

**ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE**

## **O perfil da tuberculose no paciente VIH+ antes e após a era dos anti-retrovirais de elevada eficácia**

### **Tuberculosis profile in HIV + patient before and after the use of high activity antiretroviral treatment**

VANESSA MENDONÇA DUQUE BELMIRO \*, DENISE DUPRAT NEVES \*\*, SONIA REGINA DA SILVA CARVALHO \*\*\*

#### **RESUMO**

O esquema anti-retroviral de alta actividade (HAART) induz a restauração do número e da função dos linfócitos T CD4 e, portanto, vem modificando o perfil da tuberculose nos pacientes VIH+. O objectivo deste estudo é avaliar características clínicas, radiológicas e a evolução destes pacientes e comparar

#### **ABSTRACT**

The high activity antiretroviral treatment (HAART) induces the restoration of the number and function of CD4+ T lymphocytes and is changing the landscape of tuberculosis in patients HIV-infected. The objective of this study is to evaluate the clinical, radiographic features and evolution of these patients

\* Médica, Pós-graduada em Pneumologia na UNIRIO

\*\* Prof.<sup>a</sup> Adjunta de Pneumologia da UNIRIO, Doutora pela UFRJ

\*\*\* Prof. Assistente de Pneumologia da UNIRIO, Mestre pela UFF

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

Recebido para publicação/*Received for publication:* 04.04.27

Aceite para publicação/*Accepted for publication:* 04.05.14

com os resultados obtidos em estudo anterior em pacientes sem uso de esquema HAART. Estudo transversal em pacientes VIH+ que iniciaram tratamento para tuberculose, de qualquer localização, no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, entre 1997 e 2001 (com HAART), comparado com estudo semelhante realizado entre 1989 e 1990 (sem HAART). Foram incluídos 107 pacientes em relação aos 152 casos avaliados anteriormente. Encontramos uma maior frequência de pacientes jovens, brancos, do sexo masculino em ambos os períodos. Os principais resultados incluem: (a) uma maior confirmação no diagnóstico da tuberculose através do BAAR cultura e histopatológico; (b) diminuição das doenças associadas à tuberculose durante o período de tratamento; (c) maior alta por cura (62%) com taxa de óbito, por qualquer causa, diminuiu de 55% (sem HAART) para cerca de 8% (com HAART); (d) o acometimento pulmonar continuou a ser a manifestação mais frequente, apesar de as formas extrapulmonares serem mais comuns do que na população em geral. Concluímos, portanto, que o uso do esquema HAART tornou a apresentação e evolução da tuberculose nos pacientes VIH+ semelhante à de paciente não VIH.

REV PORT PNEUMOL 2004; X (3): 205-215

**Palavras-chave:** síndrome de imunodeficiência adquirida, terapia anti-retroviral de alta actividade, tuberculose.

and compare to the results obtained in a previous study with patients with no HAART use. A retrospective transversal study (with HAART) was done with patients HIV-infected that began the tuberculosis treatment in the Gaffrée e Guinle University Hospital, from 1997 to 2001 and compared to a previous study (no HAART) that was done from 1989 to 1990. The population studied was: 107 patients (with HAART) and 152 patients (no HAART) and in both studies there were a higher frequency in young white males. The relevant results included: (a) an increase in bacteriology and histopathology diagnosis confirmation; (b) a decrease number of associated diseases during tuberculosis treatment; (c) a higher end-treatment and the death rate decreased from 55% (no HAART) to 8% (with HAART); (d) pulmonary tuberculosis was more frequent in both studies although extra-pulmonary forms were more common than in general population. We concluded that the use of HAART turned the history of tuberculosis in HIV patients getting similar to that non-immunosuppressed.

REV PORT PNEUMOL 2004; X (3): 205-215

**Key-words:** acquired immunodeficiency syndrome, antiretroviral therapy highly active, tuberculosis.

## INTRODUÇÃO

Desde o início da década de 80, coincidindo com o aparecimento da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), a crise económica mundial e a emigração de refugiados oriundos de países em desenvolvimento para os industrializados

detectou-se, nestes países, uma reversão da curva descendente de incidência da tuberculose<sup>1</sup>. Actualmente, a infecção pelo VIH é o factor de mais alto risco para o desenvolvimento da tuberculose em indivíduos co-infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo a tuberculose uma das principais causas de morte entre os indivíduos com SIDA<sup>1,2</sup>.

