem de T4 abaixo de 200 (JAMAL, 1990).

GACHOT e col. (1990), em 11 espécimes coletados de pacientes HIV positivos e com tuberculose disseminada severa, encontraram 3 sem nenhum

granuloma. Mais recentemente, CORBET e col. (1996) e LIBRATY & BYRD (1996) também descrevem essa atipia de aspecto (o primeiro descreve o histopatológico de “tuberculose não-reativa”, com zona central de necrose circundada por macrófagos não-ativados, ausência de células epitelióides e células gigantes de Langhans e com grande número de bacilos; os outros dois autores relatam um caso de TB cutânea, com biópsia mostrando necrose focal, sem granulomas ou células gigantes e com numerosos bacilos nas áreas necróticas. Para GOLDMAN (1987), essa escassez ou ausência de granulomas e as lesões com deficiência de linfócitos são característicos da tuberculose arreativa.

4. Evolução

Embora haja uma boa resposta ao tratamento, o aparecimento da tuberculose é um marcador de mau prognóstico no curso da infecção pelo HIV (BARNES et al, 1994; LEROY et al., 1997), conforme mostram as altas taxas de mortalidade verificadas por diversos autores:

- de 77% no estudo de CHAISSON e col. (1987), com um seguimento médio de 7,4 meses após o diagnóstico de TB (o mais longo sendo de 29 meses);
- de 22% no estudo de SORIANO e col (1988), num prazo de 16 meses após o fim do tratamento (contra nenhum óbito no grupo controle de tuberculosos soronegativos);
- de 84% no estudo de SHAFER e col. (1996), com mediana de sobrevivência de 15 meses após diagnóstico de TB (coorte de 54 pacientes sem outra doença

definidora de Aids no momento do diagnóstico de TB).

- de 40,7% no estudo de LEROY e col. (1997), com mediana de sobrevida de 17,3 meses.

- no estudo de SMALL e col. (1991), para 125 pacientes tratados, a mediana de sobrevida após diagnóstico de TB foi de 16 meses (103 foram a óbito).

Por outro lado, vários trabalhos mostram que, ou o paciente morre de tuberculose antes da instituição do tratamento, ou morre durante o tratamento ou após esse, mas de infecções oportunistas ligadas à AIDS (SMALL, 1991; ELLNER, 1997). Assim, alguns autores concordam que é incomum o óbito devido à tuberculose, sobretudo se o tratamento é instituído precocemente. GACHOT e col. (1990), no entanto, de 7 óbitos entre 12 pacientes HIV positivos com tuberculose disseminada, relatam 2 óbitos indiscutivelmente devidos à tuberculose, sem nenhuma outra infecção oportunística detectável à autópsia, e 3 com diagnóstico de outras infecções associadas; nos 2 restantes outras infecções oportunistas não diagnosticadas podem ter contribuído para o êxito letal.

De acordo com estudo de SHAFER e col. (1996), o risco de morrer estava associado com o local da TB (TB disseminada e com adenopatia intratorácica), presença de candidíase oral e contagem de CD4 abaixo de 300/mm³ no momento do diagnóstico de TB. Para WHALEN e col. (1996), os principais fatores associados com diminuição de sobrevida foram, em ordem decrescente, a anergia tuberculínica, a atipia de imagens ao Raio-X de tórax, o número de linfócitos totais abaixo de 200/mm³ e doença ou condição anterior relacionada ao HIV.

2. OBJETIVOS

Gerais:

1. Verificar se, no indivíduo infectado pelo HIV, determinados casos de tuberculose com características e comportamento atípicos em relação à tuberculose clássica podem ser enquadrados na síndrome da Septicemia Tuberculosa Gravíssima (STG).
2. Identificar possíveis fatores preditivos para óbito precoce nos pacientes HIV positivos e com tuberculose.

Específicos:

1. Descrever, para o total da população estudada, dados referentes a variáveis epidemiológicas, clínicas, laboratoriais, radiológicas e evolutivas encontradas.
2. Analisar a relação entre óbito precoce e determinadas variáveis epidemiológicas, clínicas, laboratoriais, radiológicas e evolutivas.
3. Averiguar, dentre os pacientes estudados e que possuem a principal alteração hematológica descrita na STG - a leucopenia -, se há diferenças significativas no comportamento da tuberculose em relação àqueles que não possuem essa característica.

4. Averiguar a existência de características comuns entre pacientes do estudo que possuem a alteração hematológica descrita na STG e os casos descritos de STG.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Para alcançar os objetivos deste trabalho, tentamos coletar o maior número possível de dados relativos à tuberculose no indivíduo HIV positivo, para posterior análise e comparação com aqueles descritos na tuberculose arreativa (STG). Para tanto, a metodologia deste trabalho foi dividida cronologicamente em 03 fases:

Fase 1 - Pesquisa em periódicos nacionais:

Como, de acordo com a literatura pesquisada, os raros casos de STG foram descritos no continente europeu e na América do Norte, foi realizada uma pesquisa em revistas especializadas brasileiras com o intuito de se verificar se havia a descrição, nas décadas anteriores ao advento da Aids, de formas atípicas de tuberculose que se assemelhassem à STG e cujos registros pudessem ser mais acessíveis. Foram pesquisados os seguintes periódicos:

Revista Brasileira de Tuberculose (*Revista Brasileira de Tuberculose e Doenças Torácicas*, a partir de 1958): anos 1932-1934, 1937, 1942-1960

Revista Paulista de Tisiologia (*Revista Paulista de Tisiologia e do Tórax*, após 1955): anos 1935-1939, 1941-1945, 1951, 1953-1955, 1957-1960

Revista do Serviço Nacional de Tuberculose (título original até junho de 1971, e após *Revista da Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária*): 1957-1963, 1965-1974, 1976- 1978.

Fase 2 - Análise de Laudos de Necrópsia :

Devido ao fato de que a STG tem como principal característica o seu padrão arreativo evidenciado, principalmente, na anátomo-patologia, foram analisados todos os laudos de necrópsia dos casos considerados como casos de Aids e que deram entrada no Serviço de Verificação de Óbitos do Município de São Paulo, desde o primeiro, em 1983, até 31 de julho de 1995.

Fase 3 - Estudo retrospectivo de casos:

A fim de se selecionar pacientes HIV positivos e com tuberculose de comportamento atípico, foi realizado um estudo retrospectivo de prontuários de pacientes do Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS (CRT-DST/AIDS), da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Essa unidade, referência no atendimento de pacientes com AIDS, foi criada em 1988, porém absorveu os pacientes e seus respectivos prontuários que estavam sendo atendidos desde 1983 no ambulatório da Divisão de Dermatologia Sanitária e no Hospital Emílio Ribas, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Critérios de inclusão:

- teste anti-HIV positivo (referido ou anexado no prontuário);
- Identificação do *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) em espécime biológico.

3.1. Casuística:

Foram levantados, nos livros de registros da Seção de Bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, os nomes de todos os pacientes do CRT-DST/AIDS que possuíam *Mycobacterium*

tuberculosis isolado de qualquer material biológico referente ao período compreendido entre 1983 e 1992. O mesmo procedimento foi realizado utilizando-se o banco de dados referente aos anos de 1993 e 1994. O total de registros encontrados foi de 561.

3.2. Instrumento de Coleta:

Procedeu-se à coleta de dados (realizada unicamente pela autora do presente trabalho) de acordo com um questionário elaborado especialmente para esse fim (Anexo I).

Além dos dados de identificação, sócio-demográficos e de situação de risco para o HIV, foram coletados dados clínicos, radiológicos e laboratoriais por ocasião do diagnóstico de TB.

3.3. Variáveis

Foram colhidos dados epidemiológicos, clínicos, radiológicos, laboratoriais e evolutivos. As variáveis estudadas e suas respectivas categorias foram:

a) Variáveis epidemiológicas:

- **sexo:** masculino e feminino.
- **cor:** branca e não branca
- **escolaridade:** analfabeto, primeiro grau, segundo grau e superior (completo e incompleto, para os três) e “não se aplica”.
- **categorias de transmissão do HIV:** sexual (homossexual, bissexual,

heterossexual), sanguínea (uso de droga endovenosa, transfusão de sangue, hemofilia), vertical (perinatal) e ignorada. No caso de situações de risco múltiplas, as categorias foram hierarquizadas, com o uso de droga endovenosa sobrepondo-se à categoria sexual.

- **ocorrência de tuberculose progressa:** sim ou não.
- **faixa etária:** definida a partir da idade no momento do diagnóstico de tuberculose.
- **data de diagnóstico de tuberculose:** avaliada caso a caso e considerada ou a data a) do início do tratamento específico, ou b) de exame positivo para bacilos álcool-ácido resistentes - direto ou cultura -, para os casos onde não houve retorno ao serviço para resultado de exame ou com óbito anterior ao diagnóstico de TB.
- **data de diagnóstico de Aids:** utilizada a data constante da lista de casos de Aids notificados do Estado de São Paulo até junho de 1996, ou, na eventual ausência desse dado (em raros casos), esta foi estabelecida segundo critérios para definição de caso de AIDS do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1992) avaliando-se a história clínica anterior, concomitante e posterior à TB.
- **diagnóstico de TB em relação ao diagnóstico de Aids:** anterior, concomitante ou posterior.
- **tempo entre diagnóstico de TB e diagnóstico de Aids.**
- **classificação clínica por ocasião do diagnóstico de TB** (não considerando o diagnóstico de tuberculose como critério definidor de caso de Aids): assintomático, suspeito ou Aids, de acordo com critério de definição de caso de Aids da Coordenação Nacional de DST/Aids (MINISTÉRIO DA

SAÚDE, 1992).

- **óbito precoce:**

sim (definido como o ocorrido anteriormente ao diagnóstico de TB ou até 60 dias após este diagnóstico) e

não (aqueles que foram a óbito após 60 dias ou mais do diagnóstico de TB; aqueles que tiveram seguimento de, no mínimo, 60 dias, com perda posterior; aqueles que sabidamente continuavam vivos até inclusão no estudo).

Assim, o grupo de óbito precoce ficou constituído por 109 pacientes e o grupo de não-óbito precoce por 306 pacientes.

Foram excluídos 21 pacientes da casuística de 436 devido ao fato do seguimento ter sido inferior a 60 dias e para os quais não havia informação sobre óbito.

grupo:

De acordo com o primeiro objetivo geral de nosso trabalho, selecionamos, dentre os 436 pacientes, aqueles que **não faziam uso de qualquer droga anti-retroviral (ARV) anteriormente ao diagnóstico de tuberculose** e constituímos **dois grupos**.

O primeiro, que denominamos **Grupo 1**, formado por pacientes que apresentaram uma das condições definidoras da STG: alteração hematológica importante, caracterizada por uma **leucopenia** (isolada ou associada), por ocasião do diagnóstico de tuberculose.

O segundo, **grupo 2**, formado por pacientes que **não apresentaram leucopenia** (isolada ou associada) por ocasião do diagnóstico de tuberculose e

que será nosso grupo comparativo.

A **não utilização anterior de droga anti-retroviral** como critério de inclusão em qualquer um dos dois grupos justifica-se pelo fato de que tal uso interferiria no curso da tuberculose no HIV positivo e inviabilizaria a comparação da tuberculose nos pacientes HIV positivos e nos casos descritos de STG. Não foi considerado o uso de outras drogas utilizadas em pacientes HIV positivos e que poderiam ocasionar alteração hematológica, devido ao fato de que não poderíamos descartar tal influência nos pacientes com diagnóstico de STG. Os medicamentos específicos contra o HIV seriam realmente os únicos que, com certeza, tal população não estaria utilizando na época em que foram descritos os casos. Assim:

o **grupo 1** compõe-se de **59 pacientes** que apresentaram:

- **leucopenia** (leucócitos abaixo de 3500/mm³) por ocasião da coleta de material onde foi isolado o BK e
- que **não estavam em uso de anti-retrovirais** anteriormente,

e o **grupo 2** de **286 pacientes sem leucopenia**, ou seja aqueles com contagem sanguínea de leucócitos igual ou acima de 3500/mm³ por ocasião da coleta de material onde foi isolado o BK e que **também não estavam em uso de anti-retrovirais** anteriormente.

subgrupos:

Para a análise das variáveis referentes à evolução após o diagnóstico de TB, fizemos uma outra seleção dentro dos grupos 1 e 2, que denominamos, respectivamente, **subgrupo 1 e subgrupo 2**. Esta seleção foi feita a partir de

pacientes que não utilizaram droga anti-retroviral (ARV) seja anterior, concomitante ou posteriormente ao diagnóstico de TB, pelo mesmo motivo exposto acima - de interferência da droga ARV na evolução conhecida da tuberculose.

Assim, o subgrupo 1 ficou composto por 43 pacientes com leucopenia e que não utilizaram ARV em qualquer época da vida e o subgrupo 2 por 217 pacientes sem leucopenia e que também não utilizaram ARV até inclusão no estudo.

b) Variáveis Clínicas:

- **duração dos sintomas:** até diagnóstico ou até óbito, para aqueles onde o óbito foi anterior ao diagnóstico.
- **sinais e sintomas:** febre, tosse, hemoptoicos/hemoptise, dor torácica, sudorese noturna, perda de peso, astenia, dispnéia.
- **sinais associados:** diarreia, hepatomegalia, esplenomegalia.
- **adenomegalia superficial:** gânglios superficiais palpáveis, ao exame físico.
- **lesões cutâneas** (compatíveis com Sarcoma de Kaposi, herpes simples, herpes zoster, exantemáticas, dermatite seborreica, ou outras)
- **sintomas meníngeos** (rigidez de nuca/outro)
- **infecções oportunistas concomitantes** (aquelas sabidamente ligadas à Aids e com ocorrência nos 30 dias anteriores ou posteriores ao diagnóstico de TB).
- **localização da TB:** consideradas somente as relativas ao espécime biológico onde foi isolado o *M. tuberculosis*.

c) Variáveis laboratoriais:

- **bacilemia** (identificação do *M. tuberculosis* no sangue): presente ou ausente, em material colhido em data próxima ao diagnóstico de TB.
- **teste de sensibilidade**: resistente (a uma ou mais drogas), sensível ou não realizado.
- **linfócitos CD4** (somente foram colhidos os dados referentes à contagem de linfócitos T4 realizada através de citômetro de fluxo e nos 6 meses anteriores ou posteriores à data de diagnóstico de TB).
- **Teste tuberculínico** (realizado nos 5 meses anteriores ou posteriores ao diagnóstico de TB).
- **hemograma**: foram coletados dados do hemograma realizado o mais próximo possível da data de coleta do primeiro material onde foi isolado o BK, dentro do prazo máximo de 30 dias anteriores ou posteriores a essa data, desde que não tivesse sido introduzido medicação anti-tuberculose (com essa mesma ressalva para os poucos casos que ultrapassaram esse prazo). Da mesma forma, considerou-se o hemograma do óbito aquele realizado dentro do prazo máximo de 30 dias anteriores a essa data. Caso houvesse referência a transfusão sanguínea em data anterior próxima à data do hemograma analisado, os dados não eram considerados. Definido:

anemia: hemoglobina abaixo de 11,0g% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1992).

leucopenia: leucócitos abaixo de 3.500/mm³ (de acordo com LEE et al. (eds., 1993), os valores de referência no adulto normal, para o limite inferior de leucócitos sanguíneos, é de 3.800/mm³ para homens e de 3.600/mm³ para mulheres; segundo hemograma realizado no laboratório local do CRT, no

período, 3.500/mm³ era o valor de referência para o limite inferior da normalidade).

plaquetopenia: a contagem de plaquetas abaixo de 100.000/mm³

(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1992)

- **laudo histopatológico** (referente ao material onde foi isolado o Mtb):

definido como clássico, atípico, inespecífico ou inconclusivo:

clássico: 1- com necrose caseosa, granulomas, células epitelióides, com ou sem células gigantes, BAAR +; 2- idem ao 1, porém BAAR negativo; 3- referência somente a necrose caseosa, com infiltrado histiocitário; 4- lesão proliferativa, mas sem referência a granulomas ou macrófagos.

atípico: 1- semelhante à TB arreativa, ou seja, com necrose caseosa, sem células epitelióides ou gigantes, com numerosos bacilos; 2- granulomas mal formados; 3- compatível com TB, porém com numerosos BAAR, sugerindo infecção por MOTT; 4- semelhante à descrição de “necrose direta” dada por PAGEL & WOOLF (1949): processo de necrose com predominância de fragmentos de cromatina “redonda” originária de linfócitos desintegrados e não de células epitelióides.

inconclusivo: avaliação prejudicada por insuficiência de dados no laudo histopatológico.

inespecífico: definido como tal pelo patologista.

d) Variáveis radiológicas / de diagnóstico por imagem:

- **Raio-X de tórax:** o radiograma torácico analisado foi aquele realizado no prazo máximo de 30 dias anteriores à data da coleta do material onde foi isolado o BK, com prioridade para aqueles onde o laudo tivesse sido dado

por radiologista ou pneumologista; quando posterior a essa data, considerou-se aquele realizado dentro do primeiro mês de tratamento.

Considerou-se como: - . padrão atípico: infiltrado intersticial difuso ou local, infiltrado reticulo-micronodular, alargamento mediastinal sugerindo adenomegalias;

. padrão típico: infiltrado apical com ou sem caverna, derrame pleural, infiltrados alveolares focais uni ou bilaterais.

. normal: sem qualquer alteração parenquimatosa discernível.

- **ultrassonografia** (tórax, abdomen): para avaliação de hepatomegalia, esplenomegalia e adenomegalias profundas.
- **tomografia computadorizada** (tórax): substituição do laudo radiológico, na ausência deste.

e) Variáveis evolutivas:

- **óbito** (data, encaminhamento para necrópsia e causas constantes do atestado de óbito, quando havia).
- **ocorrência de óbito anteriormente ao diagnóstico de TB**: considerado como aquele ocorrido antes de qualquer resultado positivo para micobactéria (baciloscopia, cultura ou identificação do BK) e sem instauração de tratamento anti-tuberculose.
- **tratamento**: sim ou não, e data de início.
- **resposta ao tratamento**: cura, abandono, óbito durante tratamento, transferência, suspensão do tratamento, falência. Os critérios de alta, abandono de tratamento, falência e recidiva foram os definidos pela Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária (MINISTÉRIO DA SAÚDE,

1995).

- **utilização de anti-retroviral:** sim ou não.
- **relação cronológica entre anti-retroviral e diagnóstico de TB:** anterior, concomitante ou posterior.
- **data da última consulta no serviço.**

3.4. Banco de Dados:

A entrada dos dados dos pacientes do CRT foi realizada unicamente pela autora do presente trabalho, em um banco criado especialmente para esse fim. A compilação e análise dos dados coletados foi feita utilizando-se o *software* Epi-Info versão 6.04a (os testes de associação foram feitos através do Epi-Table e Statcalc). Além disso, utilizou-se o *software* “SPSS versão 7,5 para Windows”, para regressão logística e análise de sobrevivência.

3.5. Análise Estatística:

Primeiramente as variáveis epidemiológicas, clínicas, radiológicas e laboratoriais dos pacientes do CRT foram descritas por meio de proporções, médias, desvios-padrão, medianas e valores extremos.

A seguir foram feitos testes de associação pelo qui-quadrado, com correção pelo Mantel-Haenszel (quando indicada correção), entre a ocorrência de óbito precoce e algumas variáveis de estudo. Quando recomendado, foi utilizado resultado do teste de Fisher. E, da mesma forma, para os grupos 1 e 2, subgrupos 1 e 2, e entre pacientes do grupo com STG e do grupo 1 (objetivo específico 4).

Foi realizado também análise de regressão logística, com as variáveis selecionadas através de análise univariada, para avaliação dos fatores relacionados a óbito precoce.

Para avaliar a diferença de médias de tempo dos diferentes grupos (óbito precoce e não-óbito precoce, grupo 1 e grupo 2, grupo da STG e grupo 1) foi utilizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis.

