

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



"Perfil clínico-epidemiológico de pacientes coinfetados por Tuberculose/HIV acompanhados em serviço de referência HIV/aids em Nova Iguaçu, RJ - entre 2010-2014"

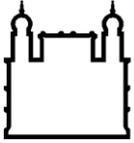
por

Tania de Souza Brum

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical no Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz

Orientadora: Prof^a Dr^a Mariza Gonçalves Morgado
Coorientador: Prof. Dr. José Henrique Pilotto

Rio de Janeiro, dezembro de 2014



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



"Perfil clínico-epidemiológico de pacientes coinfetados por Tuberculose/HIV acompanhados em serviço de referência HIV/aids em Nova Iguaçu, RJ - entre 2010-2014"

por

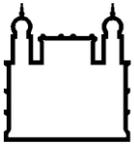
Tania de Souza Brum

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical no Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz

Orientadora: Prof.^a Dr^a Mariza Gonçalves Morgado

Coorientador: Prof. Dr José Henrique Pilotto

Rio de Janeiro, dezembro de
2014



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



"Perfil clínico-epidemiológico de pacientes coinfectados por Tuberculose/HIV acompanhados em serviço de referência HIV/aids em Nova Iguaçu, RJ - entre 2010-2014"

Por

Tania de Souza Brum

Banca Examinadora

Prof.^a Dr.^a Maria Isabel do Nascimento

Prof.^a Dr.^a Valeria Cavalcanti Rolla

Prof.^a Dr.^a. Ximena Illarramendi Rojas

Prof.^a Dr.^a Mariza Gonçalves Morgado - Orientadora

Prof. Dr. José Henrique Pilotto - Coorientador

Rio de Janeiro, 18 de dezembro de
2014

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

B893 Brum, Tania de Souza

Perfil clínico-epidemiológico de pacientes coinfectados por tuberculose/HIV acompanhados em serviço de referência HIV/aids em Nova Iguaçu, RJ – entre 2010-2014 / Tania de Souza Brum. – Rio de Janeiro, 2014.

xiii, 96 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2014.

Bibliografia: f. 77-96

1. Tuberculose. 2. HIV. 3. Coinfecção. 4. IRIS. 5. Síndrome inflamatória de reconstituição imune. I. Título.

CDD 616.9792

Agradecimentos

Ao meu chefe Dr. José Henrique Pilotto, pela amizade, incentivo e apoio para realização desse sonho;

À minha colega e amiga Jurema Nunes, profissional singular e exemplar, minha eterna gratidão pelo apoio na realização desse trabalho;

A todos os colegas e amigos do Serviço de Referência em HIV/aids do HGNI, que com tolerância e efetiva ajuda no cuidado de nossos pacientes, permitiu o meu afastamento temporário das atividades;

Aos meus colegas da Pós-Graduação da Medicina Tropical, com quem tive o prazer de compartilhar conhecimentos e experiências únicas na vida;

Aos professores e professoras do Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical do IOC-Fiocruz que com entusiasmo e competência me permitiram conhecer o mundo infinitamente grande e interessante da Medicina Tropical;

O meu muito obrigado aos profissionais da secretaria do Ensino da Pós Graduação da Medicina Tropical;

Aos meus orientadores Dra. Mariza Morgado e Dr. José Henrique Pilotto pela oportunidade do convívio, do aprendizado e da realização desse trabalho;

Aos professores da banca, Profa. Dra. Maria Isabel do Nascimento, Prof. Dr. Gustavo Magalhães, Profa Dra. Ximena Illarramendi Rojas, Profa Dra. Valeria Rolla e Profa Dra. Carmem Gripp por aceitarem o convite de fazer parte da banca de avaliação da minha dissertação;

Um agradecimento muito especial à revisora da dissertação Profa Dra. Ximena Illarramendi Rojas pela revisão cuidadosa e extremamente útil para aperfeiçoamento do trabalho;

Aos meus pacientes, alguns há décadas, que compreenderam o afastamento parcial ou total das minhas atividades enquanto estive finalizando esse trabalho;

A minha fiel funcionária Susete Calixto que com sua paciência, apoio físico e emocional, me ajudou a cuidar da minha casa, do meu cão, dos meus amigos e de mim mesma;

E à Mariana, minha criação e meu orgulho, pelo seu apoio incondicional à realização desse trabalho.

Resumo

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) associado à tuberculose (TB) permanece como o maior desafio para a saúde pública global. TB é considerada, atualmente, a doença oportunista mais importante entre os pacientes portadores de HIV/aids nos países em desenvolvimento como o Brasil. A coinfeção TB/HIV é um desafio tanto para o seu diagnóstico quanto para o seu tratamento. **Objetivo:** Estudar a coinfeção TB/HIV em pacientes atendidos no Serviço de Assistência Especializada (SAE) em HIV/aids de Nova Iguaçu no período compreendido entre julho de 2010 e junho de 2014. **Métodos:** Estudo retrospectivo realizado entre julho de 2010 e junho de 2014 com 127 pacientes coinfectados TB/HIV no Serviço de Assistência Especializada (SAE) em HIV/aids de Nova Iguaçu, no Estado do Rio de Janeiro. Foram analisados dados referentes às características clínicas, radiológicas e laboratoriais, bem como, às condições de diagnóstico, acompanhamento e finalização dos casos. Os prontuários desses pacientes foram revistos usando formulário especialmente elaborado para a captura dos dados de interesse do estudo. Casos de síndrome inflamatória de reconstituição imune associada à TB-HIV (TB/IRIS) foram identificados e descritos. **Resultados:** Dos 127 pacientes estudados 45 (35,4%) tinham diagnóstico simultâneo de HIV e 82 (64,6%) tinham diagnóstico não simultâneo de HIV no momento do diagnóstico da TB. Pacientes com diagnóstico não simultâneo de HIV tinham imunossupressão menos avançada do que aqueles com diagnóstico simultâneo de HIV (mediana da contagem CD4: 232 células/ μ l *versus* mediana da contagem CD4: 126 células/ μ l) no início do tratamento de TB. Isso sugere que o diagnóstico da infecção HIV foi feito muito tardiamente nesse grupo de diagnóstico simultâneo de HIV. A mediana de carga viral inicial foi $> 4.0 \log_{10}$ nos dois grupos de pacientes (diagnóstico simultâneo e diagnóstico não simultâneo). No conjunto estudado, predominou o sexo masculino (63,8%), a TB pulmonar (48%) e raio X suspeito de TB (62,2%). O exame de escarro foi positivo em somente 13/68 pacientes (19,1%). O tratamento de TB foi empírico em 85 (67%) pacientes e quase todos os pacientes (93,7%) iniciaram o esquema RHZE. Na finalização dos casos, observou-se que a maioria dos pacientes completou o tratamento (76,4%), entretanto, houve 21 (16,5%) abandonos e três (2,4%) óbitos. Foram identificados oito casos (6,3%) de TB/IRIS de gravidade leve a moderada e com resolução completa dos sintomas. **Conclusão:** A coinfeção TB/HIV acometeu predominantemente homens, a forma clínica mais frequente foi a pulmonar e a maioria dos pacientes teve o diagnóstico não simultâneo de infecção pelo HIV. O número de tratamentos empíricos foi alto, entretanto, na maioria dos casos os pacientes apresentaram melhora clínica. Contudo, a taxa de abandono foi elevada se comparada com as metas do Programa Nacional de Controle da Tuberculose.

Palavras-chave: Tuberculose, HIV, coinfeção, IRIS, síndrome inflamatória de reconstituição imune.

Abstract

Background: Immunodeficiency virus (HIV) associated with tuberculosis (TB) remains a major challenge to global public health. TB is currently considered the most important opportunistic infectious disease among HIV-1-infected subjects in developing countries, such as Brazil. **Objective:** To study the TB/HIV-coinfected patients treated at the Specialized Care Service (SAE) in HIV/aids in Nova Iguaçu in the period between July 2010 and June 2014. **Methods:** A retrospective study was conducted between July 2010 and June 2014 with 127 patients who were TB/HIV-coinfected, in the Specialized Care Service (SAE) in HIV/aids Nova Iguaçu, state of Rio de Janeiro. All data related to clinical, radiological and laboratory characteristics, as well as the conditions for HIV/TB diagnosis, follow-up and termination of cases were analyzed. All the data of 127 patients were abstracted via chart review using a form especially made for the study. Additionally, immune reconstitution inflammatory syndrome-TB associated were identified and described. **Results:** Of the 127 patients participating in the study, 45 (35.4%) had recent HIV diagnosis and 82 (64.6%) were previously diagnosed with HIV at the time TB was diagnosed. Patients with a previous HIV diagnosis had their immunosuppression less advanced than those with recent HIV diagnosis (median CD4 count 232 cells/ μ l versus median CD4 count 126 cells/ μ l). This suggests that the diagnosis of HIV infection was made too late in the newly diagnosed group with HIV. The median viral load was $> 4.0 \log_{10}$ in both groups of patients (recent and previous diagnosis). The study population considered in its totality was mostly men (63.8%), had pulmonary TB (48%) and a TB-suspicious chest x-ray (62.2%). Sputum examination was positive in only 13/68 patients (19.1%). The TB treatment has been empirical in 85 (67%) patients, and almost all patients (93.7%) started the RHZE regimen. The majority of patients completed treatment (76.4%). There were 21 (16.5%) dropouts and 3 deaths. There were 8 cases (6.3%) of TB/IRIS from mild to moderate severity with complete resolution of symptoms. **Conclusion:** The coinfection TB/HIV affected mostly men, pulmonary TB was the most frequent clinical form and the majority had previous HIV diagnosis at TB diagnosis. The number of empirical treatment was high, however the majority improved clinically at the end of TB treatment. Meantime, the default rate was high in relation to the National TB Control Program goals.

Key words: Tuberculosis, HIV, co-infection, IRIS, immune inflammatory reconstitution syndrome

RESUMO.....	iv
ABSTRACT.....	v
LISTA DE FIGURAS.....	viii
LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE GRÁFICOS.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS/SIGLAS.....	xi

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	1
2- REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1 Tuberculose no mundo	4
2.2 Tuberculose no Brasil	6
2.2.1 Tuberculose no Estado do Rio de Janeiro	8
2.3 HIV/aids no mundo e no Brasil	11
2.4 Coinfecção TB/HIV	15
2.4.1 Aspectos Epidemiológicos	15
2.4.2 Aspectos imunológicos	19
2.4.3 Aspectos clínico-laboratoriais	21
2.4.4 Aspectos terapêuticos.....	28
3- OBJETIVO GERAL	33
3.1- Objetivos específicos:	33
4- MATERIAIS E MÉTODOS	34
4.1 – Cenário do Estudo	34
4.2 - Desenho do Estudo	35
4.3 – Fonte e Coleta de Dados	35
4.4 - Aspectos éticos	41
4.5 - Seleção da População Estudada	41
4.6- Análise estatística	42

5- RESULTADOS	43
5.1 Condições de início do tratamento da coinfeção TB/HIV	43
5.1.1 Características sociodemográficas	43
5.1.2 Condições de diagnóstico da coinfeção TB/HIV	44
5.2. Condições de acompanhamento e finalização tratamento da TB.....	50
5.2.1 Contagem de linfócitos T CD4+ e CV de HIV no final do tratamento da TB.....	50
5.2.2 Características gerais do Tratamento da coinfeção TB/HIV e condições de finalização	53
5.3 Características dos casos de TB/IRIS	56
6- DISCUSSÃO	62
7-CONCLUSÕES	75
8- RECOMENDAÇÕES	76
9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estimativa das taxas de incidência de tuberculose no mundo em 2012 (OMS 2013). Fonte: Relatório de Controle Global de Tuberculose (OMS 2013)

Figura 2-Coeficiente de incidência de tuberculose, Brasil, 2012. Fonte: MS/SINAN e IBGE.