Na fase precoce da infecção pelo VIH, fase pré-SIDA, as características clínicas e radiológicas da tuberculose são semelhantes às da tuberculose clássica do adulto. Quando já existe um maior acometimento do sistema imune são mais comuns as apresentações atípicas da tuberculose<sup>3</sup>, semelhante às formas de doença primária que ocorrem mais amiúde nas crianças. Nesta forma, o aparecimento e evolução da tuberculose são rápidos; as manifestações extrapulmonares são mais frequentes, associadas ou não a localização pulmonar; as apresentações à radiografia de tórax são ditas atípicas; a baciloscopia de escarro e o teste tuberculínico frequentemente são negativos e os achados anatomopatológicos nem sempre característicos<sup>4</sup>, dificultando a suposição e confirmação do diagnóstico<sup>5</sup>.

A introdução dos anti-retrovirais de elevada eficácia (HAART) tem diminuído o número de óbitos e de infecções oportunistas<sup>6,7,8</sup>. A utilização destes medicamentos restaura parcialmente a imunidade, especialmente a dependente dos linfócitos CD 4+ da subclasse Th1<sup>7</sup>, alterando o curso da tuberculose. No Brasil, o esquema HAART foi introduzido no final de 1996 e constatou-se uma queda de 30 a 45% na mortalidade pela tuberculose associada ao VIH e também uma diminuição na incidência desta doença em pacientes com SIDA<sup>4</sup>. Como a tuberculose é uma das principais doenças associadas ao VIH<sup>9</sup> é importante conhecer as características desta co-infecção e o que mudou com a introdução do HAART.

Os objectivos deste estudo são: avaliar as características clínicas, dos exames complementares e da resposta ao tratamento da tuberculose em pacientes VIH+ em uso de HAART. Comparar estes dados com os obtidos em estudo realizado sob condições semelhantes no final da década de 1980, ou seja, em pacientes portadores do VIH que iniciaram o tratamento para tuberculose no mesmo serviço antes da era HAART.

## MATERIAIS E MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal de pacientes VIH+ que iniciaram o tratamento para tuberculose, de qualquer localização, no serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, entre 1997 e 2001. Este período de tempo foi escolhido, pois corresponde ao uso mais amiúde do esquema HAART no Brasil. Foram excluídos os pacientes que, apesar de co-infectados, não estavam a utilizar este tratamento.

A seleção dos pacientes elegíveis para o estudo foi realizada por meio de consulta ao “livro preto” que contém as informações de notificação de casos de tuberculose. Após esta selecção, foi realizada uma revisão dos prontuários médicos, buscando-se as informações relevantes. Estes dados foram anotados numa ficha da qual constavam: número de registo, sexo, cor, idade, grupo de risco para o VIH, órgão de acometimento da tuberculose, resultados de baciloscopia, cultura para BK, histopatológico, radiografia de tórax (aspecto e extensão das lesões), esquema proposto para tratamento da tuberculose, se houve alteração deste esquema, qual o medicamento trocado e porque, se ocorreram efeitos colaterais, houve doenças associadas, quais foram e qual o esquema de anti-retrovirais usado.

Os exames laboratoriais foram realizados nos laboratórios do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), filiados a programas nacionais de controlo de qualidade. A cultura para BK é solicitada, sempre que possível, ao laboratório Noel Nutels, referência no Estado do Rio de Janeiro. As radiografias, quando disponíveis, foram avaliadas pela autora e correlacionadas ao relatório emitido. Casos discordantes foram revistos pelo segundo autor.

Os dados obtidos foram comparados com os relatados em estudo realizado no mesmo Serviço e com metodologia semelhante, entre 1989 e 1990, ou seja, antes da introdução do uso do HAART<sup>10,11</sup>.

Calculamos as frequências das variáveis nominais

e as medidas centrais de dispersão e a amplitude das variáveis contínuas para a apresentação das características da amostra e comparação entre os grupos pré e pós-HAART. O teste do quiquadrado foi empregado para dados em escala nominal, em tabelas de contingência. Para os valores contínuos foi utilizado o teste t de *student*. Foi fixado em 0,05 o valor de “p” ( $\alpha=0,05$ ) para a rejeição da hipótese de nulidade, em teste bicaudal.

## RESULTADOS

Durante o período de estudo, compreendido entre 1997 e 2001, foram notificados 157 casos de tuberculose em pacientes VIH+. Foram excluídos do estudo 50 pacientes que não faziam uso de esquema HAART, restando, portanto, 107 pacientes para avaliação. No estudo anterior ao uso do HAART, que compreendeu o período de 1989 a 1990, foram notificados 152 pacientes.