Quando feita correção pelo Mantel-Haenszel, consta a letra "A" sobrescrita (^A) logo após o valor numérico ou no título da coluna; quando só foi dada, pelo software utilizado, a correção pelo Yates, esta foi utilizada, constando a letra Y sobrescrita (^Y). Não sendo necessária correção, o valor de p é dado sem nenhuma especificação. Da mesma forma, quando utilizado teste de Fisher consta a letra "F" sobrescrita (^F) e quando utilizado teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis consta a letra "K" sobrescrita (^K).

Foi feito o teste de diferença de duas proporções entre:

- a presença de sinais associados e a ocorrência ou não de óbito precoce;
- infecções oportunistas e ocorrência ou não de óbito precoce
- e em determinadas subcategorias e grupos, sendo especificado na tabela quando adotado este procedimento.

Em relação à sobrevida nos grupos de leucopênicos e não-leucopênicos, foi feita a análise utilizando-se o método de Kaplan -Meyer.

4. RESULTADOS

Fase 1:

Na pesquisa realizada nas revistas especializadas brasileiras, citadas na metodologia deste trabalho, não encontramos nenhum caso estudado que pudesse se enquadrar na STG. No entanto, alguns artigos por nós pesquisados na literatura internacional foram ali publicados sob forma de resumo.

Fase 2:

De um total de 2263 laudos de necrópsia do Serviço de Verificação de Óbitos da Capital, foram analisados aqueles onde havia o diagnóstico anátomo-patológico de tuberculose.

Desses, selecionou-se 20 pacientes que apresentavam laudo com caracteres considerados atípicos. Como 19 desses casos tinham como procedência o Hospital das Clínicas de São Paulo, procedeu-se ao levantamento e análise desses prontuários, com o intuito de se verificar se havia confirmação bacteriológica da tuberculose (diagnóstico definitivo, pelo isolamento do *M. tuberculosis*). Dos 16 prontuários encontrados e analisados, 4 pertenciam a pacientes que também possuíam registro no CRT. Esses registros foram também analisados, para complementação de dados.

Dos 20 casos selecionados foi possível a análise, como já dissemos, somente de 16 deles. Infelizmente, no entanto, apesar de constar tuberculose no laudo de necrópsia, com achado de bacilos álcool-ácido resistentes em vários órgãos, não constava identificação da micobactéria nos prontuários de 15 deles. Em pesquisa de possíveis exames desses pacientes em dados

levantados do Instituto Adolfo Lutz, também não foi possível sua confirmação. O caso restante, de 1995, foi incluído na análise.

Fase 3:

Do total de 561 registros encontrados nos livros e listas do Instituto Adolfo Lutz, de pacientes do Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS e com *M. tuberculosis* identificado, foram excluídos 88 pacientes, pelos seguintes motivos:

- 30 não pertenciam ao CRT (não constava registro no serviço);
- 55 não tiveram TB confirmada, ou seja, não constava a identificação da micobactéria em seus prontuários;
- 2 pacientes eram HIV negativos;
- 1 paciente teve identificada somente uma micobactéria não tuberculosa.

Devido a dificuldades operacionais, do total de 473 teoricamente habilitados à inclusão no estudo, foram analisados 436 casos.

Nossa casuística, portanto, é de **436 casos de tuberculose confirmada por identificação do *Mycobacterium tuberculosis*, em pacientes HIV positivos**, detectados de 1986 a 1994 (foi, no entanto, como dissemos acima, incluído um caso de 1995 - detectado a partir do levantamento de dados de necrópsia - na casuística de 1994). A distribuição dos casos ao longo dos anos encontra-se na Tabela 3. Além do fato de que houve um aumento de casos de tuberculose entre HIV positivos, acreditamos que o aumento importante de casos com identificação, a partir de 1991, deve-se, provavelmente, à implantação de forma rotineira no CRT, no final de 1990, de cultivo de todos os

espécimes pulmonares, com encaminhamento ao Instituto Adolfo Lutz para identificação e teste de sensibilidade de todas as culturas positivas para BAAR.

Tabela 3

Número e porcentagem dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo ano de diagnóstico de TB.

Ano	Número	%
1986	4	0,9
1987	8	1,8
1988	4	0,9
1989	23	5,3
1990	41	9,4
1991	94	21,6
1992	94	21,6
1993	82	18,8
1994	86	19,7
TOTAL	436	100,0

4.1. Resultados referentes ao objetivo específico 1:

Os principais dados demográficos, bem como referência a episódio anterior de tuberculose, são apresentados na Tabela 4.

No momento do diagnóstico de TB, a idade média encontrada foi de 33 anos (mediana de 32 e moda de 25); o paciente mais jovem foi uma criança de 3 meses de idade e o mais idoso um homem de 64 anos.

Devido às dificuldades de classificação da variável “cor”, resolvemos agrupá-las em “branca” e “não-branca”, sendo que a cor amarela foi identificada somente em 3 pacientes pelo sobrenome e por conhecimento pessoal, pois os dados de identificação do prontuário não a contemplavam.

A grande maioria dos nossos pacientes pertenciam ao sexo masculino, refletindo a situação encontrada no serviço em que foi realizada a pesquisa e a própria situação da Aids em nosso país.

Tabela 4

Número e porcentagem dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo sexo, cor, presença de TB pregressa e idade.

Variável	Número	%*
1. Sexo		
-masculino	390	89,4
-feminino	46	10,6
2. Cor		
-branca	348	81,3
-não branca	80	18,6
-ignorada	8	1,8
3. TB pregressa		
-sim	91	55,5
-não	73	44,5
-ignorado	272	62,4
4. Faixa etária (anos)		
0-10	1	0,2
11-20	11	2,5
21-30	174	39,9
31-40	178	40,8
41-45	46	10,6
46-50	13	3,0
51-60	11	2,5
61-65	2	0,5
TOTAL	436	100,0

*os percentuais das categorias foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes.

Dados epidemiológicos sobre a tuberculose e a infecção pelo HIV:

Com relação à infecção pelo HIV, os principais dados epidemiológicos encontram-se na Tabela 5. As situações de risco foram agrupadas em 3 categorias (sexual, sanguínea e vertical), sendo que as mais prevalentes foram o homossexualismo e o uso de droga endovenosa. Foram também hierarquizadas em caso de situação de risco associada, com o uso de droga endovenosa sobrepondo-se à categoria sexual.

Tabela 5

Número e porcentagem dos pacientes HIV positivos e com tuberculose confirmada, segundo classificação da infecção pelo HIV e categoria de transmissão.

Variável	Número	%*
1. Classificação clínica por ocasião do diagnóstico de TB*:		
-Aids	249	57,1
-suspeito	127	29,1
-assintomático	60	13,8
2. Categorias de transmissão do HIV		
a) <u>sexual</u>	<u>267</u>	<u>63,0</u>
-homossexual	154	36,3
-bissexual	45	10,6
-heterossexual	68	16,1
b) <u>sanguínea</u>	<u>156</u>	<u>36,8</u>
-uso de droga endovenosa	153	36,1
-transfusão de sangue	2	0,5
-hemofilia	1	0,2
c) <u>vertical</u>	<u>1</u>	<u>0,2</u>
d) <u>ignorado</u>	<u>12</u>	<u>2,8</u>
TOTAL	436	100,0

*os percentuais das categorias encontradas foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes.

**não levando o diagnóstico de TB em consideração para essa classificação.

Analisando as datas de diagnóstico de TB e de Aids, verificamos que em 115 casos estas foram concomitantes, ou seja, muito provavelmente o diagnóstico de TB contribuiu, de maneira decisiva, para que fosse firmado o diagnóstico de Aids. Dos 71 pacientes que tiveram diagnóstico de TB anterior ao diagnóstico de Aids, 5 não preenchem critérios diagnósticos da síndrome até a data da última avaliação clínica constante do prontuário, também não constando da lista de pacientes com Aids notificados no Estado de São Paulo (referida anteriormente). A cronologia entre diagnóstico de TB e diagnóstico de Aids encontra-se especificada na Tabela 6.

Tabela 6

Pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo cronologia entre o diagnóstico de TB e o diagnóstico de Aids.

Diagnóstico de TB em relação ao diagnóstico de Aids:	Número	%
- anterior	71	16,3
- concomitante	115	26,4
- posterior	250	57,3
Tempo entre diagnóstico de TB e diagnóstico de Aids (em dias)*:		
- TB anterior à Aids (N=66)	média: 74,9 mediana: 32	desvio-padrão: 124,1 (extremos: 1-599)
- TB posterior à Aids (N=250)	média: 331,9 mediana: 173	desvio-padrão: 420,5 (extremos: 2-2400)
TOTAL	436	100,0

*Excluindo-se os 115 pacientes com diagnósticos concomitantes e os 5 que não preencheram critérios diagnósticos para Aids, até inclusão no estudo.

Escolaridade:

Em 110 pacientes (25,4%) esse dado não estava especificado no prontuário e em 1 isto não se aplicava (criança). Portanto, de 325 casos onde este estava disponível, encontramos:

1º grau incompleto: 148 (45,6%)

1º grau completo: 59 (18,2%)

2º grau incompleto: 20 (6,2%)

2º grau completo: 56 (17,2%)

superior incompleto: 12 (3,7%)

superior completo: 30 (9,2%)

Dados clínicos por ocasião do diagnóstico de TB:

As Tabelas 7 e 8 mostram, respectivamente, os principais sinais e sintomas, gerais e específicos, e as principais lesões cutâneas encontradas. A ênfase dada em alguns sinais, como visceromegalia, diarreias, lesões cutâneas e infecções associadas, deve-se ao fato de que o questionário foi montado visando pesquisar pontos de semelhança entre a STG e a tuberculose no indivíduo com Aids. Dos sinais e sintomas que podemos atribuir à tuberculose, o mais prevalente foi a febre, referida em 89% dos casos. Vale salientar que 2 pacientes negavam qualquer sintomatologia. Como esperado devido ao baixo número de pacientes HIV positivos que apresentam lesões cavitárias, somente 4,7% apresentaram hemoptoicos e/ou hemoptise (na realidade, houve referência somente a hemoptoicos). Outros sintomas frequentemente encontrados (em ordem decrescente de aparecimento) foram: inapetência,

cefaléia, vômitos, dores abdominais, edema de membros inferiores, icterícia e taquicardia.

Tabela 7

Número e porcentagem dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo dados clínicos.

Variável	Número	%*
1. Presença de sinais e/ou sintomas sugestivos de TB:		
- sim	427	99,5
- não	2	0,5
- ignorado	7	1,6
1.1. Sintomas mais prevalentes:		
- febre	385	89,7
- tosse	344	80,2
- perda de peso	236	55,0
- sudorese noturna	170	39,6
- astenia	168	39,2
- dispnéia	122	28,4
- dor torácica	114	26,6
- hemoptoico/ptise	20	4,7
3. Sinais associados**:		
3.1. diarréia	183	42,0
3.2. hepatomegalia	89 / 200	44,5
3.3. esplenomegalia	42 / 156	26,9
3.4. hepatoesplenomegalia	36 / 153	23,5
3.5. adenomegalias superficiais	194 / 287	67,5
TOTAL	436	100,0

*os percentuais das categorias encontradas foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes.

**os números após a barra referem-se ao total de pacientes com referência à pesquisa do sinal ou sintoma.

Em relação a adenomegalias superficiais, havia referência a exame de cadeias ganglionares somente em 287 pacientes (Tabela 5); desses, 93 (32,4%) não apresentavam gânglios palpáveis por ocasião do diagnóstico de TB, 117 (41%) apresentavam adenomegalia somente em uma região (101 deles em região cervical) e 77 (27%) em 2 ou mais regiões.

As lesões cutâneas descritas variaram desde as pequenas e hipocrômicas até abscessos (incluindo aqui dois pacientes com TB cutânea), com predominância das lesões violáceas sugerindo sarcoma de Kaposi e das lesões exantemáticas. Dos 214 pacientes passíveis de avaliação, porém, 98 (46%) não apresentavam lesão cutânea ao exame físico (Tabela 6).

Quanto à presença de sinais de comprometimento meníngeo, foi possível a avaliação, ou seja, referência à pesquisa do sinal no exame físico, somente em 186 pacientes. Desses, 175 (94%) não apresentavam sinais de comprometimento meníngeo e 11 (6%) apresentavam rigidez de nuca.

Tabela 8

Número e porcentagem dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo lesões cutâneas.

Variável	Número	%*
4. Presença de lesões cutâneas:		
- sim	116	54,2
- não	98	45,8
- ignorado	222	50,9
 4.1. Lesões mais prevalentes:		
- violáceas (compatíveis com SK)	26	12,1
- exantemáticas	16	7,5
- dermatite seborreica	12	4,7
- bolhas (compatível com herpes simples)	10	5,6
- xerodermia	8	3,7
TOTAL	436	100,0

*os percentuais das categorias encontradas foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes.

A concomitância de infecções oportunistas (presentes na data de coleta - ou próximas a esta - do espécime biológico onde foi isolado o BK) verificou-se na maioria dos pacientes, conforme mostra a Tabela 9. Em 114 pacientes, no entanto, a TB era a única infecção presente.

Tabela 9

Número e porcentagem dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo presença de infecções oportunistas concomitantes.

Infecção oportunista concomitante	Número	%*
- sim	290	71,8
- não	114	28,2
- ignorado	32	7,3
Mais prevalentes:		
Candidíase oral	225	55,7
Sarcoma de Kaposi	26	6,4
Herpes simples	21	5,2
Candidíase esofagiana	16	3,9
Septicemia	15	3,7
Leucoplasia pilosa oral	15	3,7
Citomegalovirose	13	3,2
TOTAL	436	100,0

*os percentuais foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes.

Localização da TB:

Foram consideradas somente as localizações correspondentes ao material onde foi identificado o *M.tuberculosis* (em dois pacientes não havia referência ao espécime biológico onde este foi isolado). De 434 pacientes, portanto, 163 (37,6%) apresentaram acometimento extrapulmonar, percentual bastante

superior ao encontrado em pacientes HIV negativos, relatado na literatura (14 a 17%); em 29 pacientes, o sangue foi o único material onde se conseguiu isolar o *M. tuberculosis* (Tabela 10). Além do pulmão, acometido em 310 pacientes (ou 71,4%) e de gânglios, em 77 pacientes (ou 17,7%), houve apresentação renal em 15 (3,5%), meníngea em 14 (3,2%), pleural em 6 (1,4%), medular em 5 (1,2%), intestinal em 4 (0,9%), cutânea em 2 (0,5%), peritoneal em 1 e genital em 1 (0,2%). A Tabela 10 mostra o número de pacientes segundo a localização da TB (isolada ou disseminada).

Tabela 10

Número e porcentagem dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo localização da tuberculose.

Localização da TB	Número	%
1. <u>Isolada</u> (somente 1 sítio):	<u>358</u>	<u>82,5</u>
- pulmonar	271	62,4
- ganglionar	62	14,3
- outras	25	5,8
2. <u>Disseminada</u>	<u>76</u>	<u>17,5</u>
- 2 sítios, excluindo-se sangue:	25	5,8
- sangue e outra(s) localização	22	5,1
- somente sangue	29	6,6
3. <u>Ignorada</u>	<u>2</u>	<u>0,5</u>
TOTAL	436	100,0

*os percentuais das categorias encontradas foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes.

Dados laboratoriais:

Isolamento do *M. tuberculosis* no sangue:

Do total de 106 pacientes onde havia resultado de coleta de sangue realizada concomitantemente ao diagnóstico de TB, esta foi positiva em 51 deles (48%), incluindo os 29 pacientes referidos acima no qual o diagnóstico foi feito somente através de hemocultura. Nos restantes 22, houve identificação no sangue e em outro material, como descrito abaixo:

Sangue e:

espécime de origem pulmonar:	13 (25,5%)
líquor:	3 (5,9%)
espécime de origem pulmonar e líquido:	1 (2%)
espécime de origem pulmonar + urina:	1 (2%)
urina + medula óssea:	1 (2%)
medula óssea:	1 (2%)
gânglio:	1 (2%)
líquido pleural:	1 (2%)

Contagem de CD4 e teste tuberculínico:

a) Teste tuberculínico:

-pregresso: dos 436 pacientes, somente 24 (5,5%) tinham referência a resultado de teste tuberculínico pregresso. Desses 24, verificamos:

.19 (79%) com resultado menor que 5mm

.5 (21%) com resultado entre 16 e 20mm

- por ocasião do diagnóstico de TB (ou seja, realizado no período

compreendido entre aparecimento de sintomas e até 6 meses após diagnóstico): em **27 pacientes (6,2%)** havia resultado de PPD. Desses, verificamos:

- .16 (59%) com resultado entre 0 e 4mm
- . 2 (7,4%) entre 5 e 9mm
- . 5 (18,5%) entre 10 e 14 mm
- . 4 (15%) com resultado igual ou maior que 20mm

Desses 27 somente 3 tinham resultado de teste progressivo, mostrando uma negatização do teste em 2 (de 20mm para 0 e 9mm) e conversão em 1 (de <5mm para 22mm).

b) Contagem sanguínea de linfócitos T4 (CD4):

Foram considerados somente os resultados de testes realizados por citometria de fluxo e no período compreendido entre o aparecimento de sintomas sugestivos de tuberculose e os 3 meses posteriores ao diagnóstico. Como foi só posteriormente a 1994 que esse exame se tornou mais acessível, somente 8 pacientes possuíam esse dado. Nenhuma análise, portanto, pôde ser posteriormente realizada com essa variável. Descreveremos, no entanto, o que encontramos:

- .4 pacientes apresentavam CD4 entre 26 e 71/mm³
- .3 pacientes entre 104 e 151/mm³
- .1 paciente com CD4 de 441/mm³ (com forma pulmonar localizada e sem diagnóstico de Aids até a inclusão no estudo).

Desses 8 pacientes, 4 tinham resultado de teste tuberculínico por ocasião do diagnóstico de TB:

- . 1 com PPD de 0 e CD4 de 44/mm³
- . 2 com PPD de 5 e 9 mm e CD4 de 104 e 151/mm³, respectivamente
- . 1 com PPD de 11mm e CD4 de 71/mm³

Dados de diagnóstico por imagem:

a) Radiografia de tórax:

Dos 310 pacientes com a forma pulmonar da tuberculose, havia referência a resultado de radiografia de tórax em 263 (84,8%). Desses, 150 possuíam laudo emitido por radiologista ou pneumologista e em 113 o resultado estava anotado no prontuário pelo médico consultante. Foram consideradas as radiografias com a data mais próxima da coleta de exame onde foi identificado o BK; caso não houvesse nenhuma em data próxima, considerou-se as realizadas após o início dos sintomas ou, quando posteriores à data de coleta de material, até o terceiro mes de tratamento.

Os laudos foram por nós classificados como típicos ou atípicos. Como padrão atípico consideramos infiltrado intersticial difuso ou local, infiltrado reticulo/micronodular, alargamento mediastinal sugerindo adenomegalias; como padrão típico consideramos infiltrado apical com ou sem caverna, derrame pleural, infiltrados alveolares focais uni ou bilaterais. Os resultados mostraram 42,7% dos casos de Raio-X com padrão atípico e 12,6% sem alteração parenquimatosa discernível (Tabela 11).

Analisando a frequência de adenomegalias mediastinais ao Raio-x de tórax e para todas as formas de tuberculose, encontramos a descrição de imagens sugestivas em 50 casos dos 204 com radiografia de tórax com laudo

emitido por radiologista (24,5%).

Tabela 11

Distribuição dos pacientes HIV positivos com tuberculose pulmonar confirmada*, segundo padrão de radiograma torácico.