Figura 3 - Densidade demográfica dos municípios do Estado do Rio de Janeiro, 2012 - Fonte: IBGE

Figura 4- Região Metropolitana 1. Fonte: CGDG / SUPLAR / SESDEC-RJ

Figura 5 - Distribuição dos Coeficientes de incidência /100 mil habitantes, dos casos de TB notificados no Estado do Rio de Janeiro, 2012. Fonte: SINAN/SES-RJ, 2014.

Figura 6 – Taxa de detecção de aids por região e ano de diagnóstico. Brasil, 2003 a 2012. Fonte: MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.

Figura 7- Taxa de incidência de aids por município de residência. Fonte: SINAN/SES-RJ, 2014

Figura 8- Distribuição percentual de casos de aids por região de residência e ano de diagnóstico. Estado do Rio de Janeiro, 2003 a 2012. Fonte: SINAN/SES-RJ, 2014

Figura 9 - Óbitos e taxa de mortalidade por aids. Estado do Rio de Janeiro, 1984 a 2012. Fonte SIM/IBGE/SES-RJ, 2014

Figura 10 - Prevalência estimada de HIV em casos novos de TB no mundo, em 2012 Fonte: Relatório de controle global da tuberculose (OMS 2013)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Procedência e distribuição das características demográficas da população de estudo segundo sexo.

Tabela 2. Distribuição de história prévia de TB e de hospitalização nos primeiros 15 dias após início do tratamento de TB

Tabela 3. Distribuição das características clínicas e radiológicas do tórax no diagnóstico da coinfeção TB/HIV

Tabela 4. Resultados da baciloscopia e cultura de escarro e prova tuberculínica no diagnóstico da coinfeção TB/HIV

Tabela 5. Distribuição e evolução de linfócitos T CD4+ e Carga Viral durante o acompanhamento dos casos de TB na população de estudo.

Tabela 6. Condições de acompanhamento e finalização dos casos de coinfeção TB/HIV

Tabela 7. Uso de TARV em relação ao tratamento de TB por Diagnóstico Simultâneo ou Não de HIV.

Tabela 8. Características gerais da TB nos pacientes que desenvolveram TB/IRIS

Tabela 9. Perfil da função imune e da carga viral nos casos de TB/IRIS

Tabela 10. Caracterização dos intervalos (tempo entre início de tratamento de TB e início de TARV; início de TARV e diagnóstico de TB/IRIS) e de manifestações relacionadas ao desenvolvimento de TB/IRIS

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Evolução da contagem de linfócitos T CD4+ durante tratamento da TB de acordo com a forma clínica apresentada

Gráfico 2 - Evolução dos valores de Carga Viral durante tratamento TB de acordo com a forma clínica apresentada

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- 1- Aids “acquired immunodeficiency syndrome” Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
- 2- BAAR Bacilo álcool-ácido resistente
- 3- BK Bacilo de Koch
- 4- C V - Carga viral
- 5- CD4+ Linfócitos T com receptor CD4
- 6- CD8+ Linfócitos T com receptor CD8
- 7- CDC “Centers for Disease Control and Prevention”
- 8- Células CD4 “naive” Linfócitos T CD4+ virgens
- 9- CEP Comitê de Ética em Pesquisa
- 10- CGDG/ PNCT Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose
- 11- CI - coeficiente de incidência
- 12- CONEP Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
- 13- DATASUS - departamento de informática do sistema único de saúde
- 14- DP Desvio-padrão
- 15- DST Doenças Sexualmente Transmitidas
- 16- E Etambutol
- 17- ELISA “Enzyme Linked Immunosorbent Assay” (Ensaio imunoenzimático)
- 18- Et Etionamida
- 19- EUA – Estados Unidos da América
- 20- FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz
- 21- GeneXpert™- marca registrada de um dos testes rápidos moleculares para diagnóstico de tuberculose (TRM-TB)
- 22- HGNI Hospital Geral de Nova Iguaçu
- 23- HIV Vírus da imunodeficiência humana ou “ Human immunodeficiency virus” HIV/aids “Human immunodeficiency virus”/ “acquired immunodeficiency syndrome
- 24-HSH- Homem que faz sexo com Homem
- 25 -IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- 26 -ILTB Infecção latente pelo *M. tuberculosis*

- 27 -INH Isoniazida
- 28 -INSHI “International Network for the Study of HIV-associated IRIS” Rede Internacional para o estudo da TB/IRIS.
- 29 -IOC Instituto Oswaldo Cruz
- 30 -IQR – intervalo inter-quartilico
- 31 -IRIS “Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome” (Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune)
- 32 -LBA Lavado Bronco alveolar
- 33 -MDR Resistência simultânea à rifampicina e isoniazida
- 34 -MGIT 960® Sistema completamente automatizado não radiométrico que detecta o crescimento do *M.tuberculosis*
- 35 -MNT Micobactérias não tuberculosa
- 36 -MS Ministério da Saúde
- 37 -OMS Organização Mundial da Saúde
- 38 -ONU Organização das Nações Unidas
- 39 -PB Paucibacilar
- 40 -PCP Pneumonia por *Pneumocistys jirovecii*
- 41 -PCR “Polymerase Chain Reaction” (Reação em cadeia de polimerase)
- 42 -PCT Programa de Controle da Tuberculose
- 43 -Pirazinamida Z
- 44 -PNCT Programa Nacional de Controle de Tuberculose
- 45 -PPD “Purified Protein Derivative” (Derivado protéico purificado)
- 46 -PT Prova tuberculínica
- 47 -PVHA Pessoas vivendo com a infecção HIV/aids
- 48 -R Rifampicina
- 49 -RHZE esquema tuberculostático coformulado com Rifampicina(R) + Isoniazida (INH) + Pirazinamida (Z) e Etambutol (E)
- 50 -RJ - Rio de Janeiro
- 51 -RNM Ressonância Nuclear Magnética
- 52 -RX raio X
- 53 -S Estreptomina
- 54 -SAS Secretaria de Atenção à Saúde
- 55 -SAE Serviço de Assistência Especializada
- 56 -SES Secretaria Estadual de Saúde

- 57 -SESDEC-RJ Secretaria Estadual de Saúde e Defesa Civil
 - 58 -SICLOM Sistema de Controle e Logística de Medicamentos Anti rretrovirais
 - 59 -SIM Sistema de Informação de Mortalidade
 - 60 -SINAN Sistema de Informação de Agravos de Notificação
 - 61 -SMS Secretaria Municipal de Saúde
 - 62 -SMSDC Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil
 - 63 -SNC Sistema nervoso central
 - 64 -SR Sintomático respiratório
 - 65 -“Stop TB” Programa da OMS para reduzir a carga de TB no mundo
 - 66 -SUS Sistema Único de Saúde
 - 67 -SVE Secretaria de Vigilância Epidemiológica
 - 68 -SVS Secretaria de Vigilância em Saúde
 - 69 -TARV Tratamento antirretroviral
 - 70 -TB Tuberculose
 - 71 -TB/IRIS Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune associada à TB
 - 72 -TBEP Tuberculose ExtraPulmonar
 - 73 -TB-HIV Coinfecção por *M. tuberculosis* e HIV
 - 74 -TBIL Tuberculose Infecção Latente
 - 75 -TB-MDR Cepas de *M. tuberculosis* com resistência simultânea à rifampicina e isoniazida
 - 76 -TBP Tuberculose Pulmonar
 - 77 -TB-XDR Cepas de *M. tuberculosis* resistentes à rifampicina e isoniazida, uma fluoroquinolona e a um aminoglicosídeo de segunda linha
 - 78 -TC Tomografia Computadorizada
 - 79 -TDO Tratamento diretamente observado “Direct Observed Therapy” (DOT)
 - 80 -TRM-TB Teste Rápido Molecular para TB
 - 81 -TSA- Teste sensibilidade antibiótica
 - 82 -UNAIDS Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/aids
 - 83 -WHO “World Helath Organization” Organização Mundial da Saúde
- XDR Cepas de *M. tuberculosis* com resistência à rifampicina e à isoniazida e também com resistência a uma fluoroquinolona e a um aminoglicosídeo de segunda linha

1- INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa cosmopolita, de distribuição mundial desigual, que atinge de modo mais contundente as populações em situação de vulnerabilidade social que, invariavelmente, encontram-se em precárias condições socioeconômicas e/ou grandes densidades demográficas. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), por sua vez, também cosmopolita, se superpõe neste cenário, sendo, em última análise, facilitadora da disseminação da TB. As duas infecções formam uma sindemia de grandes proporções, preocupante para as entidades de saúde mundiais (Kwan et al 2011).

Em 1993, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a TB como emergência sanitária mundial, devido ao recrudescimento da doença principalmente em países desenvolvidos (OMS 2011). A iniciativa chamada “Stop TB” veio logo a seguir, com a visão de um mundo sem TB e estabeleceu as seguintes metas: i) para 2005, detecção de 70% dos casos de TB e cura de 85% dos casos; ii) para 2015, redução da prevalência e da taxa de mortalidade em 50%, comparada com seus níveis em 1990, e iii) até 2050, redução da incidência global de casos ativos de tuberculose para menos de 1 caso por 1 milhão de habitantes por ano (OMS 2011). Embora o número de casos e de mortes por TB permaneça excessivo para uma doença curável, tem se conseguido progressos em direção às metas globais para redução da carga da doença no mundo. A taxa de mortalidade por TB (mortes/100.000 habitantes/ano) caiu 45% desde 1990 e a meta da estratégia “Stop TB” de redução de 50% da taxa de mortalidade para TB em 2015, já foi atingida mundialmente (OMS 2013).

A carga da doença causada pela TB pode ser medida em termos de incidência (número de casos novos e recaídas da doença num dado período de tempo, usualmente um ano), prevalência pontual (número de casos de TB em um determinado ponto no tempo) e mortalidade (número de mortes causadas por TB num dado período de tempo, usualmente um ano) (OMS 2011). Também pode ser expressa como Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (“Disability Adjusted Life Years” – DALY) que integram os anos de vida perdidos pela mortalidade precoce e por morbidade ou incapacidade causados pela doença (OMS 2011). Todos esses parâmetros são utilizados pela OMS para estimar a carga da

doença. Os 22 países com a maior carga de TB representam cerca de 80% de todos os casos estimados de TB no mundo (OMS 2013).