Predominaram os pacientes da raça branca, e a relação entre o sexo masculino/feminino foi de 5,7. Observou-se predomínio do sexo masculino em ambos os períodos, em proporções semelhantes ( $p=0,89$ ). O número de casos observado de sexo feminino/masculino foi de 23/129 no primeiro período e de 16/91 no segundo período.

A média de idade foi de 38,24 anos (DP 9,47 variando de 18 a 60 anos). Esta média é algo mais elevada ( $p=0,027$ ) do que a observada nos anos anteriores, 35,49 anos (DP 10,06 variando de 2 a 72 anos).

Os pacientes que não informaram o factor de risco associado ao VIH foram os mais frequentes, seguidos pelos que disseram ter parceria sexual de risco. No estudo anterior o homossexualismo masculino foi o factor de risco mais comum, presente em 41% dos casos, seguido por outros tipos de sexo não seguro. O número de usuários de drogas foi semelhante nos dois grupos (7% e 5%, respectivamente).

O acometimento pulmonar, com 57 casos, foi a

localização de tuberculose mais comum, seguida pelo acometimento ganglionar (26 casos isolados e 9 com acometimento pulmonar associado), de serosas (7 casos isolados e 3 associados à lesão pulmonar) e em 5 casos com outras localizações. Não existe diferença ( $p=0,626$ ) quando se compara os pacientes avaliados nos dois períodos com relação à frequência das formas pulmonares e extrapulmonares ou pulmonar, extrapulmonar e ambas ( $p=0,128$ ), como mostra a Fig. 1.

A apresentação radiológica mais frequente foi a presença de infiltrado no terço superior. Porém, devido ao elevado índice de radiografias sem relatório ou não disponíveis, 58%, a comparação entre os grupos fica prejudicada. No estudo anterior, o infiltrado difuso, presente em 1/3 dos casos, e o aspecto pneumónico, em 14% dos pacientes, foram as apresentações mais comuns.

A confirmação do diagnóstico, nos dois períodos, está descrita no Quadro I. A percentagem de confirmação diagnóstica é maior nas formas extrapulmonares, mas a diferença entre as proporções não foi significativa em ambos os períodos ( $p=0,07$  e  $p=0,175$ ). Na comparação entre os dois períodos observamos que a confirmação do diagnóstico foi significativamente mais frequente nos casos avaliados na era HAART, tanto nas formas pulmonares ( $p<0,0001$ ) como nas extrapulmonares ( $p=0,001$ ).

A presença de outras doenças associadas durante o tratamento para a tuberculose (Quadro II) foi significativamente ( $p<0,0001$ ) mais frequente no período em que os pacientes não faziam uso do HAART. Entre os pacientes em uso de HAART a mais comum destas doenças foi a candidíase, sendo que em apenas um paciente apareceu de maneira isolada e nos demais associada a outras doenças oportunistas.

O esquema para tratamento de tuberculose mais utilizado foi o esquema padrão com rifampicina, isoniazida e pirazinamida (RIP). Em 10 pacientes o esquema foi alterado, com substituição da rifampicina, devido ao uso de inibidor de proteases. Dos

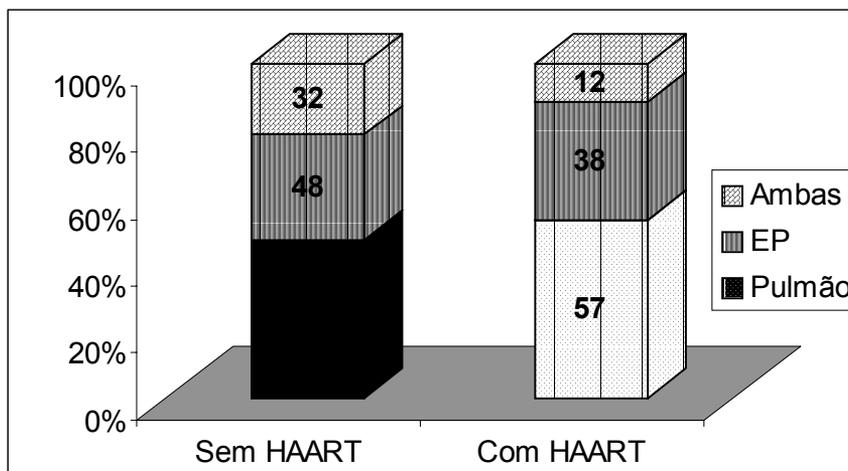


Fig. 1 – Distribuição dos casos pelo local de acometimento da tuberculose nos dois períodos.