Padrão radiológico	Rx com laudo		Rx sem laudo**		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Típico	66	44,0	52	46,0	118	44,9
Atípico	64	42,7	48	42,5	112	42,6
Sem alteração	20	13,3	13	11,5	33	12,5
TOTAL	150	100,0	113	100,0	263	100,0

*excluídos 47 pacientes com tuberculose pulmonar sem Raio-X de tórax ou sem referência ao padrão radiológico.

**referência ao padrão radiológico pelo clínico, na consulta (sem laudo do radiologista).

Dos 77 pacientes com tuberculose ganglionar (isolada ou associada), havia laudo do Raio-X de tórax em 38. Desses, 15 pacientes (39%) apresentavam radiografia normal e em 7 (18%) havia imagens sugerindo adenomegalias mediastinais.

b) Ultrassonografia

Dos 77 pacientes com a forma ganglionar da tuberculose, havia referência a ultrassonografia em 18, sendo possível constatar adenomegalias peritoneais ou retroperitoneais em 10 (56%).

Dados laboratoriais:a) Hemograma:-eritrócitos:

Possível a avaliação desse dado em 406 pacientes (93%).

.média = 3.575.000/mm³; desvio-padrão (d.p.): 705775,3/mm³

.mediana= 3.600.000/mm³; extremos: 1.510.000 e 5.200.000/mm³

hemoglobina:

410 pacientes (94%) com dado disponível.

.média= 10,6 g%; d.p.: 2,2 g%

.mediana= 10,6 g%; extremos: 4,4 - 16 g%

leucócitos:

411 pacientes (94%) com dado disponível.

.média= 6.471/mm³; d.p.: 3.582,9/mm³

.mediana= 5.800; extremos: 400 - 24.300/mm³

linfócitos:

Possível a avaliação em 410 pacientes (94%).

.média: 1.307/mm³; d.p.: 975,7/mm³

.mediana= 1.088/mm³; extremos: 52 - 9.000/mm³

Plaquetas:

Avaliação disponível em 396 pacientes (91%).

.média: 238.184/mm³; d.p.: 120.642,3/mm³

.mediana: 227.000/mm³; extremos: 13.000 - 950.000/mm³

Com relação à diminuição de células, não foi possível a avaliação em 25 pacientes que não possuíam nenhum dos dados (valores de hemoglobina, leucócitos e plaquetas).

De 411, portanto, 263 (64%) apresentaram citopenia (isolada ou associada à diminuição de outra série) por ocasião do diagnóstico de TB, com 16 (3,9%) mostrando uma pancitopenia.

A Tabela 12, a seguir, mostra o perfil do hemograma.

Tabela 12

Número e porcentagem dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo dados de hemograma do diagnóstico.

Variável	Número	%*
Diminuição de células		
- sim	263	64,0
- não	148	36,0
- ignorado	25	5,7
a. anemia (Hb < 11g%)		
- sim	229	55,9
- não	181	44,1
- ignorado	26	5,9
b. leucopenia (leucócitos < 3.500/mm ³)		
- sim	78	19,0
- não	333	81,0
- ignorado	25	5,7
c. Plaquetopenia (plaq. <de 100.000/mm ³)		
- sim	39	9,8
- não	357	90,2
- ignorado	40	10,1
Pancitopenia	16	3,9
TOTAL	436	100,0

*os percentuais foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes.

Testes de sensibilidade:

Dos 199 pacientes com teste de sensibilidade realizado, 162 (81,4%) mostraram sensibilidade às principais drogas antituberculose (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, estreptomicina - 73 foram testados e mostraram sensibilidade também para a etionamida).

A Tabela 13 mostra o perfil de resistência apresentado pelos 37 pacientes (18,6%). Não foi observado resistência ao etambutol, entre os 199 casos testados.

Dos 37 resistentes havia referência a questionamento sobre tuberculose progressa em 21, tendo sido então possível detectar resistência primária em 5 deles e secundária em 16 (Tabela 14).

Tabela 13

Número e porcentagem dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo teste de sensibilidade aos tuberculostáticos* e perfil de resistência.

Variável	Número	%**
1. Sensibilidade:		
- sim	162	81,4
- não	37	18,6
- ignorado	237	54,4
1.1. Perfil de resistência:		
	N=37	
Isoniazida	2	1,0
Rifampicina	5	2,6
Pirazinamida	2	1,0
Etambutol	-	-
Estreptomicina	2	1,0
RMP + INH	9	4,5
INH + PZA	1	0,5
RMP + INH + PZA	9	4,5
RMP + INH + ETh	2	1,0
INH + EMB + PZA	1	0,5
RMP + INH + SM	1	0,5
RMP + INH + SM + ETh	1	0,5
RMP + INH + PZA + ETh	1	0,5
RMP + INH + PZA + EMB + SM	1	0,5
TOTAL	199	100,0

*INH=isoniazida; RMP=rifampicina; PZA=pirazinamida; EMB=etambutol; SM=estreptomicina; ETh=etionamida.

**os percentuais foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes.

Tabela 14

Número e porcentagem dos pacientes HIV positivos, segundo tipo de resistência a drogas.

Tipo de resistência	Número	%
- primária	5	23,8
- secundária	16	76,2
- ignorado	16	43,2
TOTAL	37	100,0

*os percentuais foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria “ignorado” o percentual refere-se ao total de pacientes.

Dados Anátomo-Patológicos

De um total de 76 pacientes submetidos a uma biópsia, houve identificação do *M. tuberculosis* no material examinado em 60 deles, e foi somente desses que nós analisamos o exame histopatológico (Tabela 15). A classificação, feita por nós, em “clássico” e “atípico” (com diferentes níveis) foi baseada, respectivamente, nos achados habitualmente encontrados na tuberculose e nas características atípicas do histopatológico da STG (descrição em “Material e Métodos”).

O padrão avaliado como “clássico” foi o mais prevalente, aparecendo em 80% dos laudos.

O padrão “atípico”, mesmo nos pacientes em fase clínica de Aids, foi pouco descrito (16,4% dos casos). Em alguns laudos, mesmo com o diagnóstico sendo descrito como “sugestivo de tuberculose”, acrescentava-se uma observação referente ao grande número de bacilos presentes na lesão, “sugerindo infecção por *Mycobacterium avium*”.

Tabela 15

Número e porcentagem dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo exame histopatológico.

HISTOPATOLÓGICO	Número	% *
- <u>Clássico</u>	<u>44</u>	<u>80,0</u>
- 1:	8	14,6
- 2	24	43,6
- 3	11	20,0
- 4	1	1,8
- <u>Atípico</u>	<u>9</u>	<u>16,4</u>
- 1	-	-
- 2	4	7,3
- 3	4	7,3
- 4	1	1,8
- <u>Inespecífico**</u>	<u>2</u>	<u>3,6</u>
- <u>Inconclusivo***</u>	<u>5</u>	<u>8,3</u>
TOTAL	60	100,0

*os percentuais foram calculados com a exclusão dos pacientes com dados insuficientes (categoria "inconclusivo"); para essa categoria o percentual refere-se ao total de pacientes da variável estudada.

**incluído um paciente com identificação em líquido pleural e com histopatológico de pleura.

***pacientes com avaliação prejudicada por insuficiência de dados na descrição do histopatológico.

Evolução

Do total de 436 pacientes, 342 (94,7%) tinham óbito conhecido e 19 sabidamente continuavam vivos até inclusão no estudo (data recente de comparecimento em consulta).

Para os restantes 75 (17%), como a data da última consulta no serviço era bastante anterior à inclusão no estudo e não constava óbito no sistema de vigilância de AIDS, consideramos como abandono do serviço e perda de seguimento.

Para pacientes que foram a óbito antes do diagnóstico de TB, o tempo de duração dos sintomas, ou evolução da doença, foi em média de 64,8 dias.

Para 287 pacientes com óbito posterior ao diagnóstico, o tempo entre o diagnóstico de TB e o óbito apresentou uma mediana de 210 dias (Tabela 16).

Tabela 16

Número e porcentagem dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo evolução.

Variável	Número	%*
Óbito:		
-sim	342	94,7
-não	19	5,3
- ignorado	75	17,2
Óbito antes do diagnóstico de TB:		
-sim	55	12,9
-não	370	87,1
-ignorado	11	2,5
Tempo (em dias) entre diagnóstico de TB e óbito:		
- pacientes com óbito posterior ao diagnóstico de TB (N=287**)	Média: 329,9 mediana: 210	d.p. 3290,8 extremos: 1-1524
Duração dos sintomas até óbito**		
Pacientes com óbito anterior ao diagnóstico de TB (N=45**)	média: 64,8 mediana: 60	d.p.: 44,0 extremos: 7-240
TOTAL	436	100,0

*os percentuais foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes da variável estudada.

**pacientes com dado conhecido.

Óbito e tratamento de TB:

Dos 287 pacientes com óbito conhecido e diagnóstico de TB anterior ao óbito, chegou a ser instituído tratamento em 263 deles (77%); em 12, apesar do diagnóstico ter sido feito antes do óbito (mediana de 11 dias), não foi iniciado

tratamento específico. Não foi possível a avaliação desse dado em 12 pacientes. Nos 263 pacientes que chegaram a iniciar o tratamento para TB, o tempo médio de sobrevivência após início de quimioterapia antituberculosa foi de 348 dias (d.p.: 328,2; mediana: 233 e extremos: 1 e 1524).

Tratamento:

Dos 436 pacientes, 347 chegaram a iniciar tratamento. Desses, 141 (41%) morreram durante tratamento (Tabela 17). Foram avaliadas as causas de óbito constantes de 97 atestados de óbito. Dentre 274 citações, as três mais prevalentes foram: Aids, com 91 citações, insuficiência respiratória, com 50 e tuberculose com 28.

O tempo médio decorrido entre o início de tratamento e o óbito, para esses 141 pacientes, foi de 139 dias (d.p. 110,5; mediana:115), variando de 1 a 633 dias.

Dos 347 pacientes havia referência a retratamento de tuberculose em 95 deles: 38 por apresentar recidiva da tuberculose (36,9%, portanto, dos que receberam alta cura) e 43 por retorno após abandono (48,8% dos que abandonaram). Foi constatado falência de tratamento em 14 pacientes (4%).

Tabela 17

Número e porcentagem dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo tratamento específico para TB e resposta ao tratamento.

Variável	Número	%*
3. Tratamento específico para TB:		
- sim	347	83,0
- não	71	17,0
- ignorado	18	4,1
3.1. Tipo de saída (N=347)		
- cura	103	30,4
- abandono	88	26,0
- óbito durante tratamento	141	41,6
- transferência	5	1,4
- suspensão do tratamento**	2	0,6
- ignorado***	8	2,3
TOTAL	436	100,0

*os percentuais foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes da variável estudada.

**suspenso tratamento pelo médico, sem melhora significativa e sem outro diagnóstico.

***sem dados suficientes para avaliação.

Dos 81 pacientes que apresentaram recidiva da tuberculose ou retornaram após abandono de tratamento, houve identificação do BK em 28 deles, no retratamento. De 13 pacientes que possuíam testes de sensibilidade referentes aos dois episódios de TB, pudemos constatar desenvolvimento de resistência (resistência secundária) em 5 (46%).

4.2. Resultados referentes ao objetivo específico 2:

Para podermos averiguar a existência de fatores preditivos para óbito precoce, selecionamos, dentre os 436 pacientes, aqueles que foram a óbito anteriormente ao diagnóstico de TB ou até 60 dias posteriores a este -definido como óbito precoce- e comparamos com aqueles onde tal fato não ocorreu - não-óbito- precoce. Esse último grupo - não-óbito precoce - ficou constituído por 233 pacientes que foram a óbito após 60 dias ou mais de seguimento, de 19 que ainda estavam vivos até a inclusão no estudo e de 54 outros para os quais houve perda de seguimento (o qual foi, porém, de 2 meses no mínimo). Foram excluídos 21 pacientes para os quais não foi possível essa avaliação devido à perda de seguimento antes de completados 2 meses no serviço(alguns não retornaram após coleta do material para exame) e sem óbito conhecido do sistema de vigilância de Aids do Estado.

Constituímos, assim, dois grupos:

obito precoce - com 109 pacientes e

não-óbito precoce - com 306 pacientes.

Analisando as variáveis sexo, faixa etária, cor e ocorrência ou não de TB pregressa, não achamos nenhuma associação estatisticamente significativa com algum grupo (Tabela 18).

O fato de não encontrarmos essa associação em relação a sexo e idade vai nos permitir a análise das outras variáveis. Quanto à variável “cor”, valem as mesmas observações feitas anteriormente na análise dos dados do total de nossa casuística.

É importante também a ausência de associação com algum grupo quanto a episódio anterior de tuberculose, pois, caso contrário, se esta fosse prevalente no grupo de óbito precoce, poderíamos atribuir tal ocorrência a uma possível resistência ao tratamento específico instituído.

Tabela 18

Distribuição de HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo a ocorrência de óbito precoce e dados epidemiológicos.

Variável	Óbito Precoce				valor de <i>p</i>
	Nº	Sim %	Nº	Não %	
1. Sexo					0,7614 ^A
- masculino	98	89,9	272	88,9	
- feminino	11	10,1	34	11,1	
2. Faixa etária (anos)					0,5151
0-20	3	2,8	8	2,6	
21-30	41	37,6	122	39,9	
31-40	45	41,3	128	41,8	
41-50	19	17,4	38	12,4	
>50	1	0,9	10	3,3	
3. TB progressa:					0,1045
- sim	16	48,5	55	43,3	
- não	17	51,5	72	56,7	
- ignorado	76	69,7	179	58,5	
4. Cor:					0,2040
- branca	80	75,5	249	82,7	
- não branca	26	24,5	52	17,3	
- ignorada	3	2,8	5	1,6	
TOTAL	109	100,0	306	100,0	

*os percentuais das categorias foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes do grupo.

Quando analisamos os dados referentes à infecção pelo HIV, no

entanto, podemos verificar que o óbito precoce esteve associado de forma estatisticamente significante ($p=0,0027$) com a classificação clínica da infecção pelo HIV por ocasião do diagnóstico de TB, tendo esse grupo uma maior proporção de pacientes na fase de AIDS-doença (Tabela 19).

Tabela 19

Distribuição dos pacientes HIV positivos e com tuberculose confirmada, segundo ocorrência de óbito precoce e classificação clínica da infecção pelo HIV por ocasião do diagnóstico de TB.

Variável	Óbito Precoce				valor de p
	Sim		Não		
	Nº	%	Nº	%	
Classif. clínica por ocasião do diagn.					0,0027
TB:					
- Aids	77	70,6	161	52,6	
- suspeito	25	23,0	97	31,7	
- assintomático	7	6,4	48	15,7	
TOTAL	109	100,0	306	100,0	

Outra variável que esteve estatisticamente associada com o óbito precoce ($p=0,0011$) foi a categoria de transmissão do HIV, a transmissão por via sexual sendo mais importante que a transmissão por via sanguínea (Tabela 20).

Tabela 20

Distribuição dos pacientes HIV positivos e com tuberculose confirmada, segundo ocorrência de óbito precoce e via de transmissão do HIV.

Variável	ÓBITO PRECOCE				valor de p^{A**}
	Sim		Não		
	Nº	% *	Nº	%*	
Via de transmissão do HIV:					0,0011^A
a) <u>sexual</u>	<u>79</u>	<u>75,2</u>	<u>168</u>	57,0	
- homossexual	49	46,7	97	32,9	
- bissexual	11	10,5	31	10,5	
- heterossexual	19	18,1	40	13,6	
b) <u>sanguínea</u>	<u>26</u>	<u>24,8</u>	<u>126</u>	<u>42,7</u>	
- uso de droga endovenosa	26	24,8	123	41,7	
- transfusão de sangue	-	0,0	2	0,7	
- hemofilia	-	0,0	1	0,3	
c) <u>vertical</u>	-	-	<u>1</u> ^{***}	<u>0,3</u>	
d) <u>ignorado</u>	<u>4</u>	<u>3,7</u>	<u>11</u>	<u>3,7</u>	
TOTAL	109	100,0	306	100,0	

*os percentuais das categorias encontradas foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes.

**teste de associação pelo χ^2 MH (Mantel-Haenszel), feito a partir do total de cada categoria de transmissão, com exclusão da categoria "ignorado".

***excluído do teste de associação pelo χ^2 .

Na Tabela 21, que mostra relação cronológica entre diagnóstico de TB e diagnóstico de Aids, verificamos que, de maneira concordante com a classificação clínica, também houve associação entre óbito precoce e diagnóstico de Aids anterior ao de TB ($p=0,0002$).

Tabela 21

Distribuição dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo grupo e relação cronológica entre diagnóstico de TB e de Aids.

Variável	<u>Óbito precoce</u>				valor de p
	<u>Sim</u>		<u>Não</u>		
	Nº	%	Nº	%	
Diagnóstico de TB em relação ao diagnóstico de Aids:					0,0002
- anterior	11	10,1	56	18,3	
-concomitante	17	15,6	92	30,1	
- posterior	81	74,3	158	51,6	
TOTAL	109	100,0	306	100,0	

Quanto ao tempo entre diagnóstico de TB e de Aids (Quadro 2), não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, quer o diagnóstico de TB tenha sido feito antes ou depois do diagnóstico de Aids (apesar do diagnóstico de TB ter sido bem mais próximo à data do diagnóstico de Aids, no grupo de óbito precoce).

Quadro 2

Tempo (em dias) entre diagnósticos de TB e de Aids*.

	<u>Óbito Precoce</u>			valor de p ^{(K)**}
	<u>Sim*</u>		<u>Não*</u>	
TB anterior à Aids	N=11		N=53	
	Média: 23,7 d.p.: 16,5		média: 86,9 d.p.: 135,8	0,1258
	Mediana: 14		mediana: 32	
	Extremos: 4-43		extremos: 1-599	
TB posterior à Aids	N=81		N=158	0,7904
	Média: 341,1 d.p.: 446,6		média: 339,2 d.p.: 418,3	
	Mediana: 174		mediana: 170,5	
	Extremos: 8-2400		extremos: 4-2237	

*excluindo-se os pacientes com diagnósticos concomitantes e 3 do grupo de não-óbito precoce que não preenchem critério de diagnóstico de Aids até a data de inclusão no estudo.

** teste de Kruskal-Wallis.

Analisando a ocorrência de óbito precoce e a localização da TB (Tabela 22), verificamos que este está associado, de maneira estatisticamente significativa ($p < 0,0001$), com a forma disseminada da tuberculose. Além disso, encontramos significância estatística também em relação às formas isoladas (pulmonar ou ganglionar ou outras) e ao tipo de TB disseminada. Foi observado uma proporção muito maior, no grupo de óbito precoce, de pacientes que tiveram o bacilo isolado somente no sangue e uma proporção maior de pacientes com a forma isolada ganglionar, no grupo de não-óbito precoce.

Tabela 22

Distribuição dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo ocorrência de óbito precoce e localização da TB.

Localização da TB	ÓBITO PRECOCE				valor de p
	Sim		Não		
	Nº	%*	Nº	% *	
1. Localização da TB					<0,0001 A**
- isolada (somente 1 sítio)	71	66,4	269	87,9	
- disseminada	36	33,6	37	12,1	
- ignorada	2	1,8	-	-	
1.1. Isolada					0,0051
- pulmonar	59	83,1	201	74,7	
- ganglionar	4	5,6	54	20,1	
- outras	8	11,3	14	5,2	
1.2. disseminada					0,0002
-2 sítios, excluindo-se sangue	6	16,6	19	51,4	
- sangue e outra localização	8	22,2	12	32,4	
- somente sangue	22	61,2	6	16,2	
TOTAL	109	100,0	306	100,0	

*os percentuais das categorias encontradas foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes.

**A: teste de associação pelo χ^2 MH (Mantel-Haenszel, com exclusão da categoria "ignorado".

O tempo médio de duração dos sintomas até diagnóstico (ou até óbito, para aqueles com óbito anterior ao diagnóstico de TB) foi de 60 dias para os pacientes com óbito precoce e de 67 dias para aqueles do grupo não-óbito precoce (Quadro 3), não sendo a diferença estatisticamente significativa ($p=0,4623$).