O Brasil ocupa o 17º lugar entre os 22 países com as maiores taxas de incidência de TB no mundo (MS 2013). A OMS declarou que o Brasil, em 2012, já havia alcançado a meta de reduzir, em 50%, a taxa de mortalidade por TB no país, equiparada à taxa de 1990 que era de 8,9 mortes/100.000 habitantes (OMS 2011). Entretanto, ainda não conseguiu curar 85% dos casos novos bacilíferos, meta compactuada com a OMS. Pelos dados preliminares do Ministério da Saúde (MS), em 2010, a abrangência de cura foi de 73,4 e, em 2011, 71,6% (MS 2013).

Em 2013, o MS fixou, como prioridade, a ampliação do diagnóstico com implantação de nova tecnologia, que promete maior rapidez no diagnóstico e que identifica, simultaneamente, a presença de resistência à rifampicina. O projeto do MS é oferecer o teste rápido para o diagnóstico da TB em toda rede de atenção, em substituição à baciloscopia e, assim, aumentar o número de casos identificados e seu diagnóstico tempestivo, propiciando a interrupção da cadeia de transmissão, redução da mortalidade e controle da doença (MS 2013).

Em 2000, a Organização das Nações Unidas (ONU) aprovou um documento denominado “Declaração do Milênio”, pacto assinado por 192 países-membros, que estabelecia o compromisso de garantir a sustentabilidade do planeta Terra, combatendo a pobreza, a fome e a doença no mundo. Este documento elencava oito metas a serem atingidas pelos países até 2015, as chamadas “Metas do Milênio” (Instituto RIC 2012), nas quais também foi incluído o controle da TB através da redução das taxas de incidência.

Em 2006, foi realizada uma apreciação da cidade de Nova Iguaçu a fim de se localizar as Metas do Milênio naquele município, sendo um dos dois municípios selecionados, juntamente com Belo Horizonte, para fazer parte do projeto piloto de Metas Locais de Desenvolvimento do Milênio (ODM-L) por sua situação epidemiológica em relação à TB e à infecção HIV/aids (Zola 2012)

Nova Iguaçu faz parte da Região Metropolitana 1 juntamente com cidade do Rio de Janeiro e mais 10 municípios da Baixada Fluminense (Belford Roxo, Duque de Caxias, Itaguaí, Japeri, Magé, Mesquita, Nilópolis, Queimados, São João de Meriti e Seropédica). A região Metropolitana 1 corresponde a 7,87% da área total do Estado do Rio de Janeiro, mas abriga cerca de 62,07% de sua população, com altíssima densidade demográfica, constituindo-se em espaço de pressão social em virtude de

um crescimento econômico nem sempre acompanhado pelo atendimento das necessidades básicas da população (IBGE 2010). Nova Iguaçu possui uma extensão territorial de 521,2 km² e uma densidade demográfica de 1.527,6 hab./km² (IBGE 2010) e apresenta uma das maiores taxas de incidência de TB no Brasil, seguindo a tendência observada em todos os municípios da região Metropolitana 1 do Estado do Rio de Janeiro (PCT/TB/SES/RJ/2014). A taxa de mortalidade por TB em Nova Iguaçu foi de 5,25 óbitos/100.000 habitantes em 2012, mais elevada do que a taxa de mortalidade de TB para o Estado do Rio de Janeiro, que foi de 4,6 mortes/100.000 habitantes, no mesmo período (Datasus 2014). Embora essa taxa mostre uma tendência à redução, ela ainda é mais alta do que a média brasileira.

Sabe-se que taxas elevadas de prevalência de HIV/aids estão significativamente correlacionadas com altas taxas de incidência de TB (OMS 2009). Embora a epidemia de HIV/aids e TB possam ser consideradas, cada uma, isoladamente, um risco significativo à saúde pública, o impacto da combinação dos dois agravos, indiscutivelmente, é muito maior na perspectiva da saúde coletiva (Kamath et al. 2013).

De acordo com dados do MS, estima-se que o Brasil tenha, atualmente, 718 mil pessoas vivendo com HIV/aids, o que significa uma taxa de prevalência de 0,4 % na população em geral, com tendência a aumento na população jovem (MS Brasil 2013 Boletim epidemiológico HIV/aids). No Estado do Rio de Janeiro, entre 1982 e 2012, foram notificados 76.045 casos de aids na população residente. Em 2012, foram relatados 2.440 casos de aids, correspondendo, em média, a 15 casos/100.000 habitantes, valor inferior aos valores identificados nos anos anteriores. Observa-se que as maiores taxas de notificação de casos da doença (17,3 casos por 100.000 habitantes) ocorreram na Região Metropolitana 1 (SES-RJ 2014 Boletim Epidemiológico DST/aids e hepatites virais).

O tratamento da coinfeção TB/HIV exige uma interação complexa entre a medicina clínica e a saúde pública. As metas estabelecidas pela OMS e pactuadas pelo MS são diagnosticar 70% dos casos estimados de TB e curá-los em 85% (MS Brasil 2007). Entre as intervenções preconizadas pelo MS para controle da coinfeção, destacam-se a identificação precoce da TB, o tratamento da doença ativa e o início oportuno da terapia antirretroviral (TARV) (MS Brasil 2013)

Características clínicas e epidemiológicas da TB em portadores de HIV/aids foram pouco estudadas no município de Nova Iguaçu (Zola 2012). Assim, esse estudo

se justifica, i) pela necessidade de se conhecer as condições em que a assistência à coinfeção TB/HIV é prestada no serviço de referência, bem como, de se ii) caracterizar os aspectos clínico da coinfeção nessa população. Tais informações podem subsidiar intervenções para melhor controle da doença, possibilitando reduzir a sua morbimortalidade, além de possibilitar a geração de uma base de dados para estudos posteriores. Em conjunto, a longo prazo, espera-se que tais ações tenham impacto na redução de incidência da TB.

Além disso, esse projeto se insere numa linha de pesquisa de avaliação da coinfeção TB/HIV que pretende caracterizar fatores imunológicos e preditores de risco para o desenvolvimento da Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (IRIS) em pacientes coinfectados (TB/IRIS) e que iniciam a TARV durante o tratamento da TB. O Serviço de Referência da coinfeção na cidade de Nova Iguaçu será um dos centros a participarem desse estudo que é resultado de uma cooperação entre o Laboratório de Aids e Imunologia Molecular do IOC/FIOCRUZ e o Instituto Pasteur (Centro de Infecções Retrovirais –RIR/ANRS).

Estudos que abordem características clínico-epidemiológicas da coinfeção TB/HIV, assim como características clínico-laboratoriais dos casos que evoluem com a Síndrome de Reconstituição Imune (IRIS) são de fundamental importância para melhorar a condução propedêutica e terapêutica da TB nos pacientes infectados pelo HIV, contribuindo, em última análise, para uma melhor execução das recomendações do MS e da OMS.

2- REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Tuberculose no mundo

Segundo dados, a OMS estima que, nos dias atuais, um terço da população mundial esteja infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) e em risco de desenvolver a doença. A TB permanece como um dos maiores problemas de saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento, sendo a segunda causa de morte por doença infecciosa no mundo, atrás somente da infecção pelo HIV (OMS

2013). Em 2012, as estimativas da OMS eram de aproximadamente 8,6 milhões de novos casos de TB no mundo, o equivalente a 122 casos/100.000 habitantes. A maioria dos casos de TB, em 2012, concentrava-se na Ásia (58%) e na Região Africana (27%) (OMS 2013). Índia e China apresentam as maiores taxas de casos de TB no mundo (respectivamente 26% e 12% do total global (OMS 2013).

A incidência de TB varia imensamente entre os países, segundo estimativas da OMS. As menores taxas são vistas em países desenvolvidos da Europa Ocidental, Canadá, Estados Unidos da América, Japão, Austrália e Nova Zelândia. Nesses países, a taxa de incidência é menor do que 10 casos/100.000 habitantes. Entre os países do mundo com maior carga de TB, Brasil e China são os países com menor carga enquanto Moçambique, África do Sul e Zimbábue têm taxas acima de 500/100.000 habitantes (OMS 2013). A maioria dos países da região das Américas apresenta taxas abaixo de 50 casos/100.000 habitantes.

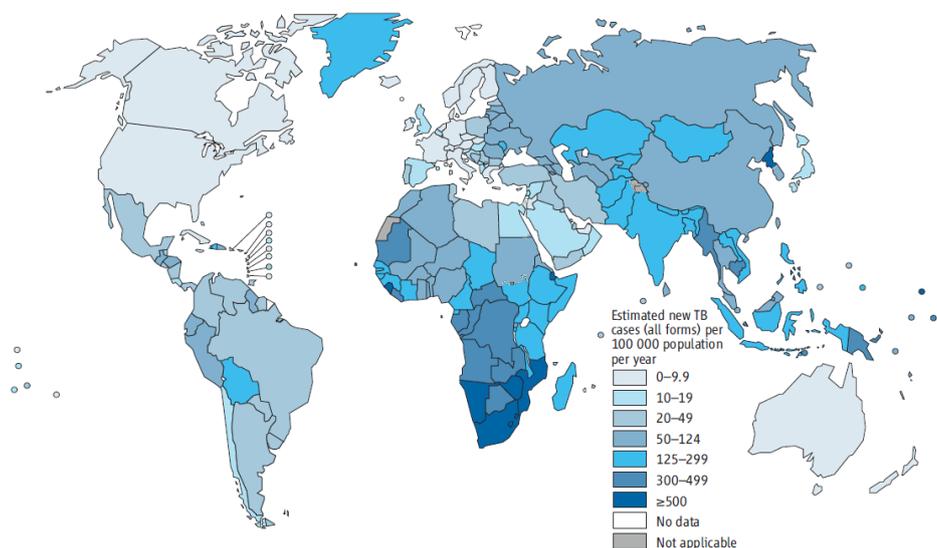


Figura 1: Estimativa das taxas de incidência de tuberculose no mundo em 2012 (OMS 2013).

Fonte: Relatório de Controle Global de Tuberculose (OMS 2013)

Em relação à prevalência da TB no mundo, a estimativa da OMS, em 2012, era de 12 milhões de casos, equivalente a 169 casos/100.000 habitantes (OMS 2013). Houve uma queda de 37% desde 1990, mas acredita-se que a meta estratégica do “Stop TB” de redução da prevalência em 50% até 2015 não possa ser atingida globalmente em função dos progressos insuficientes no controle de TB na África e no Mediterrâneo Oriental (OMS 2013).

Nesse mesmo ano de 2012, 1,3 milhão de pessoas foram a óbito pela doença, dentre elas 320.000 eram coinfectados com HIV com cerca de 75% delas no continente africano. Dessas mortes, 170.000 ocorreram por TB multirresistente (TB-MDR), valor bastante expressivo considerando-se a incidência de 450.000 casos de TB-MDR no mesmo período (OMS 2013).