pacientes em uso de RIP, o esquema foi alterado devido à intolerância: em 10 casos todo o esquema foi alterado, em 3 houve reação a pirazinamida e em 1 a rifampicina e em 6 não houve necessidade de mudança do esquema terapêutico. Na era pré-HAART, 41 pacientes apresentaram efeito colateral aos medicamentos, sendo que em apenas 12 deles houve necessidade de substituição de droga, especialmente a pirazinamida (5 casos). Não existe diferença entre estas proporções ( $p=0,144$ ). Os efeitos colaterais foram algo mais frequentes nos pacientes que apresentavam doenças associadas apenas nos pacientes em uso de HAART ( $p=0,031$ ).

O desfecho por encerramento de casos por cura da doença ocorreu em 62% dos pacientes estudados, enquanto o óbito durante o tratamento no mesmo período foi de 8%. A causa dos óbitos ocorridos foi devido à tuberculose, associada a outras causas ou não em metade dos casos. A taxa de abandono foi elevada, de quase 20%. No período anterior o óbito ocorreu em 55% dos pacientes durante o período de tratamento (Fig. 2), sendo a diferença em relação ao período actual

significativa ( $p<0,0001$ ). No período anterior ao HAART ocorreram 84 óbitos, sendo a tuberculose responsável isoladamente em 3 casos, associada a outras causas em 43 casos e por outras causas em 38 casos.

## DISCUSSÃO

Após o advento dos inibidores de protease e inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos, permitindo o tratamento com a terapia anti-retroviral combinada potente, a morbimortalidade associada ao VIH diminuiu bastante, com importantes mudanças na ocorrência e no prognóstico das complicações, especialmente em relação as infecções oportunistas<sup>2,6,7,8,12,13</sup>. Actualmente, os pacientes têm maior sobrevida, as infecções oportunistas ocorrem em menor frequência e em algumas situações os pacientes estão a ser libertados do uso de determinadas profilaxias. Contudo, embora a utilização do HAART restaure a resposta imune ao *M. tuberculosis*, esta é demo-

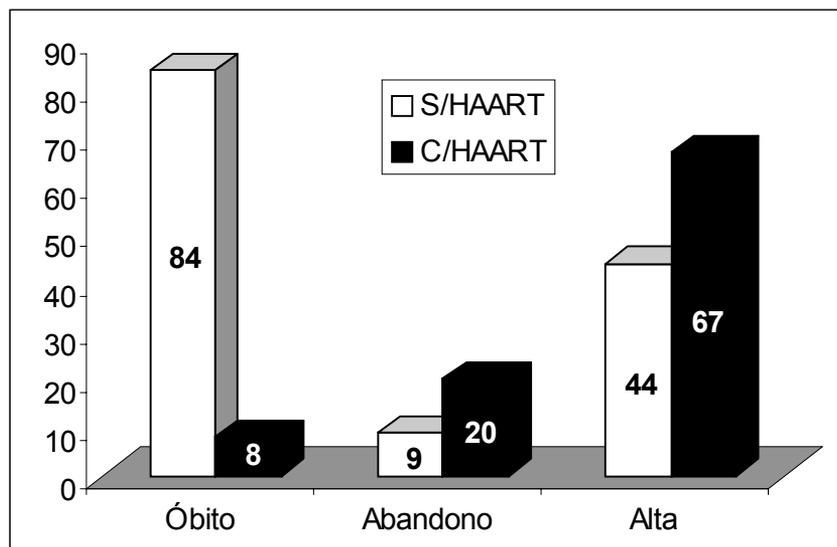


Fig. 2 – Número de pacientes por tipo de encerramento do caso nos dois períodos.

rada e não alcança os níveis normais, observado em pessoas saudáveis<sup>7</sup>. Além disto, a tuberculose pode surgir em indivíduos com pouca ou nenhuma imunossupressão e continua a ser uma doença frequente, principalmente nas áreas de alta prevalência<sup>5,9</sup>.