Quadro 3

Duração dos sintomas no grupo de óbito precoce e não-óbito precoce.

	<u>Óbito Precoce</u>		valor de p^{K*}	
	<u>Sim</u>	<u>Não</u>		
Duração dos sintomas (em dias)**	N=94	N=258	0,4623	
média: 60,8	d.p.: 41,7	média: 67,3		d.p.: 54,9
mediana: 60		mediana: 60		
extremos: 7-240		extremos: 7-390		

*Kruskal-Wallis.

**excluindo-se os pacientes que não possuíam esse dado.

Não houve associação entre óbito precoce e presença ou prevalência de sinais ou sintomas sugestivos de tuberculose (Tabela 23).

Tabela 23

Distribuição dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo ocorrência de óbito precoce e sinais ou sintomas sugestivos de TB.

Sinais e/ ou sintomas sugestivos de TB:	<u>Óbito Precoce</u>				valor de <i>p</i>
	<u>Sim</u>		<u>Não</u>		
	Nº	%*	Nº	%*	
					0,5394 ^{F**}
- sim	109	100,0	300	99,3	
- não	-	-	2	0,7	
- ignorado	-	-	4	1,3	
<u>1.1. Sinais/Sintomas</u>					0,2471
<u>prevalentes:</u>					
- febre	100	91,7	270	89,4	
- tosse	84	77,1	244	80,8	
-perda de peso	53	48,6	173	57,3	
- sudorese noturna	37	33,9	126	41,7	
- astenia	45	41,3	112	37,1	
- dispnéia	41	37,6	78	25,8	
- dor torácica	30	27,5	79	26,2	
- hemoptoico/ptise	8	7,3	11	3,6	
TOTAL	109	100,0	306	100,0	

*os percentuais das categorias encontradas foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes do grupo.

**utilizado teste de Fisher (com exclusão da categoria "ignorado")

Quanto aos outros sinais/sintomas, porém, o óbito precoce esteve associado de maneira estatisticamente significativa à diarreia, esplenomegalia, hepatoesplenomegalia e adenomegalias superficiais (Tabela 24).

Tabela 24

Distribuição dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo ocorrência de óbito precoce e sinais clínicos associados.

Variável	<u>Óbito Precoce</u>				valor de p^{**}
	<u>Sim</u>		<u>Não</u>		
	Nº	%*	Nº	%*	
2. Sinais/sintomas associados***:					
2.1. diarréia	60 / 109	55,0	114 / 306	37,3	0,0012
2.2. hepatomegalia	34 / 67	50,7	53 / 123	43,1	0,3114
2.3. esplenomegalia	24 / 51	47,1	17 / 96	17,7	0,0002
2.4. hepatoesplenomegalia	20 / 50	40,0	15 / 95	15,8	0,0012
2.5. adenomegalias superficiais	31 / 58	53,4	154 / 213	72,3	0,0062
Lesões cutâneas:					
					0,2302
- sim	30	61,2	78	50,0	
- não	19	38,8	78	50,0	
- ignorado	60	55,0	150	49,0	
TOTAL	109	100,0	306	100,0	

*os percentuais das categorias encontradas foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes do grupo.

**comparação de proporções.

***os números após a barra referem-se ao total de pacientes com referência à pesquisa do sinal ou sintoma.

A diminuição das células do sangue periférico (citopenia) esteve significativamente associada com óbito precoce, quer tenha sido anemia, leucopenia ou plaquetopenia (Tabela 25). A pancitopenia esteve presente em 13 pacientes com óbito precoce (12,4% daqueles com dados conhecidos) e em 3 pacientes de não-óbito precoce (1% daqueles com dados conhecidos), tendo sido essa diferença de proporção estatisticamente significativa ($p < 0,0001$).

Tabela 25

Distribuição dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo ocorrência de óbito precoce e dados de hemograma do diagnóstico.

Variável	ÓBITO PRECOCE				Valor de p^{A**}
	Sim		Não		
	Nº	% *	Nº	%*	
1. Diminuição de células:					<0,0001
- sim	84	80,0	168	57,9	
- não	21	20,0	122	42,1	
- ignorado	4	3,7	16	5,2	
anemia					<0,0001
- sim	80	76,2	139	48,1	
- não	25	23,8	150	51,9	
- ignorado	4	3,7	17	5,6	
leucopenia					0,0035
- sim	30	28,6	45	15,5	
- não	75	71,4	245	84,5	
- ignorado	4	3,7	16	5,5	
Plaquetopenia					<0,0001
- sim	21	20,4	18	6,5	
- não	82	79,6	260	93,5	
- ignorado	6	5,5	28	9,2	
TOTAL	109	100,0	306	100,0	

* os percentuais foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes do grupo.

**A: teste de associação pelo χ^2_{MH} (Mantel-Haenszel), com exclusão dos ignorados.

A presença de infecções oportunistas concomitantes esteve associada de modo estatisticamente significativa à ocorrência de óbito precoce ($p=0,0003$). Além disso, houve associação também na ocorrência de determinadas doenças oportunistas, como candidíase oral ($p=0,0141$) neurocriptococose ($p=0,0051$) e septicemia ($p=0,0012$) (Tabela 26).

Tabela 26

Distribuição dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo ocorrência de óbito precoce e presença de infecções oportunistas concomitantes.

Variável	ÓBITO PRECOCE				valor de p
	Sim		Não		
	Nº	%*	Nº	%*	
1. Infecções oportunistas :					0,0003^{A**}
- sim	87	85,3	188	66,4	
- não	15	14,7	95	33,6	
- ignorado	7	6,4	23	7,5	
1.1. I.O. prevalentes					p***
Candidíase oral	67	65,7	146	51,6	0,0141
Sarcoma de Kaposi	10	9,8	15	5,3	0,1135
septicemia	9	8,8	4	1,4	0,0012
neurocriptococose	7	6,9	3	1,1	0,0051
monilíase esofágica	6	5,9	10	3,5	0,4656
herpes simples	5	4,9	13	4,6	0,8831
citomegalovirose	3	2,9	9	3,2	0,8312
leucoplasia pilosa	3	2,9	11	3,9	0,8973
isoporíase intestinal	1	1,0	8	2,8	0,4990
TOTAL	109	100,0	306	100,0	

*os percentuais foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes do grupo.

**A: teste de associação pelo χ^2 MH (Mantel-Haenszel, com exclusão da categoria "ignorado".

***comparação de proporções.

Houve uma associação estatisticamente significativa entre presença de bacilemia e óbito precoce ($p=0,0002$) o que concorda com a associação encontrada entre tuberculose disseminada (conforme definimos) e óbito precoce (Tabela 27).

Tabela 27

Distribuição dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo ocorrência de óbito precoce e bacilemia .

Bacilemia	Óbito Precoce				valor de p^{**}
	Sim		Não		
	Nº	%*	Nº	%*	
- sim	30	69,8	18	31,6	0,0002
- não	13	30,2	39	68,4	
- ignorado	66	60,6	249	81,4	
TOTAL	109	100,0	306	100,0	

*Os percentuais foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria “ignorado” o percentual refere-se ao total de pacientes do grupo.

* teste de associação pelo χ^2_{MH} (Mantel-Haenszel), com exclusão da categoria “ignorado”.

Na análise dos dados histopatológicos foram incluídos, como já dissemos, somente os pacientes com exames histológicos nos quais foi identificado o *M. tuberculosis*. A categoria “inconclusivo” refere-se a pacientes com avaliação prejudicada por insuficiência de dados. O óbito precoce não esteve associado com padrão histológico atípico das lesões; ao contrário, a proporção de lesões com essa característica foi maior no grupo de não-óbito precoce (Tabela 28).

Tabela 28

Distribuição dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo ocorrência de óbito precoce e exame histopatológico.

Histopato lógico*	Óbito Precoce				valor de p^{F***}
	Nº	Sim %**	Nº	Não %**	
- <u>Clássico:</u>	<u>8</u>	<u>88,9</u>	<u>32</u>	<u>76,2</u>	0,4699
- 1	1	11,1	6	14,3	
- 2	4	44,5	18	42,9	
- 3	3	33,3	8	19,0	
- 4	-	-	-	-	
- <u>Atípico</u>	<u>1</u>	<u>11,1</u>	<u>8</u>	<u>19,0</u>	
- 1	-	-	-	-	
- 2	-	-	4	9,5	
- 3	1	11,1	3	7,2	
- 4	-	-	1	2,3	
- <u>Inespecífico****</u>	-	-	<u>2</u>	<u>4,8</u>	
- <u>Inconclusivo</u>	-	-	<u>5</u>	<u>10,6</u>	
TOTAL	9	100,0	47	100,0	

*Clássico: 1- com necrose caseosa, granulomas, células epitelióides, com ou sem células gigantes, BAAR +; 2- idem ao 1, porém BAAR negativo; 3- referência somente a necrose caseosa, com infiltrado histiocitário; 4- lesão proliferativa, mas sem referência a granulomas ou macrófagos. Atípico: 1- semelhante à TB arreativa, ou seja, necrose caseosa, sem células epitelióides ou gigantes, com numerosos bacilos; 2- granulomas mal formados; 3- compatível com TB, porém com numerosos BAAR, sugerindo infecção por MOTT; 4- semelhante à descrição de necrose direta.

**os percentuais foram calculados com a exclusão dos pacientes com dados insuficientes (categoria "inconclusivo"); para a categoria "inconclusivo" o percentual refere-se ao total de pacientes da variável estudada.

****teste de Fisher, com exclusão das categorias "inconclusivo" e "inespecífico".

****incluído um paciente com identificação do bacilo em líquido pleural e com histológico de pleura.

Na Tabela 29 apresentamos os dados referentes ao radiograma torácico. Apesar de termos encontrado proporção maior de padrão atípico nos pacientes com óbito precoce e de padrão típico nos pacientes do grupo não-óbito precoce, não houve associação quando analisamos as 3 categorias, ou seja, quando incluímos as radiografias sem alteração. Se compararmos,

porém, aqueles com padrão radiológico típico aos pacientes com padrão atípico, poderemos observar uma associação entre óbito precoce e padrão radiológico atípico que, se não foi estatisticamente significativa, teve um nível de significância de 0,099 ($p=0,099$).

Tabela 29

Distribuição dos pacientes HIV positivos com tuberculose pulmonar confirmada, segundo ocorrência de óbito precoce e radiograma torácico*.

Padrão radiológico**	<u>Óbito precoce</u>				valor de <i>p</i>
	<u>Sim</u>		<u>Não</u>		
	Nº	%	Nº	%	
- típico	8	29,6	55	47,0	0,2483
- atípico	15	55,6	47	40,2	
- sem alteração	4	14,8	15	12,8	
TOTAL	27	100,0	117	100,0	

* Analisados somente pacientes com Rx de tórax com laudo.

**Considerando como padrão atípico: infiltrado intersticial difuso ou local, infiltrado reticulo/micronodular, alargamento mediastinal sugerindo adenomegalias; como padrão típico: infiltrado apical com ou sem caverna, derrame pleural, infiltrados alveolares focais uni ou bilaterais.

Para avaliarmos instituição de tratamento e ocorrência ou não de óbito precoce, fizemos a análise seja incluindo os 55 pacientes que foram a óbito antes do diagnóstico de TB (e que fazem parte do grupo de óbito precoce), seja excluindo-os. Nas duas análises, encontramos associação estatisticamente significativa entre óbito precoce e ausência de tratamento ($p<0,0001$).

A fim de excluir a possibilidade do óbito precoce ter sido causado por

abandono de tratamento, avaliamos essa variável nos dois grupos. Para tanto, excluimos 103 pacientes do grupo de não-óbito precoce que completaram o tratamento e tiveram alta cura, pois a comparação não seria possível se fosse inclusa essa categoria, visto que os pacientes do grupo de óbito precoce não tiveram tempo para isso. Contrariamente a essa possibilidade, o que observamos foi um alto percentual de pacientes que abandonaram tratamento no grupo de não-óbito precoce, em contraposição a somente 1 paciente no grupo de óbito precoce.

Por outro lado, a presença de cepa resistente nos pacientes dos dois grupos que foram a óbito durante tratamento não contribuiu, ao menos de forma estatisticamente significativa, para a precocidade do óbito (Tabela 30).

Tabela 30

Distribuição dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo ocorrência de óbito precoce, tratamento específico para TB e resistência do bacilo.

Variável	Óbito Precoce				valor de p**
	Sim		Não		
	Nº	%*	Nº	%*	
-Tratamento específico					<0,0001^A
- sim	39	37,5	297	99,3	
- não	65***	62,5	2	0,7	
- ignorado	5	4,6	7	2,3	
--Abandono de tratamento:	N=39		N=194+		<0,0001^A
-sim	1	2,6	79	42,0	
- não	38	97,4	109	58,0	
- ignorado	-	-	6	3,1	
--Cepa resistente (p/ os que foram a óbito durante tratamento)	N=38		N=103		0,9177 ^A
- sim	5	31,3	16	32,7	
- não	11	68,7	33	67,3	
- ignorado	22	57,9	54	52,4	

*Os percentuais foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes do grupo.

**teste de associação pelo χ^2_{MH} (Mantel-Haenszel, com exclusão da categoria "ignorado").

***incluídos os 55 pacientes que foram a óbito antes do diagnóstico de TB.

+excluídos 103 pacientes que tiveram alta cura.

Supondo que um retardo na instituição do tratamento pudesse ter contribuído para o óbito precoce, analisamos o tempo decorrido entre o diagnóstico de TB e a instituição de tratamento nos dois grupos. Verificamos, porém, que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,4787$). O tempo médio (em dias) no grupo de óbito precoce foi de 0,848 (significando início de tratamento praticamente no mesmo dia do diagnóstico) e no outro grupo de 9,376.

Análise multivariada:

Para uma melhor avaliação dos fatores preditores de óbito precoce, fizemos também uma análise de regressão logística. Para escolha das variáveis mais significativas a serem introduzidas no modelo, fizemos primeiro uma análise univariada (excluídas algumas poucas variáveis). A Tabela 31 mostra os achados dessa análise univariada realizada.

Tabela 31

Análise univariada dos fatores prognósticos para óbito precoce.

Variável	Categoria	O.R.	I.C. (O.R.)	P
1. Sexo	Masc.	1,11	0,52 - 2,44	0,7689
	Fem.	1,00		
2. Faixa etária	0-30	0,81	0,42-1,59	0,8031
	31-40	0,84		
	41-65	1,00		
3. TB pregressa	Sim	1,23	0,53 - 2,84	0,1075
	Não	1,00		
	Ignorado	1,80		
4. Cor	Branca	1,00	0,88 – 2,74	0,2078
	Não branca	1,56		
	Ignorada	1,87		
5. Classificação clínica por ocasião diagnóstico TB	Aids	3,28	1,35 – 8,34	0,0035
	Suspeito	1,77		
	Assintomático	1,00		
6. Vias de Transmissão do HIV	Sexual	2,28	1,35 – 3,88	0,0053
	Sanguínea	1,00		
	Ignorada	1,62		
7. Localização da TB	Isolada	1,00	2,17 - 6,63	< 0,0001
	Disseminada	3,79		
7.1. Isolada	Pulmonar	3,96	1,31 - 13,45	< 0,0001
	Ganglionar	1,00		
	Outras	7,71		
7.2. Disseminada	2 sítios, excluindo sangue	1,00	0,49 - 9,27	< 0,0001
	sangue e outro local	2,11		
	somente sangue	11,61		
8. Lesões Cutâneas	Sim	1,58	0,78 - 3,20	0,2344
	Não	1,00		
	Ignorado	1,64		
9. Anemia	Sim	3,45	2,03 - 5,91	< 0,0001
	Não	1,00		
	Ignorado	1,41		

Continuação da Tabela 31:

Variável	Categoria	O.R.	I.C. (O.R.)	P
10. Leucopenia	Sim	2,18	1,24 - 3,82	0,0125
	Não	1,00		
	Ignorado	0,82	0,22 - 2,71	
11 Plaquetopenia	Sim	3,70	1,79 - 7,67	0,0004
	Não	1,00		
	Ignorado	0,68	0,24 - 1,80	
12. Bacilemia	Sim	5,00	1,96 - 12,99	*
	Não	1,00		
	Ignorado	0,80	0,38 - 1,67	
13. Padrão Radiológico	Típico	1,00		**
	Atípico	2,19	0,78 - 6,26	
	Sem alteração	1,83	0,40 - 8,11	
14. Infecção Oportunista	Sim	2,93	1,55-5,60	0,0020
	Não	1,00		
	Ignorado	1,93	0,63-5,82	
14. Tratamento	Sim	1,00		**
	Não	247,50	56,22 - 1523,11	
	Ignorado	4,35	1,02 - 17,60	
15. Abandono de tratamento	Sim	1,00		**
	Não	14,16	2,04 - 282,03	
	Ignorado	0,00?		
16. Cepa resistente	Sim	1,00		0,9424
	Não	1,07	0,28 - 4,27	
	Ignorado	1,30	0,38 - 4,67	

*excluído da análise (preferiu-se colocar a localização da TB, que incluiria a forma disseminada).

** não incluídos na análise devido ao número elevado de "ignorados/não se aplica".

As variáveis selecionadas para a elaboração do modelo multivariado foram: localização da TB ($p < 0,0001$), anemia ($p < 0,0001$), plaquetopenia ($p <$

0,0001), classificação clínica da infecção pelo HIV por ocasião do diagnóstico de TB ($p=0,0035$), via de transmissão do HIV ($p=0,0053$). Como foram excluídos 2 casos com localização da TB ignorada, a análise foi feita com 413 pacientes.

Iniciou-se o processo de modelagem com a variável "localização da TB". A seguir, introduziu-se a variável "anemia", que foi mantida no modelo, pois as duas continuaram estatisticamente significantes. A terceira variável introduzida foi "plaquetopenia", que foi significativa e manteve a significância das outras duas. A próxima variável - "classificação clínica da infecção pelo HIV por ocasião do diagnóstico de Aids" - também foi significativa, com permanência das outras. A próxima variável introduzida, "via de transmissão do HIV" teve nível de significância um pouco acima do assumido neste estudo ($p=0,054$), somente a categoria "transmissão sexual" tendo sido significativa ($p=0,016$). Embora a variável "leucopenia" tenha sido estatisticamente significativa na análise univariada, ela perdeu essa significância quando introduzida no modelo multivariado. A variável "infecção oportunista", significativa no modelo univariado, não o foi quando introduzida no multivariado. Testamos também a variável "TB progressa": não era significativa no modelo univariado e continuou não sendo no multivariado. As variáveis "bacilemia", "padrão radiológico" e "tratamento" não entraram no modelo devido ao alto número de "ignorados/não se aplica" no modelo. O modelo multivariado final está apresentado na Tabela 32.

Foram fatores de risco independentes para o óbito precoce, em

pacientes HIV positivos com tuberculose: localização da tuberculose, anemia, plaquetopenia, classificação clínica da infecção pelo HIV por ocasião do diagnóstico de TB e a via de transmissão do HIV.

Tabela 32

Modelo multivariado final dos fatores de risco para óbito precoce em pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada.