Dados mais detalhados referentes às taxas estimadas de mortalidade geral por TB e associada à coinfeção TB/HIV, prevalência e incidência global de TB nos continentes e nos países com alta carga de doença por TB, podem ser encontrados no Relatório Global da Tuberculose da OMS 2013.

2.2 Tuberculose no Brasil

O Brasil ocupa o 17º lugar entre os 22 países com as maiores taxas de incidência de TB no mundo (PCT/TB/SES/RJ /2013). Em 2012 apresentou 70 mil casos novos de TB notificados, o que corresponde a um coeficiente de incidência (CI) de 36,1/100.000 habitantes. Com o suporte da sociedade civil, os programas estaduais e municipais de controle de TB têm promovido uma ampla difusão de aspectos relacionados ao diagnóstico e tratamento, de tal forma que houve um aumento significativo da detecção de casos da doença (MS Brasil 2013). Em 2011, foram notificados 91% dos casos estimados para o período, aumentando o CI da TB (MS Brasil 2013).

Embora a tendência do CI no país seja decrescente, com uma redução média anual de 1,2%, no período entre 1990 e 2011, alguns estados apresentaram esse coeficiente acima da média nacional, revelando que a distribuição da TB no Brasil não é homogênea (MS Brasil 2013) (**Figura 2**).

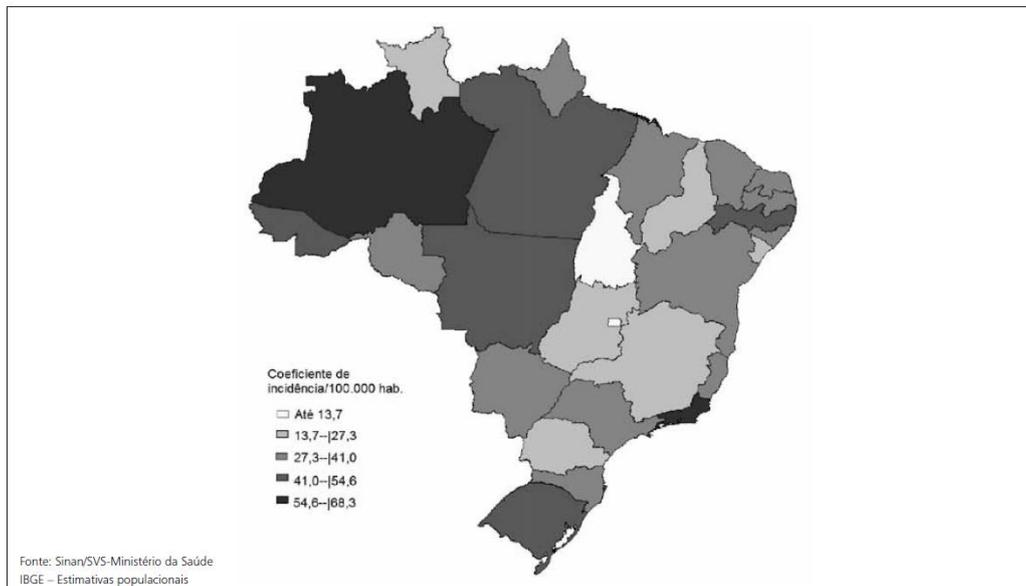


Figura 2 - Coeficiente de incidência de tuberculose, Brasil, 2012. Fonte: MS/SINAN e IBGE

Também existe concentração da doença em certos grupos, cuja vulnerabilidade é amplamente reconhecida, como os profissionais de saúde, populações em situação de rua, pacientes soropositivos para HIV, populações privadas de liberdade, migrantes e populações indígenas (Belo et al. 2013).

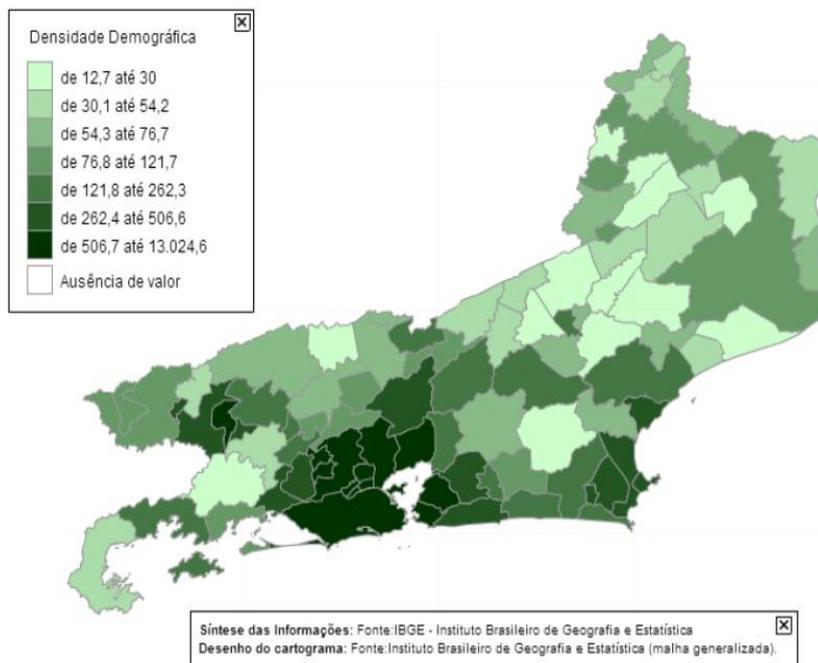
O Estado do Rio de Janeiro mostra a mais alta incidência da doença no Brasil (PCT/TB/SES/RJ /2014) que, em parte, pode ser explicado pela maior concentração populacional em áreas urbanas e pela elevada densidade demográfica do estado (PCT/TB/SES/RJ /2013).

O Estado do Amazonas, por motivos distintos, mantém alta incidência de TB no Brasil. Em 2013, Belo et. al, num estudo retrospectivo, mostrou taxas elevadas de incidência de TB na porção amazonense do Arco Norte da fronteira internacional do Brasil, que se estende do estado do Acre até o Amapá, principalmente entre os indígenas, cuja presença na região é significativamente alta. O intenso deslocamento na região de fronteira com Venezuela, Colômbia e Peru cria um cenário favorável à disseminação de diversos agravos, dentre entre eles, a TB.

Em 2010, o coeficiente de mortalidade no Brasil por TB foi de 2,4 óbitos/100.000 habitantes, uma redução acima de 50% em relação a 1990, quando o coeficiente de mortalidade era de 8,9 óbitos/100.000 habitantes (OMS 2011).

2.2.1 Tuberculose no Estado do Rio de Janeiro

Em 2012, o Estado do Rio de Janeiro apresentava incidência de TB de 72 casos/100.000 habitantes (PCT/TB/SES/RJ /2014). A alta concentração populacional nas áreas urbanas (acima de 96% pelo Censo de 2010) e a elevada densidade demográfica – 368 habitantes/km² (**Figura 3**), maior que a média nacional de 22,4 habitantes/km², justificariam, parcialmente, esta maior incidência. A deficiência na Atenção Básica de Saúde gerando demora no diagnóstico e tratamento, com maior disseminação da doença, seria outro fator, não menos importante (PCT/TB/SES/RJ /2013).



Fonte: IBGE, 2014.

Figura 3 - Densidade demográfica dos municípios do Estado do Rio de Janeiro, 2012 - Fonte: IBGE 2014

Dos 14.505 casos de TB registrados em 2012, 79,41% referem-se a casos novos. Mais da metade (52,94%) ocorreu na cidade do Rio de Janeiro, capital do Estado, que faz parte da **região metropolitana 1 (Figura 4)**, que abrange mais 11 municípios da Baixada Fluminense (Belford Roxo, Duque de Caxias, Itaguaí, Japeri, Magé, Mesquita, Nilópolis, Nova Iguaçu, Queimados, São João de Meriti e Seropédica) (PCT/TB/SES/RJ /2014).

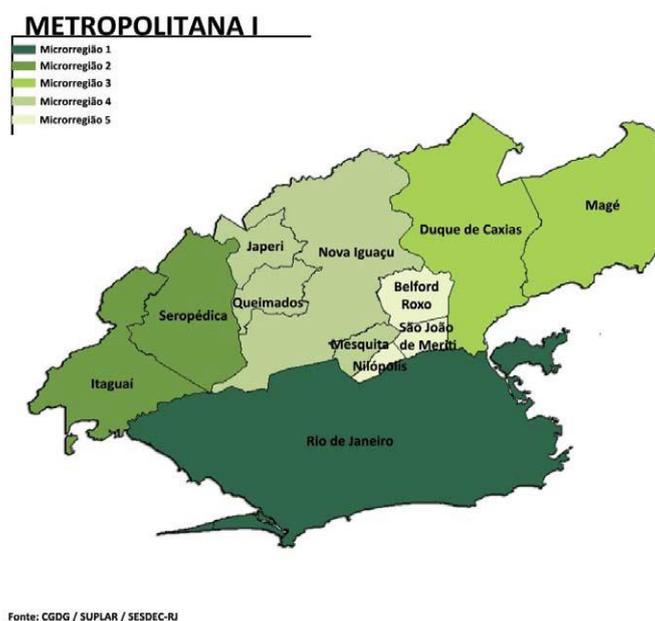


Figura 4 - Região Metropolitana 1. A Região Metropolitana I está localizada entre as Regiões do Médio Paraíba, CentroSul Fluminense e Serrana, sendo formada por 12 municípios Fonte: CGDG / SUPLAR / SESDEC-RJ

Nesse mesmo ano, a taxa de incidência de TB para a cidade do Rio de Janeiro foi de 96,9/100.000 habitantes e a do município de Nova Iguaçu foi de 75,3/100.000 habitantes (PCT/TB/SES/RJ /2014). Esses números, refletem um controle inapropriado da TB nessa região, uma vez que, pelos critérios da OMS, para que a TB seja considerada uma doença sob controle numa determinada região, a taxa de sua incidência deve ser menor ou igual a 5/100.000 habitantes. A taxa de abandono do tratamento de TB, no ano de 2012, foi de 13,8%, muito além da meta preconizada pelo MS e Secretaria do Estado do RJ de, no máximo, 5%. De 2006 a 2012, houve

um aumento no percentual de casos de retratamento no Estado do Rio de Janeiro de 18,9% para 20%, o que eleva também a chance de se identificar casos de TB-MDR nessa população (PCT/TB/SES/RJ /2014).

Dados atualizados, mostram também que, em 2012, a taxa de mortalidade para TB no Estado do Rio de Janeiro era de 4,6 mortes/100.000 habitantes, os piores índices do país (PCT/TB/SES/RJ /2014).

Na **figura 5**, estão destacadas as incidências de TB nos municípios por faixas.