No Brasil, a taxa de ocorrência de casos de tuberculose em pacientes atendidos pelos serviços especializados em DST/SIDA apresentou uma redução de até 75% quando comparada com os índices encontrados antes da terapia anti-retroviral de elevada eficácia<sup>13,14</sup>. No nosso hospital observamos uma queda, no decorrer dos anos, da frequência de pacientes VIH+ em tratamento para tuberculose. No período de 5 anos compreendido entre 1989 e 1993 tivemos um total de 637 pacientes, enquanto no período de 1997 a 2001, que corresponde ao uso de HAART, 157 pacientes. Apesar desta queda poder expressar alterações no atendimento do nosso ambulatório (éramos hospital de referência para SIDA) deve, também, ter sido influenciada pela queda no número de infecções

oportunistas nestes pacientes, inclusive a tuberculose, como demonstrado em outros estudos nacionais<sup>13</sup>, na África<sup>15</sup>, na Europa<sup>3,16,17</sup> e nos Estados Unidos da América<sup>18</sup>.

Em relação às características da amostra estudada, observamos um predomínio de pacientes masculinos, brancos e com de idade entre 30 e 40 anos, em ambos os períodos. Apesar de o número de mulheres infectadas pelo VIH ter aumentado em relação aos dos homens, a co-infecção pela tuberculose ainda é mais frequente em homens – a relação entre o sexo masculino/feminino foi, aproximadamente, de 5,7 em ambos os períodos enquanto a infecção pelo VIH no Brasil diminuiu de 24/1 em 1985 para 4/1 em 1992 e nos últimos 5 anos ronda os 2/1<sup>9,19</sup>. A média de idade foi algo mais elevada no segundo período de avaliação e semelhante à média de idade da tuberculose pulmonar observada nas notificações no município do Rio de Janeiro<sup>20</sup>.

Na maioria dos casos avaliados não foi possível determinar o grupo de risco por falta da informação,

**QUADRO I**

Confirmação diagnóstica segundo a localização da tuberculose nos dois grupos

Local	B	C	H	B+C	B+H	C+H	Tco	Tca	% conf.
<b>Pacientes em uso de HAART</b>									
Pulmão	35	17	6	0	3	0	58	69	84%
Gânglio	7	4	21	3	5	0	32	35	91%
Fígado	0	0	0	0	0	0	0	0	X
Serosa	0	0	8	0	0	0	8	10	80%
G.urinário	0	1	0	0	0	0	1	1	100%
Outra	2	0	4	0	2	0	6	4	100%
<b>Pacientes sem uso de HAART</b>									
Pulmão	49	6	0	1	0	0	56	104	54%
Gânglio	4	2	14	0	2	1	23	32	71%
Fígado	0	0	19	0	0	0	19	20	95%
Serosa	0	1	4	0	0	0	5	20	25%
G.urinário	0	7	1	0	0	0	8	11	72%
Outra	0	0	2	0	2	0	4	4	100%

B = BAAR, C = Cultura para BK, H = Histopatológico; Tco = Total de casos confirmados, Tca = Total de casos

dificuldade já descrita anteriormente noutro estudo. No trabalho realizado anteriormente eram mais frequentes os homossexuais masculinos. Os dados nacionais demonstram que na última década, especialmente após 1995, os heterossexuais passaram a ser o grupo mais acometido pelo VIH (em torno de 40% das notificações), enquanto na década de 80 predominavam (aproximadamente 70%) os homo ou bissexuais<sup>9,19</sup>.

Quanto à localização, a forma pulmonar isolada foi observada em torno de 50% dos pacientes co-infectados (47% e 53%), sendo inferior ao observado na população geral. A forma extrapulmonar e em mais de um sítio são mais frequentes nos pacientes VIH positivos do que nos adultos imuno-

competentes, especialmente naqueles com menores valores de CD 4+<sup>3,21</sup>.

Em relação à apresentação radiológica, a presença de infiltrado no terço superior foi a manifestação mais comum. No estudo realizado anteriormente, a apresentação mais frequente era o infiltrado difuso, considerada como manifestação atípica. Devido ao alto índice de radiografias sem relatório, cerca de 58%, não é possível concluir se esta mudança foi significativa. Acredita-se que o achado radiológico esteja relacionado com o estágio de imunossupressão<sup>3</sup>. No nosso estudo não avaliamos, através do CD4, o estágio de imunossupressão; porém, sabe-se que o esquema HAART só é usado por pacientes com grave comprometi-

## QUADRO II

Presença de doença associada à co-infecção e efeitos colaterais ao esquema RIP

Doença associada	Sem HAART		Com HAART	
	Efeito colateral		Efeito colateral	
	Ausente	Presente	Ausente	Presente
Candidíase	35	13	9	1
Meningite	25	12	0	0
Pneumonia	15	1	4	2
Sarcoma	9	4	2	0
Herpes	5	4	0	0
Diarreia	5	2	3	1
Outros	7	4	10	5
Alguma doença	58	24	18	6

Existe mais de uma doença associada por paciente estudado

mento do sistema imune, sendo capaz de reverter tal quadro. Há evidências de que a presença de cavitação diminui e a de adenopatia aumenta entre pacientes com comprometimento grave do sistema imune, evidenciado por uma baixa de CD4<sup>3,22</sup>.