Variável	Categoria	O.R. (bruta)	O.R. (ajustada)	I.C. 95% (O.R. a)	p
Localização da TB	Isolada	1,00	1,00		0,0001
	Disseminada	3,69	3,13	1,8 – 5,6	
Anemia	Sim	3,45	2,73	1,6 - 4,7	0,0015
	Não	1,00	1,00		
	Ignorado	1,41	2,77	0,4 - 17,8-	
Plaquetopenia	Sim	3,70	2,89	1,4 - 6,3	0,0055
	Não	1,00	1,00		
	Ignorado	0,68	0,42	0,1 - 1,9	
Classificação clínica (HIV)	Aids	3,28	2,03	0,8 - 5,4	0,0194
	Suspeito	1,77	3,21	1,3 - 7,9	
	Assintomático	1,00	1,00		
Via de transmissão	Sexual	2,28	1,95	1,1 - 3,4	0,0547
	Sanguínea	1,00	1,00		
	Ignorada	1,62	1,68	0,5 - 6,2	

4.3. Resultados referentes ao objetivo específico 3:

De acordo com o primeiro objetivo geral de nosso trabalho, e já tendo constatado a existência de casos de tuberculose na nossa população que apresentaram características atípicas em relação à tuberculose clássica, selecionamos, dentre os 436 pacientes, aqueles que **não faziam uso de qualquer droga anti-retroviral (ARV) anteriormente ao diagnóstico de tuberculose** e constituímos **dois grupos**, conforme referido em “Material e Métodos” (grupo 1 com leucócito abaixo de 3500/mm³ e grupo 2 com leucócitos igual ou acima de 3500/mm³).

Nesses dois grupos analisamos os dados clínicos, laboratoriais e radiográficos existentes por ocasião do diagnóstico de TB.

Dados epidemiológicos:

Na análise dos dados referentes a sexo, idade e ocorrência ou não de tuberculose pregressa, não encontramos qualquer associação estatisticamente significativa com qualquer dos grupos (Tabela 33). A ausência de diferença quanto a sexo e idade nos permite compará-los, de acordo com nosso objetivo, quanto a determinadas características clínicas, laboratoriais e evolutivas.

Tabela 33

Distribuição dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada e não utilização de anti-retroviral anteriormente ao diagnóstico de TB, segundo grupo*, sexo, faixa etária e tuberculose progressa.

Variável	GRUPO 1		GRUPO 2		Valor de <i>p</i>
	Nº	%**	Nº	%**	
1. Sexo					0,2287 ^{A***}
-masculino	55	93,2	251	87,8	
-feminino	4	6,8	35	12,2	
2. Faixa etária (em anos)					0,8232 ^{A****}
Menor de 1	-	-	1	0,35	
1-10	-	-	-	-	
11-20	2	3,4	8	2,8	
21-40	49	83,0	235	82,2	
41-50	8	13,6	35	12,2	
>50	-	0	7	2,5	
3. TB progressa					0,1426
-sim	12	60,0	40	36,7	
-não	8	40,0	69	63,3	
-ignorado	39	66,1	177	61,9	
TOTAL	59	100,0	286	100,0	

*Critério para divisão dos grupos: grupo 1 com leucócitos abaixo de 3500/mm³; grupo 2 igual ou acima de 3500/mm³.

**os percentuais das categorias encontradas foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes do grupo.

*****A**: teste de associação pelo χ^2 M H (Mantel-Haenszel)

****o teste de associação pelo χ^2 M H (Mantel-Haenszel) foi realizado agrupando-se as faixas etárias em duas: de 1 a 40 anos e de 41 e mais.

Conforme mostra a Tabela 34, na análise dos dados referentes à infecção pelo HIV constatamos uma associação estatisticamente significativa (**p=0,0401**) em relação à cronologia de diagnóstico de TB e de Aids, com o

grupo 1 (leucopênicos) apresentando uma proporção maior de pacientes que tiveram o diagnóstico de TB posterior ao de Aids. Não houve associação estatisticamente significativa com qualquer dos grupos quanto à classificação clínica da infecção pelo HIV por ocasião do diagnóstico de TB e via de transmissão do HIV.

Tabela 34

Distribuição dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada e não utilização de anti-retroviral anteriormente ao diagnóstico de TB, segundo grupo e dados epidemiológicos referentes à infecção pelo HIV.

Variável	GRUPO 1		GRUPO 2		Valor de p
	Nº	%*	Nº	%*	
1. Classif. clínica:					0,1559
-Aids	39	66,1	150	52,4	
-suspeito	14	23,7	92	32,2	
-assintomático	6	10,2	44	15,4	
2. Via de transmissão do HIV**:					0,9814 ^{A**}
- sexual	36	61	171	59,8	
-sanguínea	23	39	110	38,5	
-vertical	--	-	1	0,35	
-ignorado	--	-	4	1,4	
3. Diagnóstico de TB em relação ao de Aids:					0,0401
- anterior	10	16,9	47	16,4	
- concomitante	9	15,3	89	31,2	
- posterior	40	67,8	150	52,4	
TOTAL	59	100,0	286	100,0	

*os percentuais das categorias encontradas foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes do grupo.

**A: teste de associação pelo χ^2 M H (Mantel-Haenszel), com exclusão das categorias "vertical" e "ignorado".

Quanto ao tempo entre diagnóstico de TB e de Aids, também não houve

diferença estatisticamente significativa entre a média dos dois grupos, quando o diagnóstico de TB é anterior ao diagnóstico de Aids (Quadro 3). Esta, porém, se verifica quando este é anterior ao de TB ($p=0,0264$).

Quadro 4

Tempo entre diagnóstico de TB e de Aids*, por grupo.

	<u>GRUPO 1</u>	<u>GRUPO 2</u>	Valor de p**
<u>TB anterior à Aids</u>	N=10	N=45	
	média: 116,3 d.p.:187,3 mediana: 17,5 extremos: 9-477	média: 63,4 d.p.: 90,9 mediana: 32 extremos:1-391	0,8187
<u>TB posterior à Aids</u>	N=40	N=150	
	média:374,7 d.p.: 437,81 mediana: 253 extremos: 13-2030	média: 277,8 d.p.: 410,9 mediana: 112 extremos: 2-2400	0,0264

*tempo em dias e excluindo-se os pacientes com diagnósticos concomitantes e os que não preenchiam critério de diagnóstico de Aids até a data de inclusão no estudo.

**calculado através de teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis.

Dados clínicos:

O tempo de duração dos sintomas até diagnóstico (ou até óbito, para os que foram a óbito antes do diagnóstico de tuberculose) foi avaliado para 47 pacientes do grupo 1 e 244 pacientes do grupo 2 que tinham esse dado disponível. Houve uma diferença estatisticamente significativa entre a média

dos dois grupos ($p=0,0126$) (Quadro 5).

Quadro 5

Duração dos sintomas até diagnóstico ou óbito, segundo grupo.

- Grupo 1: N=47

média: 59,3 dias desvio-padrão: 63,1

mediana: 45 dias

extremos: 7-390

- Grupo 2: N=244

média: 70 dias desvio-padrão: 52,5

mediana: 60 dias

extremos: 7-365

$p=0,0126^*$

*(teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis).

Quanto aos sinais clínicos, não houve associação com qualquer dos grupos em relação à presença de visceromegalia, adenopatias superficiais ou sinais meníngeos; observamos, no entanto, uma maior proporção de pacientes com esplenomegalia no grupo 1 (Tabela 35).

Tabela 35

Distribuição dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo grupo e sinais clínicos.

Variável	GRUPO 1		GRUPO2		valor de p
	Nº *	%**	Nº *	%**	
Hepatomegalia	12 / 25	48,0	53 / 135	39,3	0,4137
Esplenomegalia	8 / 21	38,1	28 / 110	25,5	0,2344
Hepatoesplenomegalia	6 / 19	31,6	25 / 109	22,9	0,6021 (Y)***
Adenomegalias superf.	21 / 36	58,3	139 / 201	69,2	0,2017
Sinais meníngeos	2 / 29	6,9	6 / 127	4,7	0,9905 (Y)***

*os números após a barra referem-se ao total de pacientes com referência à pesquisa do sinal ou sintoma.

**os percentuais das categorias encontradas foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes do grupo.

***(Y) χ^2 com correção pelo Yates.

Não houve associação estatisticamente significativa com qualquer dos grupos quanto à forma isolada ou disseminada da TB (Tabela 36). Esta foi constatada quando comparamos os dois grupos quanto à forma disseminada da TB (**p=0,0181**). Foi observada uma maior proporção de pacientes no grupo 1 com isolamento do bacilo no sangue e em outro material biológico, comparativamente ao grupo 2.

Tabela 36

Distribuição dos pacientes HIV positivos com tuberculose, segundo grupo e localização da TB.

Localização da TB	GRUPO 1		GRUPO 2		Valor de p
	Nº	%*	Nº	%*	
Localização da TB					0,8666 ^{A **}
1. - isolada (somente 1 sítio)	47	81,0	229	80,1	
2. - disseminada	11	19,0	57	19,9	
3. - ignorada	1	1,7	-	-	
1. Isolada					0,1989
- pulmonar	37	63,8	175	61,2	
- ganglionar	5	8,6	42	14,7	
- outras	5	8,6	12	4,2	
2. disseminada					0,0181
-2 sítios, excluindo-se sangue	3	5,2	21	7,3	
- sangue e outra localização	7	12,1	13	4,5	
- somente sangue	1	1,7	23	8,1	
TOTAL	59	100,0	286	100,0	

*os percentuais das categorias encontradas foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes do grupo.

**A: teste de associação pelo χ^2_{MH} (Mantel-Haenszel), com exclusão da categoria "ignorado".

Dados laboratoriais e radiológicos:

Os grupos não diferiram de maneira estatisticamente significativa quanto aos achados de radiograma torácico em pacientes com tuberculose pulmonar e também quanto a imagens sugestivas de adenomegalia mediastinal (para

todas as formas de tuberculose), e que poderiam ser indicativas de uma tuberculose com comportamento semelhante à tuberculose primária (Tabela 37). As radiografias avaliadas foram somente aquelas com laudo radiológico.

Tabela 37

Distribuição dos pacientes HIV positivos com tuberculose pulmonar, segundo grupo e radiograma torácico.

Variável	GRUPO 1		GRUPO 2		valor de p
	Nº	%*	Nº	%*	
1. Rx tórax**	N=20		N=104		0,7253
- típico	7	35,0	45	43,3	
- atípico	9	45,0	44	42,3	
- sem alteração	4	20,0	15	14,4	
2. Presença de adenomegalias mediastinais (p/ todas as formas de TB)	7 / 46	15,2	45 / 236	19,1	0,5379

*os percentuais das categorias encontradas foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes do grupo.

**Considerado como padrão atípico: infiltrado intersticial difuso ou local, infiltrado reticulo/micronodular, alargamento mediastinal sugerindo adenomegalias; como padrão típico: infiltrado apical com ou sem caverna, derrame pleural, infiltrados alveolares focais uni ou bilaterais.

A Tabela 38 mostra dados laboratoriais referentes a bacilemia, sensibilidade aos tuberculostáticos, perfil de resistência e isolamento do bacilo tuberculoso em líquido (LCR). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, para as 3 primeiras variáveis; houve associação estatisticamente significativa, porém, em relação ao isolamento do bacilo tuberculoso em LCR, com uma maior proporção de casos no grupo 1 ($p=0,0499$).

Tabela 38

Distribuição dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo grupo e dados laboratoriais referentes ao bacilo tuberculoso.

Variável	GRUPO 1		GRUPO 2		valor de p
	Nº	%*	Nº	%*	
1. Bacilemia					
-sim	8 / 14	57,2	36 / 70	51,4	0,6976 ^{A**}
-não	6 / 14	42,8	34 / 70	48,6	
2. Sensibilidade aos tuberculostáticos					
-sim	19 / 25	76,0	104 / 124	83,9	0,2481 ^{(F)***}
- não	6 / 25	24,0	20 / 124	16,1	
2.1. Perfil de resistência					
-- a uma droga	1 / 6	16,7	7/20	35,0	0,3178
-- a duas	--	-	3/20	15,0	
-- a 3 ou mais	5 / 6	83,3	10/20	50,0	
3. Mtb em LCR					0,0499 ^{(F)***}
- sim	5	8,6	8	2,8	
- não	53	91,4	278	97,2	
- ignorado	1	1,7	-	-	
TOTAL	59	100,0	286	100,0	

*os percentuais das categorias encontradas foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes do grupo.

**A: teste de associação pelo χ^2_{MH} (Mantel-Haenszel), com exclusão da categoria "ignorado".

***utilizado teste de Fisher.

A variável "óbito antes do diagnóstico de TB" também não mostrou associação com qualquer dos grupos (Tabela 39).

Tabela 39

Distribuição dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo grupo e óbito anterior ao diagnóstico de tuberculose.

	<u>GRUPO 1</u>		<u>GRUPO 2</u>		Valor de <i>p</i>
	Nº	%*	Nº	%*	
Óbito antes do diagnóstico TB					0,4493
-sim	11	19,0	36	12,9	
-não	47	81,0	243	87,1	
-ignorado**	1	1,7	7	2,4	
TOTAL	59	100,0	286	100,0	

*os percentuais das categorias encontradas foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes do grupo.

**excluída do teste de associação pelo χ^2 .

No que se refere ao exame histopatológico, não encontramos diferença significativa entre os dois grupos, conforme mostra a Tabela 40. Apesar do número bastante reduzido de pacientes no grupo 1, pudemos verificar que a proporção de exames histopatológicos com caracteres atípicos foi maior no grupo 1. Foram incluídos nessa análise somente os pacientes com exame histopatológico no qual foi identificado o *M.tuberculosis*, com exceção de um paciente com identificação em líquido pleural e com exame histológico de pleura classificado como "inespecífico".

Tabela 40

Distribuição dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo grupo e exame histopatológico.

<u>Histopatológico*</u>	<u>GRUPO 1</u>		<u>GRUPO 2</u>		valor de p^{***}
	Nº	%**	Nº	%**	
					0,2145 ^A
- <u>Clássico</u>	<u>5</u>	<u>71,4</u>	<u>33</u>	<u>84,6</u>	
-1	2	28,6	5	12,8	
-2	3	42,8	16	41,0	
-3	-	-	11	28,2	
-4	-	-	1	2,6	
- <u>Atípico</u>	<u>2</u>	<u>28,6</u>	<u>4</u>	<u>10,3</u>	
-1	-	-	-	-	
-2	1	14,3	2	5,1	
-3	1	14,3	1	2,6	
-4	-	-	1	2,6	
- <u>Inespecífico</u>	-	-	<u>2</u>	<u>5,1</u>	
- <u>Inconclusivo****</u>	-	-	<u>4</u>	<u>9,3</u>	
TOTAL	7	100,0	43	100,0	

*Clássico: 1- com necrose caseosa, granulomas, células epitelióides, com ou sem células gigantes, BAAR +; 2- idem ao 1, porém BAAR negativo; 3- referência somente a necrose caseosa, com infiltrado histiocitário; 4- lesão proliferativa, mas sem referência a granulomas ou macrófagos. Atípico: 1- semelhante à TB arreativa, ou seja, necrose caseosa, sem células epitelióides ou gigantes, com numerosos bacilos; 2- granulomas mal formados; 3- compatível com TB, porém com numerosos BAAR, sugerindo infecção por MOTT; 4- semelhante à descrição de necrose direta.

**os percentuais foram calculados com a exclusão dos pacientes com dados insuficientes (categoria "inconclusivo"); para a categoria "inconclusivo" o percentual refere-se ao total de pacientes da variável estudada.

***teste de associação pelo χ^2 M-H (Mantel-Haenszel) realizado com total de cada categoria; excluído categorias "inconclusivo" e "inespecífico".

****pacientes com avaliação prejudicada por insuficiência de dados na descrição do histopatológico.

Como já dissemos, para a análise das variáveis referentes à evolução após o diagnóstico de TB, fizemos uma outra seleção dentro dos grupos 1 e 2, que denominamos, respectivamente, **subgrupo 1** (constituído por 43 pacientes) e **subgrupo 2** (constituído por 217 pacientes), formados de acordo

com a presença ou não de leucopenia e constituídos por pacientes que não utilizaram anti-retroviral em qualquer época da vida.

Não verificamos diferença estatisticamente significativa entre os dois subgrupos quanto ao número de pacientes que foram a óbito (Tabela 41).

Para analisarmos a sobrevida nesses dois subgrupos, utilizamos o método de Kaplan-Meyer. Foram excluídos os pacientes com diagnóstico de TB posterior ao óbito (tempo negativo entre diagnóstico de TB e óbito) e os pacientes com perda de seguimento e sem óbito conhecido do sistema. O subgrupo 1 reduziu-se, então, a 24 pacientes e o subgrupo 2 a 124 pacientes. Até 3 meses, a sobrevida acumulada foi de 54,2% para o subgrupo 1 e de 78,2% para o subgrupo 2; aos 6 meses, a sobrevida acumulada foi de 29,2% para o subgrupo 1 e de 50,8% para o subgrupo 2; aos 12 meses, esta foi de 8,3% e de 27,4% respectivamente para o subgrupo 1 e 2. A média foi de 175,2 dias no subgrupo 1 e de 299 no subgrupo 2; a mediana de sobrevida foi de 93 dias e de 182 dias, respectivamente nos subgrupos 1 e 2. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,0329$) (Quadro 6). O Gráfico 1 mostra as curvas de sobrevida, para os dois subgrupos.

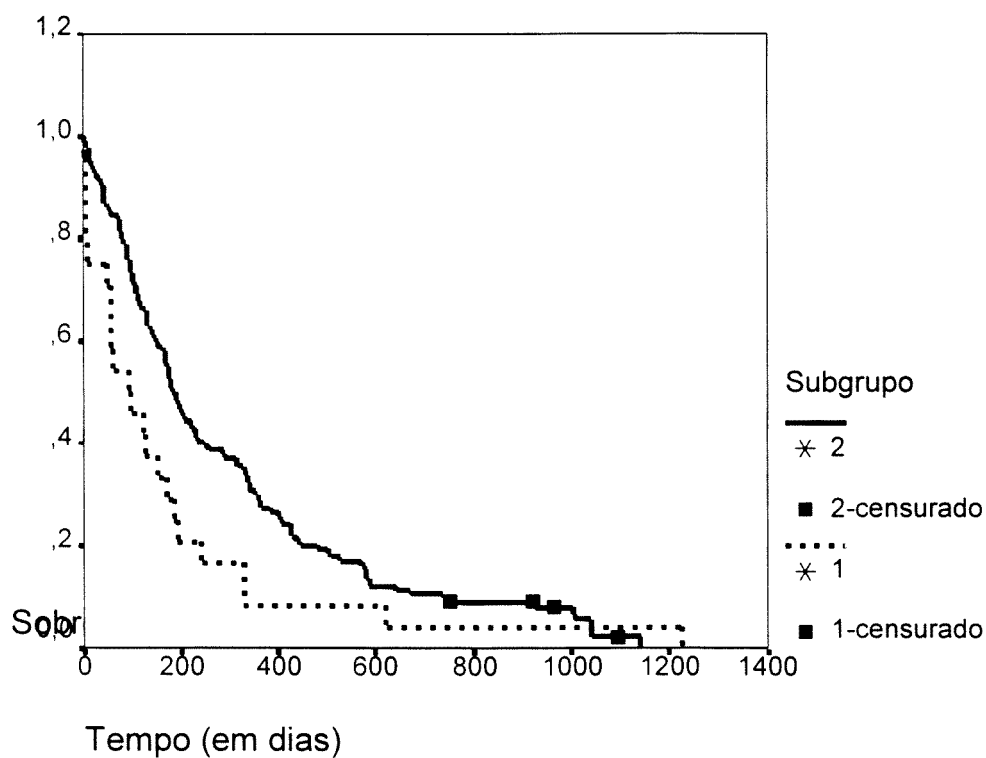
Quadro 6

Probabilidade de Sobrevida, nos dois subgrupos.

Sobrevida Acumulada		
	Subgrupo 1	Subgrupo 2
3 meses	54,2%	78,2%
6 meses	29,2%	50,8%
12 meses	8,3%	27,4%
média (em dias)	175,2	299
mediana (em dias)	93	182
p=0,0329 (log rank)		

Gráfico 1:

Probabilidade de Sobrevida, segundo subgrupo.