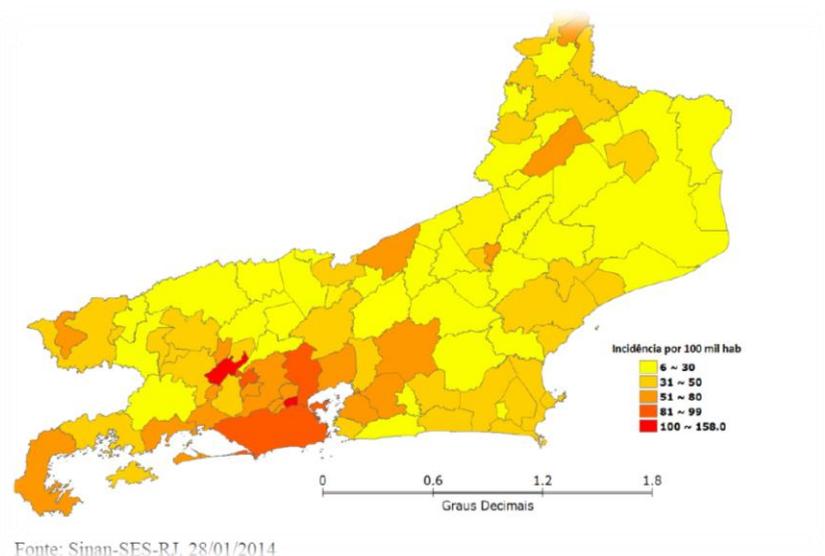


Figura 5 - Distribuição dos Coeficientes de incidência /100 mil habitantes, dos casos de TB notificados no Estado do Rio de Janeiro, 2012. Fonte: SINAN/SES-RJ, 2014.

É importante sinalizar que dos 5 municípios com incidência muito elevada - 81 ou mais casos/100.000 habitantes - 4 pertencem à região Metropolitana 1 – São João de Meriti, Rio de Janeiro, Japeri e Duque de Caxias. Os municípios com as maiores cargas de TB correspondem a 86% dos casos de TB do estado, e é justamente onde estão estabelecidas as maiores concentrações populacionais, justificando uma ação prioritária para toda essa região (PCT/TB/SES/RJ /2014).

2.3 HIV/aids no mundo e no Brasil

As estimativas dos órgãos oficiais mundiais relatavam existir, em 2012, aproximadamente, 35,3 milhões de pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA), o que, comparado aos valores anteriores, espelhava um aumento no número de infectados pelo HIV, refletindo, em última análise, uma sobrevida maior pelo uso de terapia antirretroviral potente (TARV) (Unaid 2013). Houve cerca de 2,3 milhões de novas infecções, valores menores que em 2001, quando o número de casos novos chegava a 3,4 milhões, representando uma redução na incidência de 33% (Unaid 2013). Em relação ao número de mortes por aids, observou-se uma redução de 2,3 milhões de mortes em 2005 para 1,6 milhão em 2012 (Unaid 2013). Entretanto, globalmente, a epidemia de HIV entre homens que fazem sexo com homens (HSH) continua crescendo na maioria dos países. Em grandes centros urbanos, a prevalência de HIV entre HSH é 13 vezes maior do que na população em geral (Unaid 2013).

No Brasil, de acordo com dados do Ministério da Saúde, estima-se que haja, atualmente, 718 mil PVHA, o que significa uma taxa de prevalência de 0,4 % na população em geral, com tendência a aumento na população jovem (MS Brasil 2013 Boletim epidemiológico HIV/aids).

Pesquisas conduzidas em homens alistados no serviço militar brasileiro obrigatório, com idade entre 17 e 21 anos de idade, evidenciaram que a prevalência da infecção pelo HIV passou de 0,09% em 2002 para 0,12% em 2007. O aumento mais acentuado foi observado entre os Homens que fazem sexo com Homens (HSH), grupo no qual a prevalência subiu de 0,56%, em 2002, para 1,2% em 2007 (Szwarcwald et al. 2007).

No ano de 2012, foram notificados 39.185 casos de aids no Brasil, valor que tem se mantido desde 2007. A taxa média de detecção de casos de aids no país foi de 20,2 casos/100 mil habitantes. Essa taxa tem se elevado nos últimos 10 anos, com um valor estimado de 2% de crescimento, no período. No entanto, existem diferenças entre as diversas Unidades da Federação. As maiores taxas de detecção de casos de aids são no Rio Grande do Sul (41,4%), Santa Catarina (33,5%), Amazonas (29,2%) e Rio de Janeiro (28,7%) (MS Brasil 2013 Boletim epidemiológico HIV/aids).

A **figura 6** ilustra a taxa de detecção de aids na linha do tempo, de 2003 a 2012, por região brasileira, segundo dados do Ministério da Saúde, utilizando casos notificados no Sinan e Siscel/Siclom até 30/06/2013 e no SIM de 2000 até 2012.

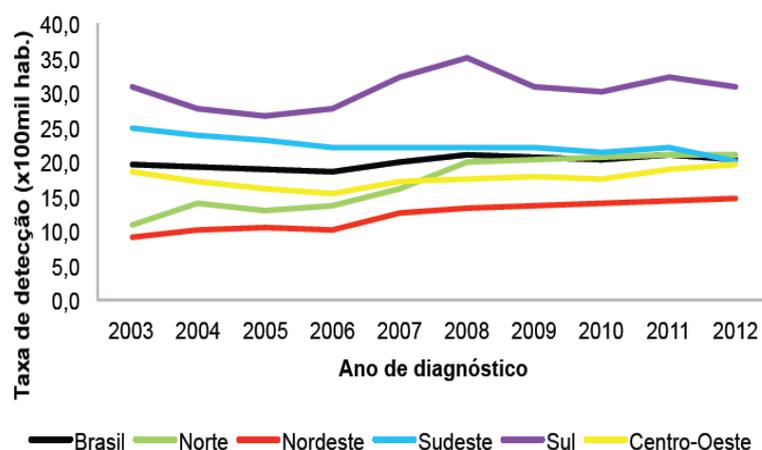


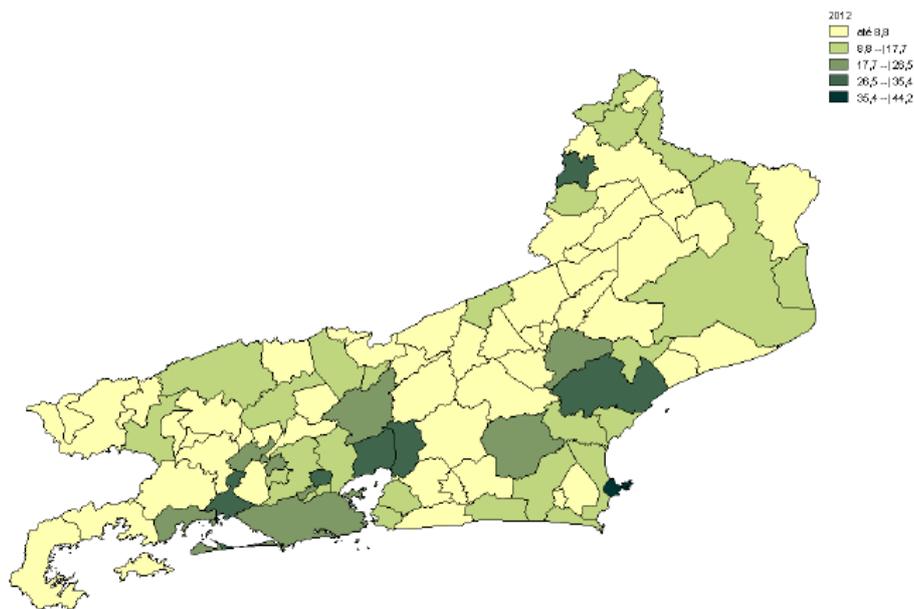
Figura 6 – Taxa de detecção de aids por região e ano de diagnóstico. Brasil, 2003 a 2012. Fonte: MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.

Em 2012, a taxa de identificação de casos de aids em homens foi de 26,1/100.000 habitantes e de 14,5 em mulheres. As maiores taxas de detecção de aids, nos últimos 10 anos, foram observadas entre indivíduos de 30 a 49 anos. Porém, ultimamente, o perfil etário se deslocou para jovens de 15 a 24 anos, tanto entre homens quanto entre mulheres, e para adultos com 50 anos ou mais (MS Brasil 2013 Boletim epidemiológico HIV/aids).

Nos últimos 10 anos, houve uma redução de 14% na taxa de mortalidade de aids no Brasil em geral. O coeficiente de mortalidade por aids em 2012 foi de 5,5 casos/100.000 habitantes (coeficiente padronizado). Os coeficientes por região foram diversificados: 7,7 na Sul, 5,6 no Norte e Sudeste, 4,7 no Centro-Oeste e 4,0 no Nordeste (MS Brasil 2013 Boletim epidemiológico HIV/aids).

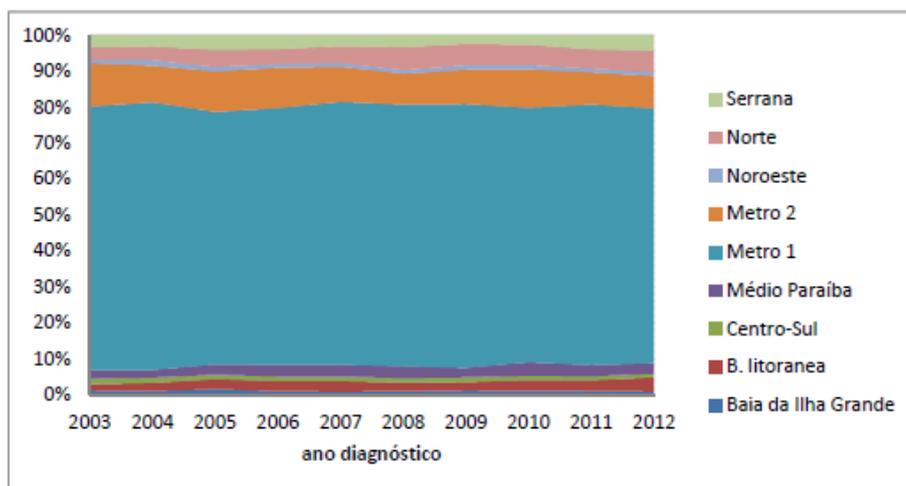
No Estado do Rio de Janeiro, entre 1982 e 2012, foram notificados 76.045 casos de aids na população residente. Em 2012, foram relatados 2.440 casos de aids, correspondendo, em média, a 15 casos/100.000 habitantes, valor inferior aos valores.

Figura 7: Taxa de incidência de aids por município de residência. Fonte: SINAN/SES-RJ, 2014



Fonte: Casos de AIDS: SINAN/SES-RJ (dados atualizados até 11 de novembro de 2013).