A forma dita primária da tuberculose é mais comum nos adultos com grave acometimento do sistema imune. A maioria dos estudos relatando as características radiológicas da tuberculose em pacientes co-infectados pelo VIH é anterior ao HAART e as apresentações atípicas, especialmente a presença de adenomegalia e derrame pleural, estariam relacionadas com a presença de grave comprometimento do sistema imunológico<sup>5</sup>. Estudo realizado no continente africano, entre 1992 e 1995, onde não se avaliou o estágio de imunossupressão, mas apenas comparou as manifestações radiológicas entre pacientes VIH+ e VIH-, observou-se que no grupo dos VIH+ havia maior incidência

de linfadenopatia (26% x 13%), derrame pleural (16% x 6,8%), infiltrado miliar (9,8% x 5%), acometimento intersticial (12% x 7%) e consolidação (10% x 3%), todas as diferenças estatisticamente significativas. Ocorreu uma diminuição significativa na frequência de cavitação (33% entre os pacientes VIH+ e nos não co-infectados de 78%) e de atelectasia (12% x 24%)<sup>23</sup>.

A confirmação do diagnóstico de tuberculose foi mais eficaz no período em que os pacientes utilizaram o HAART, havendo um número maior de casos de tuberculose confirmados por baciloscopia, cultura para BK e histopatológico. Os casos pulmonares foram mais frequentemente confirmados do que no período anterior, possivelmente pela maior presença de formas típicas e de casos menos graves, que anteriormente levavam ao tratamento empírico com maior frequência.

Cabe salientar que, neste estudo, amostras

extrapulmonares só foram recolhidas face à suspeita clínica de acometimento extrapulmonar e naqueles ainda sem a confirmação do diagnóstico por outros meios. Em algumas séries a positividade da baciloscopia de material ganglionar chegou a 100%, levando os autores a considerar a possibilidade de que nos pacientes infectados pelo VIH ocorre maior positividade à baciloscopia em material ganglionar.<sup>24</sup> Em estudo que avaliou 15 fragmentos de biópsia hepática em pacientes suspeitos de tuberculose disseminada foi obtido o isolamento de *M. tuberculosis* em sete, destes quatro com baciloscopia positiva e seis com granuloma à histopatologia<sup>25</sup>.

A infecção pelo VIH dificulta o diagnóstico da tuberculose, especialmente em pacientes em fase avançada de imunossupressão, quer pelos achados atípicos quer pela possibilidade da presença de outras doenças. A identificação correcta da tuberculose, tanto em pacientes VIH+ como em pacientes VIH-, é de vital importância para o prognóstico da doença e para a saúde pública<sup>4</sup>. Características clínicas e radiológicas, PPD reactor e granulomas típicos são encontrados mais frequentemente em pacientes VIH+ com CD4 acima de 200 células/mm<sup>3</sup><sup>5,6</sup>. Nesses casos, o diagnóstico da tuberculose é mais facilmente sugerido e mais frequentemente confirmado. Em contraste, no paciente com grave comprometimento do sistema imune são numerosas as doenças infecciosas e não infecciosas que podem ser a causa da lesão pulmonar, pleural, adenopatia intratorácica e sintomas respiratórios. A clínica e o raios-X de tórax são atípicos, o PPD -, e mais raramente são observados bacilos em amostras de escarro. O diagnóstico de tuberculose só pode ser confirmado se for suspeitado e investigado sistematicamente.

O tratamento da tuberculose ativa em pacientes VIH com drogas de primeira linha é eficaz para curar a doença, porém o número de óbitos por tuberculose é mais elevado nos pacientes co-infectados (36,5% e 10,8%)<sup>21</sup>. Quando não associado ao HAART, a mortalidade durante o tratamento

de tuberculose é alta, contribuindo para este desfecho a presença de outras infecções oportunistas<sup>2</sup>.