Comparando as proporções de óbito ocorridos nos 2 meses posteriores ao diagnóstico de TB, nos dois subgrupos, encontramos uma significância estatística na diferença encontrada, sendo que houve uma proporção maior no grupo de pacientes leucopênicos ($p=0,0015$) (Tabela 41).

Tabela 41

Distribuição dos pacientes HIV positivos com tuberculose, segundo subgrupo e relação entre TB e óbito.

Variável	SUBGRUPO 1		SUBGRUPO 2		Valor de p
	Nº	%*	Nº	%*	
1. Óbito					0,4675 **
-sim	38	100,0	179	97,8	
-não	--	-	4	2,2	
-ignorado	5	11,6	34	15,7	
2. Óbito nos 2 meses posteriores ao diagnóstico***	N=27		N=143		0,0015****
-sim	13 / 27	48,1	28 / 143	19,6	
-não	14 / 27	51,9	115 / 143	80,4	
TOTAL	43	100,0	217	100,0	

*os percentuais das categorias encontradas foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes do grupo.

**utilizado teste de Fisher.

***para pacientes com diagnóstico anterior ao óbito e data de óbito conhecida.

****comparação de proporções.

Os dados dos dois subgrupos, referentes à evolução nos pacientes que receberam tratamento específico, não diferiram de maneira estatisticamente significativa, mesmo tendo sido proporcionalmente maior o número de óbitos

durante tratamento específico entre pacientes do grupo 1 (Tabela 42). Houve uma diferença estatisticamente significativa, no entanto, na diferença encontrada nos dois grupos em relação à ocorrência de óbito nos 2 meses posteriores ao início de tratamento ($p=0,016$), com uma proporção maior de casos no subgrupo 1 que foram a óbito nesse período.

Tabela 42

Distribuição dos pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, segundo subgrupo e tratamento específico para TB.

Variável	SUBGRUPO 1		SUBGRUPO 2		Valor de p
	Nº	%*	Nº	%*	
1. Tipos de saída:	N=28		N=158		
- Óbito durante tratamento	18	64,3	81	52,6	0,4996
- cura	3	10,7	28	18,2	
- abandono	7	25,0	42	27,3	
- transferência	-	-	2**	1,3	
- suspensão de tratam.	-	-	1**	0,6	
- ignorado	-	-	4**	2,5	
<u>1.1. Óbito nos 2 meses posteriores ao início de tratamento:</u>					0,016 (Y)
-sim	10 / 18	55,6	19 / 81	23,5	
-não	8 / 18	44,4	62 / 81	76,5	
TOTAL	28	100,0	158	100,0	

*os percentuais das categorias encontradas foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes do grupo.

**excluídos do teste de associação pelo χ^2 .

4.4 Resultados referentes ao objetivo específico 4:

Dentro de nosso último objetivo específico, que é verificar se há características comuns entre os pacientes leucopênicos de nossa população, (ou seja, pacientes do grupo 1) e os casos descritos de STG que pudemos resgatar da literatura, comparamos esses dois grupos quanto a algumas variáveis epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e evolutivas. A Tabela 43 mostra os dados epidemiológicos que foram passíveis de comparação.

Apresentaram diferença estatisticamente significativa a maior proporção de pacientes do sexo feminino no grupo da STG e também o maior número de pacientes nas faixas etárias mais altas, nesse grupo.

Tabela 43

Distribuição dos casos de STG e do grupo 1, segundo sexo, idade e tuberculose progressa.

Variável	STG		Grupo 1		valor de p **
	Nº	%*	Nº	%*	
Sexo					0,0134 ^F
- masculino	9	69,2	55	93,2	
- feminino	4	30,8	4	6,8	
Faixa etária (anos) **					<0,0001 ^F
0-20	-	-	1	1,7	
21-40	2	15,4	49	83,0	
41-50	4	30,8	9	15,3	
> de 50	7	53,8	-	-	
TB progressa					0,1608 ^F
sim	2	28,6	12	60,0	
não	5	71,4	8	40,0	
ignorado	6	46,2	39	66,1	
TOTAL	13	100,0	59	100,0	

*os percentuais das categorias encontradas foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes do grupo.

**agrupadas faixas etárias, para o teste de associação (0 a 40 anos e 41 ou mais)

Na Tabela 44 comparamos os dois grupos quanto à presença de hepatomegalia, esplenomegalia ou adenomegalia. Não encontramos associação com qualquer dos grupos quanto a hepatomegalia ou esplenomegalia. Quanto à presença de gânglios palpáveis, apesar de haver descrição de bacilos em gânglios no anátomo-patológico dos casos de STG analisados, não havia referência a adenomegalias no exame físico, e por esse motivo não comparamos essa variável.

Tabela 44

Distribuição dos casos de Septicemia Tuberculosa Gravíssima e do Grupo 1, segundo dados clínicos.

Sinais	STG		Grupo 1		valor de p*
	Nº	%	Nº	%	
Hepatomegalia	6	46,2	12 / 25	48,0	0,9138
Esplenomegalia	4	30,8	8 / 21	38,1	0,9480
Adenomegalia	-	-	21 / 36	58,3	-
TOTAL	13	100,0	59	100,0	

*comparação de proporções.

Comparando os dados de radiologia, hemograma e teste tuberculínico encontrados nos 13 casos de STG e nos 59 pacientes do grupo 1 (Tabela 45), verificamos uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quando comparamos os achados de leucopenia isolada, leucopenia associada à anemia e pancitopenia. Foi observada uma maior proporção de pacientes pancitopênicos no grupo da STG (61,5%).

Não analisamos resultados de teste tuberculínico porque somente 2 pacientes do grupo 1 e 4 pacientes do grupo da STG possuíam esse dado (ambos do grupo 1 com 0mm, 2 pacientes da STG com PPD positivo e dois PPD negativos, sem especificar resultado).

Tabela 45

Distribuição dos pacientes de STG e do Grupo 1, segundo radiograma torácico e dados de hemograma.

Variável	STG		Grupo 1		valor de p
	Nº	%*	Nº	%*	
Rx de Tórax:					0,5242
- clássico	3	37,5	7	35,0	
- atípico	2	25,0	9	45,0	
- sem alterações	3	37,5	4	20,0	
- ignorado	5	38,5	39**	66,1	
Hemograma:					0,0041
leucopenia isolada	2	15,4	20	33,9	
leucopenia/anemia	3	23,1	28	47,5	
pancitopenia	8	61,5	10	16,9	
leucop./plaquetop.	-	-	1**	1,7	
TOTAL	13	100,0	59	100,0	

*os percentuais das categorias encontradas foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes do grupo.

**excluído do teste de associação pelo χ^2 .

Em relação ao óbito nos dois grupos, houve uma diferença estatisticamente significativa quanto ao número de óbitos ocorridos anteriormente ao diagnóstico de TB ($p=0,0008$), com uma maior proporção verificada no grupo da STG. O número total de óbitos, elevado nos dois grupos, não diferiu de maneira significativa, bem como o número de pacientes que faleceram **até 2 meses posteriores ao diagnóstico** (aqueles que foram a óbito antes do diagnóstico ou nos dois meses posteriores a este) (Tabela 46).

Tabela 46

Distribuição dos pacientes de STG e do Grupo 1, segundo dados relativos ao óbito.

Variável	STG		Grupo 1		valor de p**
	Nº	%*	Nº	%*	
1. Óbito:					0,5689^F
sim	12	92,3	49	96,1	
não	1	7,7	2	3,9	
ignorado	-	-	8	13,5	
1.1. Óbito antes do diagn. TB:					0,0008^F
sim	9	69,2	11	18,9	
não	4	30,8	47	81,1	
ignorado	-	-	1	1,7	
1.2. Óbito nos 2 meses posteriores ao diagnóstico:					0,1199^F
	N=4		N=27***		
sim	-	-	13	48,1	
não	4	100,0	14	51,9	
Óbito até 2 meses após o diagnóstico (incluindo antes do diagnóstico)	N=13		N=38		0,7502^F
Sim	9	69,2	24	63,2	
Não	4	30,8	14	36,8	
TOTAL	13	100,0	59	100,0	

*os percentuais das categorias encontradas foram calculados com a exclusão dos pacientes sem o dado disponível; para a categoria "ignorado" o percentual refere-se ao total de pacientes do grupo.

**teste de Fischer, com exclusão da categoria "ignorado".

***visto que essa é uma variável evolutiva, foram avaliados somente os 27 pacientes do subgrupo 1 (que não utilizaram anti-retroviral em qualquer época da vida) que tiveram diagnóstico de TB anterior ao óbito.

Quando analisamos o tempo de duração dos sintomas (até óbito para os

12 pacientes da STG e 10 pacientes do grupo 1, e até diagnóstico para outros 37 pacientes do grupo 1 onde o diagnóstico de TB foi feito antes do óbito), encontramos uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,0228$) (Quadro 7).

Quadro 7

Duração dos sintomas* para pacientes com STG e pacientes HIV positivos, leucopênicos (grupo 1).

<u>Grupo STG</u>	<u>Grupo 1 (leucopênicos)</u>
N=12	N=47
média: 111,8 d.p.: 102,3	média: 59,3 d.p.: 63,1
mediana: 70	mediana: 45
extremos: 20-330	extremos: 7-390
p= 0,0228**	

*em dias e para pacientes com dado conhecido.

**utilizado teste não-paramétrico (Kruskal-Wallis).

5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

De acordo com os dois objetivos gerais de nosso estudo, passaremos a analisar progressivamente os dados encontrados e referentes a cada objetivo específico.

A. Análise dos dados do total de nossa casuística (objetivo específico 1):

De acordo com o primeiro objetivo específico de nosso trabalho, tentamos detectar, na população estudada, se as características aqui encontradas diferiam da tuberculose clássica. Apesar de algumas variáveis estudadas nessa primeira parte não serem de fundamental importância para os objetivos gerais do trabalho, achamos de grande interesse a sua análise e discussão, visto que acreditamos ser este um dos poucos estudos no país de tuberculose confirmada por identificação do bacilo, com esta casuística, em pacientes HIV positivos.

Do total geral de 436 pacientes, a grande maioria dos casos aqui estudados eram de pacientes do sexo masculino, o que concorda com os dados da literatura sobre tuberculose em geral. No entanto, para sabermos se realmente o paciente HIV positivo do sexo masculino adoece mais por tuberculose que o paciente do sexo feminino, precisaríamos relacionar esse dado com o número total de pacientes atendidos no serviço, por sexo e no período do estudo. As faixas etárias com maior concentração de casos

coincidem com as faixas etárias predominantes na Aids, que é o adulto jovem (21 a 40 anos).

A respeito do modo de aparecimento da tuberculose, se por reativação (como se pensava que fosse a maioria dos casos de TB em HIV positivos) ou por reinfeção, nossos dados apontam para a possibilidade de ocorrência desses dois modos, visto a proporção de pacientes com passado de TB não ser muito diferente da proporção dos que negavam TB pregressa (55,% e 44,5%, respectivamente).

De maneira semelhante à faixa etária, a situação de risco para o HIV também reflete as características da epidemia de Aids, com o uso de droga endovenosa e o homossexualismo como as mais importantes (proporções praticamente iguais: 36,8 e 36,3%, respectivamente). E, da mesma forma, precisaríamos relacionar esses dados com os dados da população atendida no serviço, no período compreendido pelo estudo, para averiguarmos se há, como pensamos, uma proporção maior de casos de tuberculose entre HIV positivos usuários de drogas endovenosas.

Apesar da maioria dos casos da nossa população que desenvolveram tuberculose já terem sido diagnosticados como caso de Aids, quase metade, no entanto, não o eram, e em cerca de um quarto a tuberculose foi a doença definidora de caso de Aids.

O tempo decorrido entre os dois diagnósticos também foi, a nosso ver, interessante: quando a tuberculose precedeu o diagnóstico de Aids, a mediana encontrada foi de 32 dias; quando, no entanto, a tuberculose apareceu posteriormente ao diagnóstico de Aids, essa foi de 173 dias. Ou seja, quando a

tuberculose não definiu caso de Aids, este a sucedeu após um mês, na maioria dos casos aqui estudados.

Os sintomas encontrados, que no paciente HIV negativo são bastante sugestivos de TB, no paciente HIV positivo podem estar relacionados a alguma outra infecção oportunista. Em nossa casuística, no entanto, a tuberculose era a única infecção oportunista presente em 28% dos casos; naqueles com outra infecção concomitante, a monilíase oral era a mais prevalente.

Quanto à localização da TB, 37,6% dos casos apresentaram acometimento extrapulmonar. Quando cruzamos essa variável com a classificação clínica da infecção pelo HIV por ocasião do diagnóstico de TB, pudemos observar que 57% dos pacientes com acometimento pulmonar isolado eram casos de Aids.

Por outro lado, dos 51 pacientes que tiveram isolamento do bacilo no sangue, 33,3% eram ou suspeitos ou assintomáticos, do ponto de vista da infecção pelo HIV. Portanto, mesmo em pacientes que clinicamente não se apresentam em uma fase avançada da doença, a hemocultura para detecção de tuberculose se apresenta como um bom método diagnóstico. Além disso, os dados aqui encontrados ressaltam ainda mais o valor da hemocultura no diagnóstico de tuberculose, já que ela se mostrou positiva em 48% dos casos em que foi solicitada.

Em relação ao teste tuberculínico e contagem de CD4, foi relativamente pequeno o número de pacientes com resultado do primeiro, apesar de estudos como o de SELWYN (1989), já terem demonstrado o valor da quimioprofilaxia

para TB, em pacientes HIV positivos e reatores ao teste tuberculínico. Menor ainda foi o número daqueles que possuíam contagem de CD4, que passou a ser realizada sistematicamente pela rede pública somente a partir de 1995. Essa escassez de dados inviabilizou qualquer análise dessas duas variáveis.

Na avaliação dos radiogramas torácicos com laudo radiológico constatamos que 56% dos casos de tuberculose pulmonar (bacilo identificado em espécime respiratório) possuía Raio-X de tórax atípico ou sem qualquer alteração radiológica (o que também não deixa de ser uma atipia); desses, somente 50% eram casos de Aids, o que nos leva a concluir que mesmo os pacientes que desenvolvem tuberculose numa fase não muito adiantada da infecção pelo HIV podem apresentar um padrão radiológico atípico na tuberculose pulmonar.

Ainda na parte de diagnóstico por imagem, outro dado interessante foi a evidência de adenomegalias profundas nos casos de tuberculose ganglionar: houve, proporcionalmente, uma maior evidência de adenomegalias peritoneais ou retroperitoneais através de ultrassonografia (56% de 18 pacientes) do que de adenomegalias mediastinais através de radiografia de tórax (18% de 38 pacientes).

Quanto às alterações hematológicas encontradas, a leucopenia, um dos pré-requisitos para a formação de um de nossos grupos, restringiu nossa população, em uma primeira seleção, a 19% da população total. A citopenia mais frequente não foi, portanto, a leucopenia e sim a anemia, encontrada em 56% dos pacientes, dos quais 140 (ou 61%) eram casos de Aids. A proporção

de pacientes com Aids entre os leucopênicos, por outro lado, foi de 73%, e entre os pancitopênicos de 87,5%. Outro achado também interessante foi a ausência de citopenias ao hemograma numa proporção razoavelmente alta (36%). Em nosso estudo, 10,5% dos pacientes com Aids apresentavam trombocitopenia, o que é um percentual relativamente baixo, já que a literatura refere que essa citopenia, se de pouca importância em pacientes assintomáticos, pode atingir até 30% de pacientes em fase mais avançada da imunossupressão (MITSUYASU, 1991).

Infelizmente o anátomo-patológico, um dos dados de fundamental importância neste trabalho, mostrou-se de difícil análise e classificação. Em vários deles não havia descrição detalhada do exame microscópico, o que dificultou e provavelmente ocasionou falhas na nossa classificação em “clássico” e “atípico”. Acreditamos, assim, que a proporção de exame histológico atípico encontrada em nosso estudo (16%) não reflete fielmente a realidade, pois vários outros autores descrevem essa atipia de aspectos (PITCHENIK & RUBINSON, 1985; DUNCANSON et al, 1986; PRIGNOT & SONNET, 1987; MOULDING, 1988; CORBET et al, 1996; LIBRATY & BYRD, 1996). Como, porém, segundo nos consta, os exames de biópsias e de necrópsias nunca podem ser destruídas, um estudo posterior poderá ser realizado conjuntamente com um anátomo-patologista, para uma melhor análise dos aspectos histopatológicos encontrados e suas similaridades com a STG.

Não fizemos análise dos mielogramas devido ao baixo número de pacientes com esse exame (somente 9).

O grande número de pacientes com óbito conhecido obviamente se deve à alta letalidade da Aids, sendo de difícil distinção os óbitos devidos à tuberculose e aqueles devido a complicações da Aids. Por esse motivo não analisamos, neste trabalho, as causas de óbito da população total.

Importante para nosso objetivo foi o alto percentual de pacientes que foram a óbito durante tratamento específico para tuberculose (41,6%). Sabemos que, na ausência de tratamento, e após cinco anos, a taxa de letalidade da tuberculose é de 50% (O.M.S., 1996). Em nosso estudo, para 12 pacientes que tiveram diagnóstico de TB anterior ao óbito e que não iniciaram tratamento específico, a letalidade foi de 100% após 389 dias (com mediana de 11 dias).

B. Análise dos resultados referentes ao objetivo específico 2:

Analisaremos, em primeiro lugar, os resultados encontrados quando as variáveis foram comparadas isoladamente, segundo grupo.

Analisando os resultados obtidos entre o grupo que foi a óbito precocemente e o grupo formado por pacientes sem essa característica, verificamos que os dados epidemiológicos referentes a sexo, idade, cor, tuberculose progressiva e tempo decorrido entre diagnóstico de TB e de Aids

não diferiram significativamente nos dois grupos. Não foram, portanto, fatores predisponentes ao êxito letal precoce, ao menos na nossa população.

Por outro lado, a **fase clínica da infecção pelo HIV** em que se encontrava o paciente por ocasião do **diagnóstico de TB**, e o fato deste ter sido **posterior ao diagnóstico de Aids**, mostrou-se como um fator importante na precocidade do óbito. Isso, obviamente, deve-se à maior probabilidade de aparecimento de outras infecções que possam ter contribuído para o óbito. Interessante foi também constatar a **transmissão do HIV por via sexual** como sendo mais importante no óbito precoce que a transmissão por via sanguínea. Uma das explicações para esse fato, já relatado por outros pesquisadores, talvez possa ser o fator idade: os usuários de droga, quando comparados aos homossexuais ou bissexuais, costumam pertencer a faixa etárias mais jovens. Na população estudada aqui em relação ao óbito precoce, 91,4% dos pacientes que se contaminaram por via sanguínea tinham até 40 anos de idade, sendo que esse percentual foi de 78,9 para aqueles que se contaminaram por via sexual ($p=0,0010$, por diferença de proporções). Acreditamos que isto, por si só, porém, não explica a maior sobrevida encontrada nos que se contaminaram por via sanguínea.

A **forma disseminada da TB** como fator preditor de óbito precoce, neste estudo, está de acordo com outros estudos publicados (SHAFER, 1996; WHALEN, 1997). Quanto ao fato da forma ganglionar isolada ter ocorrido numa proporção maior no grupo de não-óbito precoce, não temos conhecimento de outro estudo com referência a este dado.

Determinados sinais como **esplenomegalia, hepatoesplenomegalia, adenomegalias superficiais e diarreia**, que também se mostraram fatores importantes na evolução precoce para óbito, poderiam estar relacionados a infecções ou condições concomitantes ligadas à Aids. No entanto, a frequência das duas infecções causadoras de diarreia mais comuns em Aids, como isosporíase e criptosporidíase intestinal, foram baixas nos dois grupos (8 casos no grupo de óbito precoce e 13 no grupo comparativo). Quanto à presença de visceromegalia, tal fato poderia ser indicativo de acometimento desses órgãos pela tuberculose, porém não possuímos dados suficientes para tal afirmação.