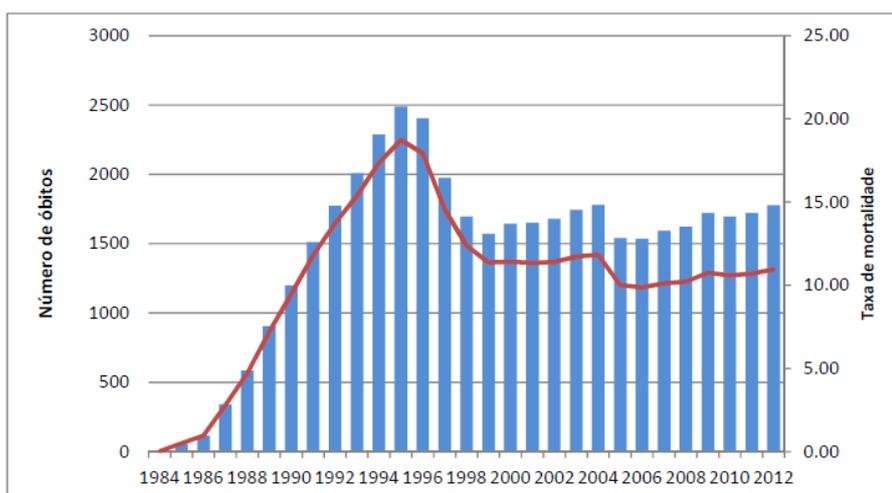
identificados nos anos anteriores. Observa-se que as maiores taxas de notificação de casos da doença (17,3 casos por 100.000 habitantes) ocorreram na Região Metropolitana 1, conforme ilustram a **Figura 7** e a **Figura 8** (SES-RJ 2014 Boletim Epidemiológico DST/aids e hepatites virais).



Fonte: Casos de AIDS: SINAN/SES-RJ (dados atualizados até 11 de novembro de 2013).

Figura 8: Distribuição percentual de casos de aids por região de residência e ano de diagnóstico. Estado do Rio de Janeiro, 2003 a 2012. Fonte: SINAN/SES-RJ, 2014

Em relação à mortalidade por aids, entre 1984 e 2012, foram registradas 42.622 mortes no Estado do Rio de Janeiro (**Figura 9**), havendo um incremento no número absoluto de mortes e na taxa de mortalidade até 1995, com uma tendência a queda desses valores, nos dez anos subsequentes, até que, a partir de 2006, tanto a taxa de mortalidade (9,87 em 2006 para 10,91 em 2012) quanto o número absoluto de mortes (1.536 óbitos, em 2006, para 1.778 em 2012) voltaram a mostrar propensão para alta. (SES-RJ 2014 Boletim Epidemiológico DST/aids e hepatites virais).



Fonte: Casos de AIDS: SIM (óbitos ocorridos entre janeiro de 1984 e dezembro de 2012). População: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) - Censos Demográficos e estimativas para os anos intercensitários.

Figura 9 - Óbitos e taxa de mortalidade por aids. Estado do Rio de Janeiro, 1984 a 2012. Fonte SIM/IBGE/SES-RJ, 2014

2.4 Coinfecção TB/HIV

2.4.1 Aspectos Epidemiológicos

Embora as epidemias de HIV/aids e TB possam ser isoladamente consideradas um risco significativo à saúde pública, o impacto da combinação dos dois agravos, indiscutivelmente, é muito maior na perspectiva da saúde global (Kamath et al. 2013).

Mundialmente, em 2012, o percentual de pacientes notificados com TB e com resultado de teste anti-HIV documentado foi de 46%. Na região africana, 74 % de pacientes com TB tinham um resultado de teste anti-HIV documentado em 2012. Entre os 41 países com as maiores cargas de TB no mundo, 15 conseguiram testagem de HIV num grau \geq a 85%, incluindo Quênia, Malawi, Moçambique, Ruanda, Suazilândia, Togo e Zâmbia com níveis acima de 90%. Fora da região africana, o percentual de testagem de HIV documentada em pacientes com TB é de 60% na Europa e de 56% nas Américas. O Brasil contribuiu com mais de 1/3 de todos os casos testados na região, seguido pelo México (12%) e Haiti (10%) (OMS 2013).

Embora a oferta de testagem para o HIV, no Brasil, seja de aproximadamente 70% na coinfecção, apenas 50% tem acesso ao seu resultado em momento oportuno, com uma prevalência de positividade de 15% (SES-RJ 2013. Boletim Epidemiológico DST/aids e hepatites virais).

Em 2012, o teste anti-HIV foi solicitado em 75,3% e realizado em 63,8% dos casos novos de TB, diagnosticados no Estado do Rio de Janeiro. De 2006 a 2012 houve um aumento no percentual de pacientes coinfectados TB/HIV na região de 8,8% para 10,6%(PCT/TB/SES/RJ /2014).

A TB em um paciente coinfectado pelo HIV, assim como num paciente não coinfectado, é curável. Entretanto, a infecção pelo HIV intensifica a mortalidade associada à tuberculose.

TB é a principal causa de morte entre PVHA (Srikantiah et al. 2005). A infecção pelo HIV aumenta o risco de reativação de tuberculose infecção latente (TBIL), colocando PVHA sob risco aumentado de desenvolver TB ativa (Bucher et al. 1999). Um estudo, na Costa do Marfim, mostrou que a taxa de mortalidade da tuberculose, antes do início da terapia antirretroviral, estava relacionada ao grau de imunodepressão. No entanto, após início da TARV, pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ < 200 células/mm³ tinham uma taxa de mortalidade de 10% e aqueles com contagem de linfócitos T CD4+ entre 200 e 499 células/mm³ tinham uma taxa de mortalidade de 4%, que eram, respectivamente, 28 e 12 vezes maior do que à dos pacientes com TB sem HIV (Ackah et al. 1995). A TARV iniciada logo depois do diagnóstico da infecção pelo HIV diminui o risco de TB à medida que a contagem de linfócitos T CD4+ aumenta, reduzindo risco de TB em 65% dos pacientes infectados (Lawn et al. 2010, Suthar et al. 2012). No entanto, deve-se considerar que, a despeito do uso de TARV, a incidência global de TB em soropositivos mantém-se aproximadamente 10 vezes maior do que em soronegativos para o HIV e mesmo para pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ acima de 500 células/mm³, a taxa de incidência de TB se mantém duas vezes maior do que a daqueles sem infecção pelo HIV (Lawn et al. 2009).

Uma relevante revisão sistemática mostrou que profilaxia usando monoterapia com isoniazida (INH) ou com outros esquemas mais curtos e com multidrogas, oferece proteção adicional à TARV de 33% em pacientes infectados pelo HIV (Akolo et al. 2010).

Em 2012, 13% de 8.6 milhões de pessoas que desenvolveram tuberculose no mundo eram infectadas pelo HIV (**Figura 10**). Embora a mortalidade da coinfeção TB/aids venha diminuindo globalmente, incluindo na região africana, 320.000 pessoas ainda morreram dessa condição em 2012, apontando para a necessidade de esforços futuros na redução da carga da doença no mundo (OMS 2013).

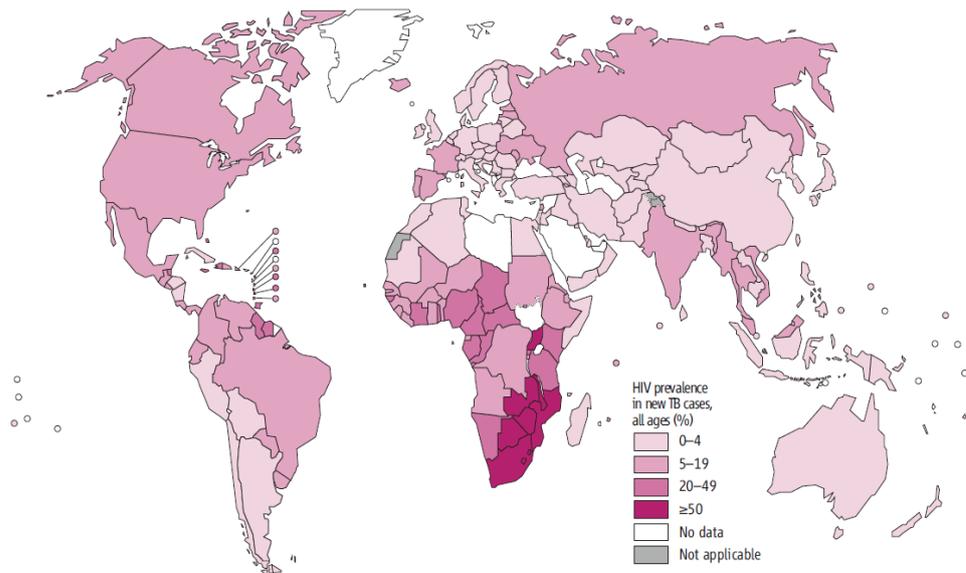


Figura 10 - Prevalência estimada de HIV em casos novos de TB no mundo, em 2012. Fonte: Relatório de controle global da tuberculose (OMS 2013)

Sabe-se que taxas elevadas de prevalência de HIV estão significativamente correlacionadas com altas taxas de incidência de TB (citado em Kwan & Ernst 2011). O aumento global das taxas de infecção pelo HIV tem levado a sérias implicações para os programas de controle de TB, principalmente em países com alta carga da doença. Diversos estudos epidemiológicos tem demonstrado que o HIV atua como um “combustível” para a TB na população (Barnes et al. 1991, Bekker et al. 2010). Nos Estados Unidos, o número de casos de TB vinha em declínio de 1980 até 1985, entretanto, sofreu um aumento de 20% de 1985 até 1992, atribuído ao crescimento da epidemia de HIV/aids (citado em Kwan & Ernst 2011).

A infecção pelo HIV não só contribui para um número crescente de TB, como também, é um dos principais responsáveis pelo aumento da mortalidade entre pacientes coinfetados (OMS 2011). A coinfeção TB/HIV contribui de forma desigual com a mortalidade total relacionada à TB. Em 2008, foi responsável por 29% das mortes entre os casos incidentes de TB, contribuindo com 15% de todos os casos incidentes de TB no mesmo período (Getahu et al. 2010, OMS 2009). Indivíduos portadores de HIV/aids exibem taxas de mortalidade para TB de 2,4 a 19 vezes mais altas que aqueles sem a coinfeção, de tal forma que para cada quatro mortes causadas pela TB, uma está relacionada ao HIV (Carvalho et al. 2006).

Essa elevada taxa de letalidade provavelmente é consequência da conjunção de vários fatores associados à coinfeção TB/HIV: a) rápida progressão da doença devido à falência do sistema imune em deter o crescimento do *M.tuberculosis*; b) atraso no diagnóstico e no tratamento da TB em função da frequente apresentação atípica da doença e das baixas taxas de positividade do BAAR no escarro (Harries et al. 2001, Burman et al. 2003, Colebunders et al. 2000); c) demora no diagnóstico da infecção pelo HIV em decorrência do preconceito e oferecimento insuficiente da testagem anti-HIV nos serviços que diagnosticam e tratam TB (Harries et al 2001, OMS 2009); d) início tardio do tratamento antirretroviral (Harries AD et al. 2001) e, finalmente, e) a demora no início do tratamento adequado para TB, em função da possibilidade de altas taxas de resistência às drogas tuberculostáticas (MDR-TB).