As doenças concomitantes foram menos frequentes nos pacientes em uso de HAART, o que já foi descrito em outro estudo<sup>8</sup>. Neste trabalho, notou-se que o índice de alta por cura foi significativamente maior entre pacientes em uso de esquema HAART do que no período anterior. Na avaliação mais recente, o óbito ficou em torno de 8% em comparação com os 55% observado anteriormente. Não ocorreu nenhum óbito como consequência de outra doença, provavelmente devido ao restabelecimento da imunidade produzido pelo esquema HAART. Dados semelhantes foram obtidos em outro estudo<sup>13</sup>. Em São Paulo (Brasil), comparando-se pacientes VIH com tuberculose que usaram HAART e os que não referiram uso de tal esquema, observou-se uma percentagem mais elevada de cura (50% contra 17,4%) e uma taxa de mortalidade mais baixa (26,5% contra 52,3%) entre pacientes que usaram HAART concomitante ao tratamento de tuberculose<sup>4</sup>.

O esquema para tuberculose mais usado foi a associação de rifampicina, isoniazida e pirazinamida (RIP), ou seja, o esquema-padrão recomendado para o tratamento da doença no Brasil. Associar os dois tratamentos (HAART e RIP) pode ser difícil devido aos efeitos colaterais, interações entre as drogas e a não aderência aos esquemas. Cabe ressaltar que a rifampicina, uma das principais drogas no tratamento para tuberculose não deve ser utilizada em associação com os inibidores de protease. Existe uma importante interação farmacológica no sistema microssomal hepático e da parede intestinal, podendo provocar redução significativa dos níveis séricos dos anti-retrovirais e, conseqüentemente, aumentar o risco de desenvolvimento de resistência do VIH. A rifampicina pode ser usada em associação com esquemas anti-retrovirais que contenham efavirenz ou a associação saquinavir e ritonavir sem necessidade de reajuste nas doses habituais. Porém, a utilização de esquemas

alternativos para tratamento da tuberculose sem rifampicina, apesar de eficaz do ponto de vista bacteriológico, tem-se mostrado com eficácia terapêutica global reduzida pela maior complexidade do esquema, maior dificuldade de adesão ao uso da medicação injectável (estreptomicina) e tempo mais prolongado de tratamento.

Apesar dos efeitos colaterais encontrados em maior proporção do que na população em geral, existe pouca necessidade de mudança do esquema terapêutico utilizado.

As diferenças observadas entre os dois períodos não se devem exclusivamente ao uso do HAART, mas também as alterações no perfil dos pacientes que apresentam a co-infecção e ao maior conhecimento das doenças, o que altera a condutas dos casos. Devemos ainda mencionar o facto de que nos países em desenvolvimento, com alta prevalência da tuberculose, os pacientes VIH+ tenderem a apresentar a doença mais precocemente, ainda com taxas altas de CD4, e o benefício observado com o uso do HAART em reduzir o número de casos de tuberculose poder ser ainda mais relevante nos países industrializados.

## CONCLUSÕES

Observamos algumas alterações no perfil da tuberculose nos pacientes infectados pelo VIH após a introdução do uso de anti-retrovirais de elevada eficácia. Ocorreu uma maior confirmação do diagnóstico de tuberculose (por meio de BAAR, cultura e histopatológico) e uma diminuição de doenças associadas à tuberculose durante o período do tratamento. O acometimento pulmonar continuou a ser a manifestação mais frequente, apesar das formas extrapulmonares e associada serem mais comuns do que na população em geral. Um desfecho favorável foi mais frequente nos pacientes em uso de esquema HAART, sendo que a taxa de óbito por qualquer causa entre estes pacientes diminuiu de 55% para cerca de 8%.

### Correspondência:

Denise Duprat Neves.

Rua Mariz e Barros 775, Hospital Universitário Gaffrêe e Guinle, DEMESP, Pneumologia. Tijuca, Rio de Janeiro. Brasil. CEP 20270-004.