A associação significativa encontrada entre óbito precoce e concomitância de **candidíase oral, septicemia e neurocriptococose**, por ocasião do diagnóstico de TB, corrobora a encontrada entre fase clínica de Aids e óbito precoce, citada acima.

As **citopenias dissociadas ou atingindo as três séries (pancitopenia)** foram fatores preditores importantes de óbito precoce, com uma associação com grande significância estatística. A associação encontrada entre **bacilemia** e óbito precoce ratifica a encontrada entre doença disseminada e óbito precoce.

A não associação entre caracteres atípicos ao anátomo-patológico e óbito precoce, como já indicava a avaliação dos dados totais da primeira parte deste trabalho, devem ser vistas com as mesmas ressalvas ao dado, feitas anteriormente.

Outra variável que se mostrou associada a óbito precoce e com grande significância estatística foi a **não instituição de tratamento**, o que era de se esperar, visto a boa resposta que geralmente há aos tuberculostáticos.

De acordo com a regressão logística realizada, foram fatores de risco independentes para o óbito precoce, em pacientes HIV positivos com tuberculose: localização da tuberculose, anemia, plaquetopenia, classificação clínica da infecção pelo HIV por ocasião do diagnóstico de TB e via de transmissão do HIV. Portanto, podemos dizer, segundo o modelo multivariado, que um paciente HIV positivo com tuberculose disseminada tem uma chance 3,13 vezes maior de ter um óbito precoce do que o indivíduo com tuberculose isolada. Da mesma forma, um paciente HIV positivo com tuberculose e anemia tem um risco 2,73 vezes maior de ter óbito precoce que aquele sem anemia; em relação à presença de plaquetopenia, esse risco é 3 vezes maior. Pudemos constatar também que a classificação clínica do paciente por ocasião do diagnóstico de TB também está relacionada ao risco de óbito precoce: em nosso modelo, o indivíduo suspeito de Aids acaba tendo um risco maior de óbito precoce (3,2 vezes em relação ao indivíduo assintomático - maior mesmo que o indivíduo já com Aids, o que não sabemos explicar). Além disso, o indivíduo que se contaminou por via sexual também tem um maior risco de óbito precoce que aquele que se contaminou por via sanguínea (1,9 vezes mais).

C. Análise dos resultados referentes ao objetivo específico 3:

Após termos constatado, na população estudada, a existência de casos de tuberculose com características e comportamento atípicos em relação à tuberculose clássica, pudemos passar para esta outra etapa de nosso trabalho, que era averiguar a possível existência de alguma associação forte entre algumas dessas características encontradas e uma das principais particularidades da STG, a leucopenia.

Analisando estatisticamente os resultados do grupo 1 (com leucopenia) e do grupo 2 (sem leucopenia), verificamos que estes eram comparáveis com relação a sexo e idade (não houve diferença estatisticamente significativa quanto a essas duas variáveis).

Determinadas variáveis e suas categorias, como via de transmissão do HIV e classificação clínica por ocasião do diagnóstico de TB também não se mostraram associadas à presença de leucopenia.

A diferença estatisticamente significativa encontrada entre **tempo de duração dos sintomas até diagnóstico** (ou até óbito, para aqueles que foram a óbito antes do diagnóstico de TB) nos dois grupos nos parece importante e indicativa da evolução mais rápida da tuberculose no grupo de pacientes leucopênicos.

Alguns dados importantes relatados na STG, como hepatomegalia, esplenomegalia, adenomegalias superficiais, mediastinais ou sinais meníngeos também não se mostraram associados, de maneira significativa, ao paciente HIV positivo com leucopenia, na população estudada.

A forma disseminada da TB e a bacilemia, se tiveram influência, como verificamos, na precocidade do óbito, não se mostraram significativamente associadas à leucopenia. O encontro do bacilo no líquido, no entanto, apresentou-se associado à leucopenia.

Outra variável importante para a comparação externa que fizemos posteriormente (objetivo específico 4) não se mostrou associada com a leucopenia: o exame histopatológico no paciente leucopênico não mostrou uma diferença estatisticamente significante quando comparado com o grupo de pacientes HIV positivos sem essa citopenia. O grupo 1, no entanto, se reduziu consideravelmente quando avaliamos os exames anátomo-patológicos nos quais foi identificado o bacilo: constituído inicialmente por 59 pacientes, o grupo de leucopênicos passou para 7. Esse pequeno número de pacientes nesse grupo não nos permitiu, infelizmente, uma análise mais profunda dessa variável.

O fato da tuberculose extrapulmonar com bacilemia ter apresentado uma associação com leucopenia não nos parece clinicamente importante, visto que a forma disseminada ou a bacilemia não se mostrou associada.

A análise de sobrevida realizada nos mostrou uma diferença estatisticamente significante entre os dois grupos, com probabilidades menores de sobrevida no grupo de pacientes leucopênicos. Tal achado corrobora o encontrado anteriormente, de leucopenia relacionada com óbito precoce. Esse

é um dado de grande interesse dentro dos objetivos de nosso trabalho, visto que queremos encontrar evidências da evolução rápida da tuberculose em indivíduos HIV positivos com leucopenia.

Um dado que nos pareceu bastante interessante foi a associação, com significância estatística, de **leucopenia com óbito nos dois meses posteriores ao diagnóstico de TB**. Isso já pôde ser pressentido quando encontramos a associação entre óbito precoce e leucopenia, mesmo não tendo havido, lá, a seleção dos que não tomavam anti-retroviral anteriormente ao diagnóstico de TB, como feito aqui. Além disso, se analisarmos os casos que foram a **óbito até 2 meses posteriores ao diagnóstico** (óbito antes do diagnóstico: 11 no grupo 1 e 36 no grupo 2; ou até 2 meses posteriores a este: 13 e 28, respectivamente, e incluídos somente os que não fizeram uso de anti-retroviral), verificaremos uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,0033$), com uma proporção maior nos pacientes leucopênicos (40,7%) do que nos não-leucopênicos (22,4%). Este fato, somado à diferença encontrada no tempo de duração dos sintomas demonstra, a nosso ver, o caráter evolutivo rápido e fatal da tuberculose nesse grupo específico

D. Análise dos dados referentes ao objetivo específico 4:

Como nossa intenção, aqui, é demonstrar não as diferenças, como no objetivo anterior, mas sim as semelhanças, as variáveis que não diferiram de modo significativo nos dois grupos serão, para nós, as de maior importância.

A presença de significância estatística na diferença encontrada nos dois grupos (grupo da STG e grupo 1 dos pacientes HIV positivos) quanto a sexo e

idade não nos parece relevante, visto a ocorrência das duas doenças em épocas tão distintas e visto os argumentos contra a influência da idade como fator fundamental no aparecimento da STG. Em relação à maior proporção de mulheres no grupo da STG quando comparado ao grupo 1, nossa explicação se baseia na preponderância absoluta de pacientes do sexo masculino sobre pacientes do sexo feminino, no total de nossa população de HIV positivos estudada.

Quanto à diferença significativa encontrada no maior número de casos que foram a óbito antes do diagnóstico de TB no grupo da STG, acreditamos que tal fato tenha sido devido ao caráter completamente atípico da tuberculose nesses pacientes e à não existência de patologias prévias o que, somado à rápida evolução da doença e raridade dos casos, dificultava ou mesmo impossibilitava o diagnóstico em vida.

A diferença encontrada no hemograma dos dois grupos em relação à leucopenia isolada ou associada não nos parece importante de ser analisada, apesar de ter sido estatisticamente significativa.

Nosso maior interesse, **as diferenças que não foram estatisticamente significantes**, pela própria limitação de dados dos casos encontrados na literatura a respeito da STG e que preenchiam os requisitos para serem considerados como tal, se restringiu a referência sobre **TB pregressa, presença de hepatomegalia, esplenomegalia, radiografia de tórax,**

ocorrência de óbitos e óbitos até dois meses posteriores ao diagnóstico de TB.

Nossa expectativa quanto ao objetivo geral 1 era comprovar a existência do maior número possível de características semelhantes entre a STG e certos casos de tuberculose no paciente HIV positivo que eram considerados como atípicos. Para tanto, seria necessário que o maior número possível de variáveis com diferença estatisticamente significativa entre o grupo 1 (com leucopenia) e o grupo 2 (sem leucopenia), não o fossem quando comparados o grupo 1 (com leucopenia) com o grupo formado por casos de STG compilados da literatura.

Essa expectativa, no entanto, como podemos ver, só se confirmou de maneira completa quanto à variável **“óbito até dois meses posteriores ao diagnóstico”**. A variável **“duração dos sintomas”**, ainda que de uma maneira diferente, também mostrou estar de acordo com a anterior: o tempo menor de duração dos sintomas nos pacientes leucopênicos, quando comparado com os não-leucopênicos, mostrou-se também menor até mesmo quando comparado com pacientes de STG. Isso, a nosso ver, demonstra a evolução rápida da doença nesses pacientes.

Acreditamos que a ausência de um maior número de variáveis que satisfizessem os dois requisitos acima (com diferença estatisticamente significativa quando comparados os grupos 1 e 2 - leucopênicos e não-leucopênicos - e sem diferença estatisticamente significativa quando comparado o grupo 1 com o grupo de pacientes com STG) é compensada pela importância da variável **“óbito até dois meses posteriores ao diagnóstico”**,

indicativa de uma progressão rápida e fatal da doença, exatamente o comportamento esperado de um caso de STG caso não estivéssemos ainda na era da Aids.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em vista do que foi exposto neste trabalho, gostaríamos de apresentar duas hipóteses explicativas para as semelhanças entre a Septicemia Tuberculosa Gravíssima e determinados casos de tuberculose no indivíduo infectado pelo HIV, semelhanças que foram detectadas tanto na análise da literatura, como em nossa própria pesquisa:

1. a semelhança de comportamento de certos casos de tuberculose no indivíduo infectado pelo HIV, em relação à STG, encontrar-se-ia principalmente nos casos ocorridos no início da epidemia de Aids, quando então não haveria a interferência do uso de drogas anti-retrovirais (ARV), as quais são atualmente de uso corrente e precoce no curso da infecção viral.

2. o quadro de Septicemia Tuberculosa Gravíssima (STG) se constituía de uma tuberculose assentada sobre um terreno imunodeficiente, o que explicaria seu comportamento tão diferente da tuberculose clássica e tão semelhante a alguns casos de tuberculose em indivíduos HIV positivos. Tal imunodeficiência, de causa desconhecida, poderia ser devido tanto a um fator existente naquela época, mas que não existe mais atualmente, como poderia ser devido a um agente etiológico semelhante ao HIV e não identificado. Esta hipótese seria aplicável nos casos de STG caracterizados por uma leucopenia,

sendo a hemopatia, então, primitiva, com o posterior aparecimento da tuberculose como uma infecção oportunista.

Anteriormente ao advento da Aids, portanto, casos de tuberculose de comportamento septicêmico, de evolução fatal, com alterações hematológicas importantes e com características indicativas de uma diminuição, ou mesmo ausência, de resposta do hospedeiro eram creditados à Septicemia Tuberculosa Gravíssima. Atualmente, casos que nos parecem ter características bastante semelhantes a essas são observados em pacientes infectados pelo HIV.

Outras condições propiciam o aparecimento de leucopenias. Assim, um campo que nos parece interessante de ser epidemiologicamente pesquisado é a ocorrência de tuberculose e seu comportamento em outras condições que possam causá-la, como, por exemplo, as induzidas por drogas ou substâncias químicas.

A curiosidade científica sobre essa forma incomum de apresentação da tuberculose em épocas tão distintas foi, portanto, o que nos motivou a pesquisar dados em comum, pois fatos obscuros, em determinada época, podem se tornar mais claros à luz de novos conhecimentos adquiridos.

A importância, por exemplo, que se dá a descobertas que permitem traçar as origens do HIV deve-se justamente ao fato de que, a partir do conhecimento mais aprofundado de seu agente etiológico e da época em que

ele passou a infectar a raça humana, seremos capazes de identificar mutações ocorridas e condições que permitiram sua disseminação em nossa espécie. Exemplo disso é a recente análise molecular do HIV, isolado de uma amostra de sangue de 1959, que permitiu aos pesquisadores deduzir que alguns subtipos do HIV-1 podem ter se desenvolvido de uma única introdução na população africana, não muito antes de 1959 (ZHU, 1998). A comparação desses “ancestrais” com as diferentes cepas do HIV hoje existentes permite identificar os segmentos do genoma do HIV que menos têm se modificado ao longo do tempo e, conseqüentemente, colocá-los como alvo de vacinas (BALTER, 1998).

A nosso ver, a luta contra a Aids poderia ter melhor aproveitado a experiência e o conhecimento adquirido durante todos esses anos de luta contra a tuberculose. A existência de bacilos latentes, o tratamento preventivo precoce para evitar a multiplicação do agente etiológico após a entrada no organismo humano - diminuindo, assim, o risco de aparecimento da doença-, a terapia tríplice, o aparecimento de cepas resistentes, a aderência ao tratamento e o tempo ideal de administração das drogas podem tanto se referir à tuberculose quanto à infecção pelo HIV. A polêmica atual entre virologistas e imunologistas, por exemplo, sobre quando suspender o tratamento anti-retroviral, visto terem sido detectados vírus latentes, talvez pudesse se beneficiar de toda a experiência acumulada no tratamento da tuberculose.

Do mesmo modo, a tuberculose também pode aprender e muito com a forma como são encarados alguns aspectos da Aids. O conhecimento acerca de seu aspecto imune, por exemplo, conheceu grandes avanços na última

década como consequência, justamente, dos conhecimentos adquiridos nessa área após o advento da Aids.

Tanto quanto em relação à Aids, também em relação à tuberculose ainda nos resta muito a descobrir. O trabalho por nós aqui exposto foi somente uma tentativa de demonstrar que essas duas doenças apresentam vários pontos em comum, seja na história natural e no curso de cada uma, seja em uma espécie de sinergismo de ação entre os dois agentes etiológicos na progressão mútua das duas doenças. Acreditamos que, se houver também um sinergismo entre os conhecimentos epidemiológicos e de ciência básica dos mecanismos envolvidos nas duas infecções, vários desses pontos poderão ser melhor esclarecidos. Tal conhecimento, temos certeza, poderá se constituir na mais valiosa arma contra elas.

7. CONCLUSÕES

1. A descrição dos 436 casos de tuberculose confirmada em paciente infectado pelo HIV nos permitiu detectar, também em nossa população, determinadas características consideradas como atípicas quando comparadas com a tuberculose clássica.

2. Algumas variáveis mostraram uma associação estatisticamente significativa com **óbito precoce**, na população estudada. Estas foram:

- fase clínica de Aids;
- diagnóstico de TB posterior ao diagnóstico de Aids;
- transmissão do HIV por via sexual;
- forma disseminada da TB;
- esplenomegalia, hepatoesplenomegalia, adenomegalias superficiais e diarreia;
- presença de candidíase oral, septicemia e neurocriptococose por ocasião do diagnóstico de TB;
- citopenias dissociadas ou atingindo as três séries (pancitopenia);
- presença de bacilemia e
- não instituição de tratamento.

Na análise de regressão logística, encontramos como estatisticamente significantes as seguintes variáveis:

- localização da TB (forma disseminada)
- anemia

- plaquetopenia
- classificação clínica do HIV (suspeito) e
- via de transmissão (sexual).

3. Encontramos uma associação estatisticamente significativa entre presença de **leucopenia** (isolada ou associada) e

- tempo de duração dos sintomas até diagnóstico
- tempo entre diagnóstico de TB e óbito
- encontro do bacilo tuberculoso em líquido
- menor tempo de sobrevivência
- ocorrência de óbito nos dois meses posteriores ao diagnóstico de TB
- ocorrência de óbito nos dois meses posteriores ao início de tratamento.

4. Não encontramos diferença estatisticamente significativa entre os casos de Septicemia Tuberculosa Gravíssima (forma leucopênica) compilados da literatura e os casos pertencentes ao grupo 1 (constituído por pacientes HIV positivos com tuberculose confirmada, com leucopenia por ocasião do diagnóstico de TB e sem uso anterior de anti-retroviral) no que se refere a **óbito até dois meses posteriores ao diagnóstico de TB**, uma de nossas variáveis mais importantes na averiguação da existência de pontos **semelhantes** entre essas duas populações distintas.

5. A outra característica principal da STG, a anergia ao exame histopatológico, indicativa de uma forma arreativa da tuberculose, não pôde ser aqui

demonstrada de modo satisfatório nos pacientes HIV positivos leucopênicos. Acreditamos que os relatos existentes na literatura, principalmente aqueles anteriores ao advento das drogas anti-retrovirais, podem ajudar a preencher essa lacuna. Acreditamos também que um estudo realizado com essa finalidade, recuperando as lâminas desses pacientes, poderá evidenciar o que aqui, nesse estudo retrospectivo e baseado em dados de prontuários, se tornou difícil.

6. Gostaríamos de destacar o fato de que, mesmo levando em consideração a raridade da STG, um dos últimos estudos a respeito (se não o último, pelo que temos conhecimento) tenha sido anterior ao advento da Aids, quando então se passou a creditar muitos dos achados atípicos da tuberculose à imunodeficiência causada pelo HIV. Até então essa síndrome, como era chamada por alguns, vinha despertando interesse cada vez mais crescente, e acabou cedendo lugar, subitamente, para a tuberculose na Síndrome de Imunodeficiência Adquirida.

Após os resultados deste trabalho (aliado aos dados de literatura) terem demonstrado pontos de semelhança no comportamento da STG e em alguns casos de tuberculose no paciente infectado pelo HIV (às vezes sem outra patologia oportunista anterior) - pontos esses que, se nem sempre foram estatisticamente significantes, são clinicamente bastante interessantes -, julgamos ser possível classificar certos casos de tuberculose com essas características, em pacientes HIV positivos com leucopenia, como casos de

Septicemia Tuberculosa Gravissima, ou tuberculose arreativa. A partir daí, então, a forma de conduzir esses casos poderá, através do auxílio de recursos terapêuticos mais direcionados (como, por exemplo, medicamentos anti-tuberculose sob forma injetável), reverter um prognóstico de outra maneira sombrio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABOULAFIA, D.M & MITSUYASU, R.T. Hematologic Abnormalities in AIDS. In: Mitsuyasu, R.T. & Golde, D.W., eds. Hematology/Oncology Clinics of North America. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1991, 5(2), 195-214.
2. ARENDS, A. Blood Disease and the So-Called Generalised Non-Reactive Tuberculosis. Acta Medica Scandinavica, 136(6), 417-429, 1950.
3. BALL, K., JOULES, H. & PAGEL, W. Acute Tuberculosis Septicaemia with Leucopenia. British Medical Journal, Oct. 13, 869-873, 1951.
4. BALTER, M. Virus From 1959 Marks Early Years of HIV. Science, 279: 801, 1998.
5. BARNES , P.F. & AREVALO, C. Six Cases of *Mycobacterium tuberculosis* Bacteremia. J. Infect. Dis., 156(2): 377-79, 1987.
6. BARNES, P.F. et al. Tuberculosis in Patients with HIV Infection. Medical Clinics of North America, 77(6): 1369-1390, 1993.
7. BARRÉ-SINOUSSE, F. HIV as the cause of AIDS. Lancet, 348: 31-35, 1996.
8. BILSKI-PASQUIER, G. Les Pancytopenies Tuberculeuses sans Splénomégalie Notable. Sang, 29: 100-104, 1958.
9. BIRON, F. et al. Isolément de *Mycobacterium tuberculosis hominis* à partir d'hémocultures au cours du syndrome immunodéficientaire acquis. Presse Médicale, 17(13): 648-49, 1988.
10. BOUSSER, J. & GUIBÉ, C. Tuberculose et Hémopathies. Sem. Hôp. Paris, 37: 2547-53, 1961.