Em relação à transmissibilidade da TB, sabe-se que, em países em desenvolvimento, a maioria da população vive em áreas urbanas, em condições precárias, em áreas de alta densidade demográfica, com superlotação das casas, baixa ventilação, nutrição escassa e falta de acesso à assistência médica de qualidade, que, definitivamente, facilitam a transmissão da doença (Bekker LG et al 2010, Patel et al. 2009, UNFPA 2007). Entretanto, a infectividade de um paciente com TB coinfectado ou não pelo HIV é muito variável e depende de uma série de fatores, tais como, positividade do escarro, presença de cavitação pulmonar, TB laríngea, frequência da tosse, assim como volume e consistência do escarro (Escombe et al. 2007, Escombe et al. 2008, Palaci et al. 2007).

A transmissibilidade da TB em pacientes coinfectados pelo HIV é menor do que em pacientes sem HIV. No Brasil, um estudo prospectivo, com 360 contatos de 86 pacientes com baciloscopia de escarro positiva para TB, encontrou uma redução significativa do risco de conversão do PPD em contatos de pacientes coinfectados tuberculose/HIV (Carvalho et al. 2001). Uma possível explicação para essa diminuição da transmissibilidade de TB em pacientes infectados pelo HIV inclui menos doença cativária, baixa carga de bacilos no escarro, tosse não intensa nas formas mais graves da doença, um maior isolamento social do paciente e a maior frequência da forma extrapulmonar (Barnes et al. 2002, Kwan & Ernst 2011). Pacientes com baciloscopia negativa, mesmo com cultura positiva, são menos eficientes como fonte de

transmissão, embora ela possa ocorrer. Por este motivo, a forma pulmonar torna-se a forma clínica mais importante para a saúde coletiva, especialmente a forma bacilífera, por ser responsável pela manutenção da cadeia de transmissão da TB (Castelo et al. 2004). A forma exclusivamente extrapulmonar não transmite a doença (MS 2011).

2.4.2 Aspectos imunológicos

Estudos observacionais e retrospectivos têm sugerido que a TB acelera a progressão da infecção pelo HIV (Badri et al. 2001, Whalen et al. 2000). Um estudo retrospectivo de mais de 200 pacientes, na África do Sul, registrou uma elevada taxa de mortalidade e alta taxa de incidência de infecções oportunistas definidoras de aids em pacientes coinfectados com TB/HIV do que em pacientes com HIV sem tuberculose ativa iguais pelo valor de contagem de linfócitos T CD4+ (Whalen et al. 1995). Outro estudo prospectivo, em Uganda, que explorou o impacto da TB na sobrevivência de pacientes coinfectados encontrou um risco três vezes maior de morte nos pacientes cuja contagem de linfócitos T CD4+ era maior que 200 células/mm³, mas o mesmo não foi percebido nos pacientes com maior grau de imunodepressão (Whalen et al 2000). Sonnenberg et al. em 2005, através de estudo retrospectivo, mostrou que o risco relativo de desenvolver TB dobra no primeiro ano após a infecção pelo HIV, quando a contagem de linfócitos T CD4+ ainda está preservada, e continua a aumentar durante os anos após a seroconversão, à medida em que a contagem de linfócitos T CD4+ decresce. Esses resultados mostram que a TB acelera a progressão da infecção pelo HIV e que esse efeito é maior nas fases iniciais da doença quando a imunidade ainda está preservada. Embora esses estudos não tenham estabelecido relação de causalidade TB e aceleração da progressão da infecção pelo HIV (Corbett et al. 2001), outros estudos têm reforçado a suposição de que a TB acelera o curso virológico do HIV (Day et al. 2004).

O HIV aumenta o risco de progressão para doença ativa por TB por infecção primária ou por reativação de TB latente. Para essa população, especificamente, o risco de desenvolver TB ativa é de 10% ao ano, enquanto para os indivíduos não infectados, esse risco é de aproximadamente 10% ao longo da vida (Jamal et al.

2007). A infecção pelo HIV é o fator de risco que mais se associa à conversão da TB latente em TB ativa (OMS 2009).

Há uma associação relevante entre essas duas doenças, uma vez que a infecção pelo HIV leva a depleção de linfócitos T CD4+, o que compromete a resposta imunológica ao bacilo da TB (Kwank & Ernst 2011). Nos níveis celular e molecular, HIV e *M. tuberculosis* interagem para amplificar os seus efeitos, resultando em uma verdadeira sindemia (Kwank & Ernst 2011). Alguns efeitos da infecção pelo HIV na imunidade ao bacilo da TB são apontados: 1) na fase inicial, a depleção das células CD4 de memória efectoras seria responsável pela diminuição do controle imunológico de infecções latentes, permitindo reativação da TBIL; nos estágios tardios da infecção pelo HIV, a queda numérica de células CD4 “naive”, contribuiria para respostas inefetivas a novas infecções por *M. tuberculosis*; 2) especialmente logo após a infecção pelo HIV, a resposta imune adaptativa a antígenos micobacterianos, nos pulmões, estaria desproporcionalmente diminuída em relação ao sangue periférico, o que poderia contribuir para a suscetibilidade à reativação de TBIL; 3) a depleção de células CD4 pelo HIV poderia indiretamente causar a perda de células CD8 antígeno-específicas para *M. tuberculosis*, que também contribuiria para o não controle da infecção micobacteriana (citado por Kwank & Ernst 2011). Os efeitos da infecção do *M. tuberculosis* na infecção pelo HIV também são considerados: 1) a TB ativa aumentaria a carga viral do HIV e a heterogeneidade viral, especialmente nos sítios onde há infecção tuberculosa; 2) macrófagos infectados por *M. tuberculosis* e HIV, nos granulomas formados, seriam ativados pela infecção micobacteriana e, conseqüentemente ativariam a replicação do HIV, que ficaria disponível para infectar macrófagos e células CD4 adjacentes, presentes no granuloma, deste modo amplificando a infecção viral (citado por Kwank & Ernst 2011). Além disso, *M. tuberculosis* aumentaria a expressão do co-receptor CXCR4 nos macrófagos alveolares, facilitando a replicação do HIV com tropismo pelo CXCR4, e suprimindo a entrada do HIV com tropismo pelo co-receptor CCR5 (Shankar et al. 2014).

A singularidade dos aspectos imunológicos da coinfeção TB/HIV impacta não só o diagnóstico da TB como também sua apresentação clínica (Walker et al. 2013).

2.4.3 Aspectos clínico-laboratoriais

Usualmente, a TB em pacientes com HIV, é de difícil diagnóstico, uma vez que existe uma grande chance de resultados negativos na pesquisa de bacilos no escarro, apresentação radiográfica pulmonar atípica, teste tuberculínico negativo e ausência da clássica formação de granuloma nos estágios mais avançados da doença, assim como a frequente presença de TBEP (Dibyendu et al. 2011 e Pires Neto et al. 2012). Estes achados evidenciam a predominância de características clínico-laboratoriais atípicas nos pacientes com coinfeção, que quando presentes, devem chamar atenção para a possibilidade de TB.

Os pacientes coinfectados geralmente apresentam forma subaguda da TB com manifestações sistêmicas e respiratórias, incluindo febre (88%), perda de peso (79%), tosse (79%) e diarreia, que se arrastam, em média, por seis semanas (Burman et al. 2003).

Quanto mais baixa a contagem de linfócitos T CD4+ mais grave é a manifestação dos sintomas sistêmicos. Entretanto, em todos os estágios da infecção pelo HIV, a forma pulmonar é a mais frequente. Em geral, pacientes com contagem mais elevada de contagem de linfócitos T CD4+ apresentam sintomas muito semelhantes àqueles de pacientes sem a infecção pelo HIV (MS 2010).

Pacientes com imunodepressão avançada são mais predispostos a desenvolverem TB extrapulmonar do que aqueles com menor comprometimento da imunidade ou sem infecção pelo HIV. Ao contrário dos pacientes sem HIV, nos quais a TB extrapulmonar é usualmente encontrada na ausência de TB pulmonar, pacientes infectados pelo HIV com TB extrapulmonar geralmente apresentam TB pulmonar associada (Barnes et al. 1991, Shafer et al. 1991, Peto et al. 2009). Os sintomas de TB extrapulmonar, com ou sem TB pulmonar associada, reportados numa coorte de 199 pacientes HIV positivos, em Nova York, EUA, foram febre (95%), sintomas respiratórios (66%), linfadenopatia (62%), sintomas gastrointestinais (37%), com diarreia e dor abdominal, e sintomas neurológicos (29%), incluindo cefaleia e confusão mental. Os quadros clínicos de TB extrapulmonar mais frequentemente descritos nos pacientes coinfectados, em ordem decrescente de frequência, são: TB disseminada abrangendo medula óssea, sangue ou fígado; TB geniturinária; linfadenite periférica; TB pleural; TB com linfadenopatia mediastinal e/ou pericardite; TB no sistema

nervoso central (SNC), com meningite ou infecção parenquimatosa com abscesso tuberculoso e tuberculoma; linfadenite intra-abdominal ou peritonite; abscesso musculoesquelético ou osteomielite; ou infecção de outros sítios, incluindo glândula adrenal e trato gastrointestinal (Shafer et al. 1991).

Em relação aos achados radiográficos na TB pulmonar, o que se observa é que à medida em que a contagem de linfócitos T CD4+ cai, aumenta a possibilidade do paciente apresentar achados radiológicos atípicos, incluindo derrame pleural, infiltrado retículo-intersticial nos lobos inferior e médio, linfadenomegalia mediastinal e mesmo, um exame radiológico normal.

Pacientes HIV-positivos, com contagem de linfócitos T CD4+ <200cels/mm³, tendem a desenvolver um quadro radiológico semelhante à TB pulmonar primária, com mais de 60% dos pacientes apresentando linfonomegalia hilar e/ou mediastinal (Almeida et al 2011). A probabilidade de cavitação está relacionada com a contagem de linfócitos T CD4+, de tal forma que pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ maior que 200 células/mm³ tem quatro vezes mais chance de apresentar cavitação, do aqueles com contagem de linfócitos T CD4+ menor que 200 células/mm³ (Perlman et al. 1997, Busi et al. 2004, Da Silva et al. 2006, Garcia et al. 2007). Na presença de lesões cavitárias em pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ menor que 200 células/mm³ deve-se aventar a possibilidade de outra etiologia que não o *M. tuberculosis* (Perlman et al. 1997, Burman et al. 2003).