dduprat@unirio.br Tel: 55 021 2569 7610 - Ramal 304

## BIBLIOGRAFIA

1. CORBETT EL, WATT CJ, WALKER N, MAHER D, WILLIAMS BG, RAVIGLIONE MC, et al. The Growing Burden of Tuberculosis. Global Trends and Interactions With the HIV Epidemic. *Arch Intern Med* 2003;163:1009-21.
2. COLEBUNDERS R, LAMBERT ML. Management of co-infection with HIV and TB. *Br Med J* 2002;324(7341):802-3.
3. JONES BE, YOUNG SM, ANTONISKIS D, DAVIDSON PT, KRAMER F, BARNES PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(5):292-7.
4. KRISTSKI AL, SOUZA GRM, CONDE MB, DALCOMO MP. Tuberculose e micobacterioses. In: Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro, editor. *Pneumologia: aspectos práticos e atuais*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.
5. MAYAUD C, CADRANEL J. Tuberculosis in AIDS: past or new problems? *Thorax* 1999; 54:567-571.
6. JUDSON MA. Highly active antiretroviral therapy for HIV with tuberculosis: pardon the granuloma. *Chest* 2002;122:399-400.
7. SCHLUGER NW, PEREZ D, LIUYM. Reconstitution of Immune Responses to Tuberculosis in Patients With HIV Infection Who Receive Antiretroviral Therapy. *Chest* 2002;122:597-602.
8. KOVACS J, MASUR H. Prophylaxis against Opportunistic Infections in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med* 2000;342(19):1416-1429.
9. MORGADO MG, BARCELLOS C, PINA MF, BASTOS FI. Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome and Tropical Diseases: a Brazilian Perspective. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2000;95(Suppl. I):145-151.
10. NEVES DD, CARVALHO SRS, MIRANDA S, GUIMARÃES EP. Tuberculose na SIDA: Achados Clínicos Laboratoriais e Radiológicos em 152 pacientes. *J Pneumol* 1992;18(S2):110.
11. CARVALHO SRS, NEVES DD, GUIMARÃES EP, MIRANDA S. Efeitos Colaterais da Terapia Anti-tuberculosa em 152 pacientes HIV positivos. *J Pneumol* 1992;18(S2):110.
12. PALELLA FJ, DELANEY KM, MOORMAN AC, LOVELESS MO, FUHRER J, SATTEN GA, et al. Declin-

O PERFIL DA TUBERCULOSE NO PACIENTE VIH+ ANTES E APÓS A ERA DOS ANTI-RETROVIRAIS DE ELEVADA EFICÁCIA/VANESSA MENDONÇA DUQUE BELMIRO, DENISE DUPRAT NEVES, SONIA REGINA DA SILVA CARVALHO

- ning Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med* 1998;338(13):853-860.
13. SANTORO-LOPES G, PINHO AMF, HARRISON LH, SCHECHTER M. Reduced Risk of Tuberculosis among Brazilian Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection Treated with Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2002;34:543-546.
  14. MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Atualização das recomendações para tratamento da co-infecção HIV/tuberculose em adultos e adolescentes. Brasília: Secretaria de políticas de saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS; 2001.
  15. BADRI M, WILSON D, WOOD R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet* 2002;359(9323):2059-64.
  16. KIRK O, GATELL JM, MOCROFT A, PEDERSEN C, PROENCA R, BRETTLE RP, et al. Infections with *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *EuroSIDA Study Group JD. Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(3 Pt 1):865-72.
  17. GIRARDI E, ANTONUCCI G, VANACORE P, LIBANORE M, ERRANTE I, MATTEELLI A, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. *AIDS* 2000;14(13):1985-91.
  18. JONES JL, HANSON DL, DWORKIN MS, DECOCK KM. HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. The Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Group. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(11):1026-31.
  19. SCHECHTER M. Antiretroviral Therapy in Brazil. In <http://www.virology-education.com/november2001workshop/1-05Schechter.pdf>. Access Out, 2003.
  20. CAVALCANTE SC, PACHECO AG, LAURIA L, DE-RIEMER K, DUROVNI B. Epidemiologia da tuberculose no município do Rio de Janeiro - revisão dos casos notificados de 1995 a 1997. *Bol Pneum Sanit* 1998;6(1):81-92.
  21. HENN L, NAGEL F, DAL PIZZOL F. Comparison between human immunodeficiency virus positive and negative patients with tuberculosis in Southern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999;94(3):377-81.
  22. PERLMAN DC, EL-SADR WM, NELSON ET, MATTS JP, TELZAK EE, SALOMON N, et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis* 1997;25(2):242-6.
  23. TSHIBWABWA-TUMBA E, MWINGA A, POBEE JO, ZUMLA A. Radiological features of pulmonary tuberculosis in 963 HIV-infected adults at three Central African Hospitals. *Clin Radiol* 1997;52(11):837-41.
  24. STELIANIDES S, BELMATONG N, FANTIN B. Manifestations et diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire. *Rev Mal Respir* 1997;14:5S72-5S87.
  25. SILVEIRA JM, BOFFO MMS, SILVA PEA, ALVARIZA MCB, COCH MNG, SOUZA AM. Biópsia hepática para diagnóstico de micobacterioses em pacientes com SIDA [resumo]. *Rev Méd de Minas Gerais* 1995;5(Supl 2):27.