11. BRANDY, J.-J. Contribution à l'Étude de la Typho-Bacillose. Paris, 1934. [Thèse pour le Doctorat en Médecine - Faculté de Médecine de Paris].
12. BRAUSIL, B. An Abnormal Type of Lymphocyte. Nature, 181: 846, 1958.
13. CAMPOS, J.M.S. et al. Non-reactive tuberculosis in an infant. Tubercle and Lung Disease, 74(6): 408-409, 1993.
14. CANETTI, G. Patologia da Tuberculose no Homem. Rev. Serv. Nac. Tuberculose, 13(52):387-394, 1969 (tradução do trabalho "Pathogenesis of Tuberculosis in Man", Annals of the New York Academy of Sciences, 154(13), 1968.
15. CATHEBRAS, P. et al. La tuberculose dans le cadre du syndrome d'immunodéficience acquis (SIDA). Rev. Med. Interne, 9: 285-89, 1988.
16. CENTERS FOR DISEASE CONTROL (C.D.C.). Tuberculosis and Acquired Immunodeficiency Syndrome - New York City. Leads From the MMWR. J.A.M.A., 259(3): 338-339 e 345, 1988.
17. CENTERS FOR DISEASE CONTTROL (C.D.C.). 1993 Revised Classification System For HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. M.M.W.R., 41 (RR17), 1992.
18. CHAISSON, R.E. & SLUTKIN, G. Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus Infection. J. Infect. Dis., 159(1): 96-100, 1989.
19. CHAISSON, R.E. et al. Tuberculosis in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome - Clinical Features, Response to Therapy and Survival. Am. Rev. Resp. Dis., 136: 570-74, 1987.

20. CHRISTOL, D. Tuberculoses malignes avec manifestations hématologiques. In: Encyclopédie Médico-Chirurgicale - Sang. Paris, 1972, 13037, F-40.
21. CORBETT, E.L. et al. Occult miliary tuberculosis in advanced HIV disease. Genitourin Med, 72:187-92, 1996.
22. COYLE, T.E. Hematologic Complications of Human Immunodeficiency Virus Infection and the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Medical Clinics of North America, 81(2): 449-70, 1997.
23. DALEY, C.L. et al. An Outbreak of Tuberculosis with Accelerated Progression among Persons Infected with the Human Immunodeficiency Virus. New Engl. J. Med., 326(4): 231-35, 1992.
24. DAMON, P.J. Contribution à l'Étude des Pancytopénies Tuberculeuses - À Propos d'Une Observation. Paris, 1965. [Thèse pour le Doctorat en Médecine - Faculté de Médecine de Paris].
25. DOWEIKO, J.P. & GROOPMAN, J.E. Hematologic Complications of Human Immunodeficiency Virus Infection. In: DeVitta Jr, V.T., Hellman, S. & Rosenberg, S.A. eds. AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. 4th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997.
26. DUNCANSON, F.P. et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. A review of 14 patients. Tubercle, 67: 295-302, 1986.
27. ELLNER, J.J. Review: The Immune Response in Human Tuberculosis - Implications for Tuberculosis Control. J. Infect. Dis., 176: 1351-59, 1997.
28. EVANS, T.S. et al. The Association of Miliary Tuberculosis of the Bone Marrow and Pancytopenia. Ann. Intern. Med., 37(5): `1044-52, 1952.

29. FENOYL, O. et al. Tuberculose et Infection par le VIH - Epidémiologie et Particularités. Sem. Hôp. Paris, **64**: 3143-48, 1988.
30. FINE, P.E.M. Immunities in and to tuberculosis: implications for pathogenesis and vaccination. In: Porter, J.D.H. & McAdam, K.P.W.J. eds. Tuberculosis: Back to the Future. John Wiley & Sons, England, 1994.
31. FOLKS, T.M. & HART, C.E. The Life Cycle of Human Immunodeficiency Virus Type 1. In: DeVita Jr, V.T., Hellman, S. & Rosenberg, S.A. eds. AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. 4th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, 29-43.
32. FOURNIER, A.M. et al. Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacteriosis in Patients with AIDS. Chest, **93**(4): 772-75, 1988.
33. GACHOT, B. et al. Severe tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Intensive Care Med., **16**: 491-93, 1990.
34. GARCIA, M.L.G. Epidemiologia del SIDA y la tuberculosis. Bol. Oficina Sanit. Panam., **116**(6), 1994.
35. GOLDMAN, K.P. AIDS and tuberculosis. British Medical Journal, **295**: 511-12, 1987.
36. GUARNER, J. et al. Tuberculosis as a Manifestation of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. J.A.M.A., **256**(22): 3092, 1986.
37. HANDWERGER, S. et al. Tuberculosis and the Acquired Immunodeficiency Syndrome at a New York City Hospital: 1978-1985. Chest, **91**(2): 176-80, 1987.
38. HARBITZ, F. "Atypical Tuberculosis and Especially Tuberculosis in the

Blood-Forming Organs and Tubercle-Bacillary Septicaemia (From a Patological Standpoint). Acta Tuberculosea Scandinavica, 5: 1-35, 1931.

39. HOPEWELL, P.C. Tuberculosis and Infection with the Human Immunodeficiency Virus. In: Reichman, L.B. & Hershfield, E.S., eds. Tuberculosis - A Comprehensive International Approach. New York, Marcel Dekker, Inc., 1993, p. 369-394.
40. JAMAL, L.F. La Tuberculose chez le Sujet Infecté par le Virus de l'Immunodéficience Humaine - Étude Rétrospective de 24 cas. Montpellier, 1990. [Mémoire pour le D.I.S.C.-Diplôme Inter-Universitaire de Spécialités Complémentaires, de Pathologie Infectieuse et Tropicale, Clinique et Biologique - Facultés de Médecine -Université Paul Sabatier/Toulouse III].
41. KANTOR, I.N. Sobre la patogenesis y el control de la tuberculosis en los tiempos del SIDA. Medicina (Barc), 54(5): 459-61, 1994.
42. KATZ, P. et al. Immunoregulation in Infection caused by *Mycobacterium tuberculosis*: the Presence of Suppressor Monocytes and the Alteration of Subpopulations of T Lymphocytes. J. Infect. Dis., 140(1): 12-21, 1979.
43. KRITSKI, A.L. et al. HIV Infection in 567 Active Pulmonary Tuberculosis Patients in Brazil. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 6(9): 1008-1012, 1993.
44. LEE, G.R. et al. eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 9th ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, p. 2298 (appendices).
45. LEFEBVRE, R. La Tuberculose Généralisée Non-Réactionnelle (Typhobacillose de Landousy) et ses Modifications Hématologiques. Union Méd. Canadâ, 85: 1263-68, 1956.

46. LEIBOWITZ, S. Tuberculous Sepsis with a Myeloblastic Blood Picture. Arch. Path., 25: 365-75, 1938.
47. LEMENAGER, J. et al. Tuberculose Aiguë Anergique avec Cytopénie Sanguine et Nécrose Ganglionnaire. Revue de la Tuberculose et de Pneumologie, 29(12): 1053-60, 1965.
48. LEROY, V. et al. Progression of Human Immunodeficiency Virus Infection in Patients with Tuberculosis Disease. Am. J. Epidemiol., 145(4): 293-300, 1997.
49. LIBRATY, D.H. & BYRD, T.F. Cutaneous Miliary Tuberculosis in the AIDS Era: Case Report and Review. Clinical Infectious Diseases, 23: 706-10, 1996.
50. MANIGAND, G. et al. Les Pancytopénies Tuberculeuses. Sem. Hôp. Paris, 8(2): 494-500, 1966.
51. MEDD, W.E. & HAYHOE, F.G.J. Tuberculous Miliary Necrosis with Pancytopenia. Quarterly Journal of Medicine, 96: 351-64, 1955.
52. MIGUÈRES, J. et al. Pancytopénie et Tuberculose Aiguë Nécrotique. Revue de la Tuberculose et de Pneumologie, 33(2): 265-79, 1969.
53. MILLER, R. HIV-associated respiratory diseases. Lancet, 348: 307-12, 1996.
54. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Centro Nacional de Epidemiologia/Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária. Manual de Normas Para o Controle da Tuberculose. Brasília, 4^a ed. rev., (Série A: Normas e Manuais Técnicos, 13), 1995.
55. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional de DST/AIDS. Revisão da

Definição Nacional de Casos de AIDS em Adultos. Brasília, 1992.

56. MOULDING, T. Pathogenesis, Pathophysiology and Immunology. In: Schlossberg, D., ed. Tuberculosis. 2nd ed. New York, Springer-Verlag, 1988, p. 13-22
57. MURPHY et al. Incidence and mechanism of neutropenia and thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection. British Journal of Haematology, 66: 337-40, 1987.
58. MURRAY, J.F. Tuberculosis e infección por virus de la inmunodeficiencia humana durante la década del 90. Bol. Unión Int. Tuberc. Enf. Resp., 66: 21-26, 1991.
59. OBERMAN, B. La Septicémie Tuberculeuse Gravissime. Presse Médicale, 70(33): 1611-12, 1962.
60. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. (O.M.S.). Tuberculose et VIH - Manuel Clinique. Genève, 1996.
61. OSWALD, N.C. Acute Tuberculosis and Granulocytic Disorders. British Medical Journal, Dec. 14, 1489-96, 1963.
62. PAGEL, W. & WOOLF, A.L. On Fulminant Tuberculous Septicemia with Leukopenia. Amer. Rev. Tuberc., 59: 311-16, 1949.
63. PAGEL, W. et al. Pulmonary Tuberculosis. London, Oxford University Press, 1964. p. 147-179. The Evolution of Tuberculosis in Man.
64. PALLUD, C. Contribution à l'Étude des Manifestations Hématologiques au Cours des Tuberculoses dites Aréactives. Paris, 1969. [Thèse pour le Doctorat en Médecine - Faculté de Médecine de Paris].

65. PAVLAKIS, G.N. The Molecular Biology of Human Immunodeficiency Virus Type 1. In: DeVita Jr, V.T., Hellman, S. & Rosenberg, S.A. eds. AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. 4th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, 45-74.
66. PITCHENIK, A.E. & RUBINSON, H.A. The Radiographic Appearance of Tuberculosis in Patients with the Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) and Pre-AIDS. Am. Rev. Resp. Dis., 131: 393-96, 1985.
67. PITCHENIK, A.E. et al. Tuberculosis, Atypical Mycobacteriosis, and the Acquired Immunodeficiency Syndrome Among Haitian and Non-Haitian Patients in South Florida. Ann. Intern. Med., 101: 641-45, 1984.
68. POTARD, G.M.A. À Propos d'Un Cas de Tuberculose Concomitante d'Une Hémopathie de Type Réticulocytaire. Paris, 1960. [Thèse pour le Doctorat en Médecine - Faculté de Médecine de Paris].
69. POTVLIÈGE, P. Syndrome de Panmyélophtisie et Tuberculose Généralisée à Lésions Nérotiques (Sepsis Tuberculosis Gravissima). Acta Clin. Belg., 8: 203-17, 1953.
70. PREGO, V. et al. Comparative Yield of Blood Culture for Fungi and Mycobacteria, Liver Biopsy, and Bone Marrow Biopsy in the Diagnosis of Fever of Undetermined Origin in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. Arch. Intern. Med., 150: 333-36, 1990.
71. PRIGNOT, J. & SONNET, J. SIDA, tuberculose et mycobactérioses. Bull. Un. Intern. Tuberc. Mal. Resp., 62(4): 7-11, 1987.
72. RAVIGLIONE, M.C. et al. Assessment of worldwide tuberculosis control. Lancet, 350: 624-29, 1997.
73. RIGSBY, M.O. & FRIEDLAND, G. Tuberculosis and Immunodeficiency Virus

Infection. In: DeVitta Jr, V.T., Hellman, S. & Rosenberg, S.A. eds. AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. 4th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997.

74. RODIN, A.E. & HNATKO, S.I. Non-Reactive Tuberculosis. Canad. Med. Ass.J., 89: 817-20, 1963.

75. ROSE, R.M. Inmunología del pulmón en la infección VIH : bases fisiopatológicas para el desarrollo de una tuberculosis en el contexto del SIDA. Bol. Unión Int. Tuberc. Enf. Resp., 66: 15-20, 1991.

76. SAAG, M.S. Human Immunodeficiency Virus. In: Mandell, G.L. & Mildvan, D. eds. Atlas of Infectious Diseases, Vol 1. AIDS. 2nd ed. Philadelphia, Current Medicine, 1997, 2.2-2.20.

77. SALTZMAN, B.R. et al. *Mycobacterium tuberculosis* Bacteremia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. J.A.M.A., 256(3): 390-91, 1986.

78. SCHULZ, T.F. Origin of AIDS. Lancet, 339: 867, 1992.

79. SELWYN, P.A. et al. A Prospective Study of the Risk of Tuberculosis among Intravenous Drug Users with Human Immunodeficiency Virus Infection. New Engl. J. Med., 320(9): 545-50, 1989.

80. SELWYN, P.A. et al. High Risk of Active Tuberculosis in HIV_Infected Drug Users with Cutaneous Anergy. J.A.M.A., 268(4): 504-509, 1992.

81. SEPKOWITZ, K.A. et al. Tuberculosis in the AIDS Era. Clinical Microbiology Reviews, 8(2): 180-199, 1995.

82. SHAFER, R.W. et al. Predictors of survival in HIV-infected tuberculosis patients. AIDS, 10: 269-72, 1996.

83. SMALL, P.M. et al. Exogenous Reinfection with Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Patients with Advanced HIV Infection. New Engl. J. Med., 328(16): 1137-44, 1993.
84. SMALL, P.M. et al. Treatment of Tuberculosis in Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. New Engl. J. Med., 324(5): 289-94, 1991.
85. SMITH, A.J. & WALKER, D.M. The origins of the human immunodeficiency viruses: an update. J. Oral Pathol. Med., 21: 145-9, 1992.
86. SNIDER, D.E. & ROPER, W.L. The New Tuberculosis. New Engl. J. Med., 326(10): 703-705, 1992.
87. SORIANO, E. et al. Characteristics of tuberculosis in HIV-infected patients: a case-control study. AIDS, 2: 429-32, 1988.
88. SUNDERAM, G. et al. Failure of "Optimal" Four-Drug Short-Course Tuberculosis Chemotherapy in a Compliant Patient with Human Immunodeficiency Virus. Am. Rev. Respir. Dis., 136: 1475-78, 1987.
89. SUNDERAM, G. et al. Tuberculosis as a Manifestation of the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). J.A.M.A., 256(3): 362-66, 1986.
90. SZTROSBERG, E. À Propos de Deux Cas d'Agranulocytose Aiguë - Étude Critique des Syndromes Hématologiques révélant ou s'associant à la Tuberculose Aiguë. Paris, 1969. [Thèse pour le Doctorat en Médecine - Faculté de Médecine de Paris].
91. TEMPLETON, G.L. et al. The Risk for Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* at the Bedside and during Autopsy. Ann. Intern. Med., 122(12): 922-25, 1995.

92. WHALEN, C. et al. Predictors of Survival in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients with Pulmonary Tuberculosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 153: 1977-81, 1996.
93. WHALEN, C. et al. Site of disease and opportunistic infection predict survival in HIV-associated tuberculosis. AIDS, 11: 455-60, 1997.
94. ZAHRAOUI, M. et al. Tuberculose chez 24 patients infectés par le VIH. In: Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Antiinfectieuse, Paris, 1987. Anais, 202/C12.
95. ZEGAYA, M. et al. Un cas de tuberculose de Reiche, tuberculose aiguë avec manifestations hématologiques. Rev. Mal. Resp., 5: 655-57, 1988.
96. ZHU, T., KORBER, B.T., NAHMIAS, A.J., HOOPER, E., SHARP, P.M. & HO, D. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. Nature, 391: 594-597, 1998.

ANEXO:

FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

QUESTIONÁRIO: TUBERCULOSE ATÍPICA NA AIDS

Identificação:

Nome : _____	
Pront.: _____	Data nascimento: ___/___/___
Sexo: <input type="checkbox"/> masc. <input type="checkbox"/> fem.	Cor: _____
Profissão: _____	Escolaridade: _____
Data Diagnóstico AIDS: ___/___/___	Data Diagnóstico TB: ___/___/___
Situação de Risco: _____	
TB anterior: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> ign.	Data: ___/___/___

Clínica:

Duração dos sintomas até diagnóstico (ou óbito): _____ meses _____ semanas
Classificação clínica por ocasião do diagnóstico de TB: <input type="checkbox"/> assintomático <input type="checkbox"/> suspeito <input type="checkbox"/> AIDS já confirmado
Sinais/Sintomas: <input type="checkbox"/> febre <input type="checkbox"/> tosse <input type="checkbox"/> hemo(ptoicos /ptise) <input type="checkbox"/> dor torácica <input type="checkbox"/> sudorese noturna <input type="checkbox"/> perda de peso <input type="checkbox"/> astenia <input type="checkbox"/> dispnéia
Sinais associados: <input type="checkbox"/> diarreia <input type="checkbox"/> hepatomegalia <input type="checkbox"/> esplenomegalia outro(s): _____ _____ _____
Gânglios: _____
Lesões cutâneas: _____
Sintomas meníngeos: _____
Infecções oportunistas concomitantes: _____ _____ _____
Localização da TB: _____ _____ _____
BK identif. no sangue: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não (coleta em ___/___/___)
cultura positiva sem identificação: <input type="checkbox"/> sim

Dados laboratoriais e radiológicos

Raio -X pulmão: data: ___/___/___ com laudo: sim não
 não realizado sem referência a resultado
 laudo/descrição: _____

Ultrassonografia/tomografia: região: _____ data: ___/___/___
 laudo: _____

PPD: data : ___/___/___ mm CD4: data : ___/___/___ /mm3
 data : ___/___/___ mm data : ___/___/___ /mm3

BAAR:

1. data: ___/___/___ material: _____ baciloscopia direta: _____
 cultura: _____ identific.: _____
 antibiograma: sensível: _____ resistente: _____ não realizado

2. data: ___/___/___ material: _____ baciloscopia direta: _____
 cultura: _____ identific.: _____
 antibiograma: sensível: _____ resistente: _____ não realizado

3. data: ___/___/___ material: _____ baciloscopia direta: _____
 cultura: _____ identific.: _____
 antibiograma: sensível: _____ resistente: _____ não realizado

4. data: ___/___/___ material: _____ baciloscopia direta: _____
 cultura: _____ identific.: _____
 antibiograma: sensível: _____ resistente: _____ não realizado

mielograma: não sim data: ___/___/___
 laudo: _____

hemograma: 1. data: ___/___/___ Hemácias: _____ Hb: _____ Htc: _____
 leucócitos: _____ linfócitos: _____ plaquetas: _____
 2. data: ___/___/___ Hemácias: _____ Hb: _____ Htc: _____
 leucócitos: _____ linfócitos: _____ plaquetas: _____

3. data: ___/___/___ Hemácias: _____ Hb: _____ Htc: _____
leucócitos: _____ linfócitos: _____ plaquetas: _____

Anatomia patológica: 1. data: ___/___/___ material: _____
laudo: _____

2. data: ___/___/___ material: _____
laudo: _____

Evolução

Óbito: não sim ign. data: ___/___/___
atestado: a. _____ b. _____
c. _____

Óbito antes do diagnóstico de TB: sim não SVO: sim não ign.

Tratamento: data início: ___/___/___ Drogas: _____
Resposta: boa melhora clínica melhora clínica medíocre
 sem melhora clínica piora clínica
 cura

Uso de anti-retroviral: não sim Qual: _____
Se sim: anterior ao diagnóstico de TB
 concomitantemente ao diagnóstico de TB
 posterior ao diagnóstico de TB
 concomitante/e ao tratamento de TB
 posterior ao tratamento de TB

Outros dados

Drogas concomitante/e: _____
_____ D.U.C.: ___/___/___