O advento da tomografia computadorizada (TC) de tórax, especialmente a TC de alta resolução, tornou possível a avaliação das doenças parenquimatosas com maior detalhamento, permitindo o estudo das alterações no nível do lóbulo pulmonar secundário, o que, em última análise, possibilita diferenciar lesões residuais de lesões recentes e mostrar alterações pulmonares mais precocemente na TB (Campos et al. 2002). Na coinfeção TB/HIV são reconhecidos como padrões tomográficos de TB em atividade distribuição randômica de micronódulos na forma miliar, nódulos centrolobulares de distribuição segmentar, aspecto de “árvore em brotamento” e linfonodos com baixa atenuação central com aumento da atenuação perinodal, correspondendo a focos de necrose caseosa central e hipervascularização periférica (Almeida et al 2011, Costa et al. 2012). Na TB miliar, a TC de tórax é mais sensível na definição de pequenos nódulos parenquimatosos e na avaliação do mediastino do

que a radiografia de tórax (Capone et al 2002). O exame também é capaz de identificar pequenas cavitações (Campos et al. 2002). TC de tórax tem sido cada vez mais utilizada para diagnóstico nas fases precoces da TB, encontrando indicação precisa nos casos que não tenham apresentação radiográfica clássica e nos pacientes com comorbidades que apresentem baciloscopia do escarro negativa para BAAR (Campos et al. 2002, Capone et al 2006).

O MS do Brasil estabeleceu uma série de ações prioritárias para a condução da coinfeção TV/HIV nos Serviços de Assistência Especializada (SAE) em HIV/aids. Dentre elas, destaca-se a disponibilização da prova tuberculínica (PPD) e tratamento da TBIL, nos casos indicados, e a recomendação de investigação sistemática de TB em todas as consultas do paciente com HIV, através da pesquisa da presença de um desses quatro sintomas: febre, tosse, sudorese noturna e emagrecimento, o que significa a possibilidade de TB ativa e a necessidade de investigação imediata do caso (MS 2013). Corbett et al. em 2010, em Zimbábue, analisaram a eficácia da triagem feita através da procura ativa de sintomas de TB em pacientes infectados pelo HIV e verificaram que a presença de qualquer tipo de tosse, sudorese noturna ou perda de peso teve uma sensibilidade de 75% e uma especificidade de 82% com 99,2% de valor preditivo negativo e 10,2 % de valor preditivo positivo para TB (tanto em pacientes com cultura positiva ou com cultura negativa para TB).

Um dado igualmente importante é que, frequentemente, o diagnóstico de infecção pelo HIV ocorre durante o curso da TB, dificultando muitas vezes o reconhecimento da micobacteriose, o que justifica o investimento em tecnologias que permitam o diagnóstico rápido da presença do *M. tuberculosis*, bem como o tratamento mais oportuno e adequado com quebra do ciclo de transmissão da doença.

- **Diagnóstico Bacteriológico da TB e suas implicações na terapêutica**

O método mais comumente utilizado, mundialmente, para diagnóstico de TB é a identificação do bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) no escarro por microscopia ou o isolamento do *M. tuberculosis* em cultura do escarro ou de outros tecidos. Constitui-se em método padrão a pesquisa do *M. tuberculosis* no escarro por exame direto, apesar de sua baixa sensibilidade, já que o número de bacilos pode ser muito

baixo, particularmente nas lesões pulmonares não cavitárias e nos pacientes paucibacilares como os coinfectados por TB-HIV. Além disso, este exame não permite identificar resistência a drogas, necessitando que haja o cultivo do escarro e o teste de sensibilidade aos tuberculostáticos. Para se obter um resultado positivo na baciloscopia, é necessária uma concentração de pelo menos 5.000 a 10.000 bacilos por mililitro de escarro. Para que haja um resultado positivo na cultura, no entanto, bastam de 10 a 100 bacilos viáveis por mililitro de escarro.

Para o Programa de Controle de Tuberculose do Brasil, o exame microscópico do escarro é considerado a ação mais importante na busca e detecção dos casos bacilíferos pois é capaz de diagnosticar 50% dos casos novos e de 60-80% dos casos pulmonares, permitindo a pronta intervenção e interrupção da cadeia de transmissão (Barreto et al. 2006). A técnica mais usada, no nosso meio, é a pesquisa dos bacilos, pelo método de Ziehl-Nielsen. As micobactérias apresentam-se como bastonetes delgados, ligeiramente curvos, isolados, aos pares ou em grupos, corados em vermelho sobre um fundo azul. É um método de especificidade alta e média sensibilidade e com um valor preditivo de mais de 90%, desde que seja corretamente executado (Barreto AMW et al. 2006, MS 2011).

O exame de cultura é de alta sensibilidade e especificidade, sendo considerado o padrão ouro para diagnóstico da TB no Brasil (MS Brasil 2013 Boletim epidemiológico HIV/aids). Na TB pulmonar com BAAR negativo, a cultura do escarro pode aumentar em até 30% o diagnóstico bacteriológico da TB. Os meios mais utilizados para o isolamento de micobactérias são Lowenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh. Esses meios permitem o crescimento da maioria das espécies micobacterianas de relevância médica e apresentam um índice de contaminação menor. A desvantagem do meio sólido é o tempo de detecção do crescimento bacteriano que pode ser de até oito semanas. O teste de sensibilidade às drogas tuberculostáticas que usa meio sólido tem seus resultados após 42 dias de incubação e os que usam meio líquido têm resultados mais rápidos, em torno de 5 a 13 dias. Os antimicrobianos geralmente testados são a rifampicina, isoniazida, estreptomicina, pirazinamida e etambutol (MS Brasil 2011).

A obtenção do escarro, muitas vezes, só se dá por indução através de nebulização ultrassônica, que é um método de baixo custo e de fácil execução nos pacientes com pouco ou nenhum escarro. Outra forma de se obter o escarro seria através da broncoscopia, que é de difícil acesso nos serviços públicos, alto custo e maior morbidade do que o escarro induzido.

Em 1995, no Canadá, Anderson et al fizeram um confronto sobre o rendimento das duas técnicas para coleta de escarro, realizadas de forma sucessiva, em 101 pacientes com suspeita de TB pulmonar e BAAR negativo no escarro. A baciloscopia do escarro induzido e do lavado broncoalveolar (LBA) exibiram sensibilidades muito semelhantes, 19 % e 12%, respectivamente. Deste modo, a técnica de indução do escarro parece ser o procedimento de melhor relação custo-benefício para o diagnóstico de tuberculose paucibacilar (TP) em regiões com recursos diagnósticos reduzidos (Li et al. 1999, Colebunders & Bastian 2000).

Nos últimos anos, vários tipos de ensaios têm sido desenvolvidos na tentativa de aumentar a acurácia no diagnóstico da TB, bem como, de simplificar a execução dos testes e agilizar os seus resultados. Avanços significativos nessa área foram alcançados, particularmente, no diagnóstico de TB e de TB-MDR de forma simultânea. Foram desenvolvidos novos sistemas completamente automatizados não radiométricos, confiáveis, que detectam o crescimento bacteriano, como o MGIT 960® (Becton Dickinson). Desde o final da década de 1990, o método passou a ser considerado como padrão ouro, pois além de mostrar resultados similares àqueles até então usados, tem um tempo médio de detecção do *M. tuberculosis* de sete dias. É utilizado por laboratórios de média a alta complexidade para o diagnóstico de formas paucibacilares da TB assim como para teste de sensibilidade principalmente em serviços de referência de multirresistência ou que atendam pacientes coinfectados com o vírus HIV. O MGIT 960® está validado e aprovado pela Anvisa para os seguintes tuberculostáticos: etambutol, estreptomicina, isoniazida e rifampicina. (Barreto et al. 2006, MS Brasil 2011, MS Brasil 2013 SVS Boletim Epidemiológico tuberculose).

Em 2010, o primeiro teste rápido molecular (TRM) capaz de, simultaneamente, diagnosticar TB pulmonar e resistência à rifampicina foi desenvolvido: o Xpert®

MTB/RIF (TRM-TB), que representa uma quebra de paradigma no diagnóstico simultâneo de TB e TB-MDR (Weyer et al. 2012). É um sistema totalmente automatizado que permite ao operador, com treinamento mínimo, processar a amostra do escarro com amplificação do DNA e detectar *M. tuberculosis* e resistência à rifampicina em menos de 2 horas. A sensibilidade do teste é bem melhor que a da baciloscopia e similar à cultura em meio sólido. Boehme et al. 2010 avaliaram o Xpert® num estudo multicêntrico e internacional que mostrou que com um único teste, 98 % dos pacientes com escarro e cultura positivos para TB foram acertadamente diagnosticados pelo teste, com a mesma margem de acerto em relação à identificação de resistência à rifampicina. Além disso, 72,5% dos pacientes com baciloscopia negativa e cultura positiva para TB foram corretamente identificados pelo teste.

O diagnóstico da TB extrapulmonar em pacientes infectados pelo HIV, deve se basear no resultado de baciloscopia e cultura de tecido ou de fluidos aspirados ou de biópsia de espécimes e de hemocultura para micobactéria nos casos de suspeita de TB disseminada (OMS 2007).

Embora o laboratório tenha um papel fundamental no tratamento e controle da TB, apenas 57% de 4,6 milhões de novos casos de TB pulmonar notificados no mundo em 2012, tiveram o diagnóstico bacteriológico confirmado (OMS 2013). A baixa cobertura da confirmação bacteriológica de TB, leva a tratamentos desnecessários em pacientes sem a doença, enquanto os verdadeiros pacientes com a doença são deixados sem tratamento (OMS 2013). Em muitas partes do mundo onde a TB é endêmica, nem mesmo o RX de tórax e a cultura são disponíveis ou são extremamente restritos. Nessas áreas, o diagnóstico é firmado somente pela história clínica e pelo exame microscópico do escarro (pesquisa de BAAR), gerando consequências graves para o controle da doença.

A falta do diagnóstico bacteriológico leva a uma baixa notificação de casos de TB em todos os países acometidos pela doença. A detecção do *M. tuberculosis* sem a pesquisa simultânea de resistência, através da realização do teste de sensibilidade, conduz a resultados desfavoráveis no tratamento, tanto em relação a custos e sofrimento desnecessários, quanto à disseminação de cepas resistentes, que contribui para o surgimento e manutenção de TB-MDR.

Portanto, há necessidade imperativa não só de se aumentar a capacidade laboratorial para realização de cultura e teste de sensibilidade do *M tuberculosis* nos países nos quais a doença é endêmica, como também, possibilitar a disponibilidade de testes rápidos, de execução simples e segura, como o Xpert®, os chamados TRM-TB, que pode ser realizado fora de centros de referência, permitindo fácil acesso aos testes com tempo de espera mínimo para o diagnóstico e sem a necessidade de laboratórios com elevado grau de biossegurança (Boehme et al. 2010). É de fundamental importância a disponibilização de testes diagnósticos com técnicas simples de execução e de resultados rápidos.

A TB-MDR é definida como a resistência conjunta à isoniazida e à rifampicina (Gandhi et al. 2010) e está presente em todos os países submetidos à investigação. A condição aflora como consequência de um tratamento inadequado e é transmitido de pessoa a pessoa da mesma maneira que a TB sensível aos tuberculostáticos (Adhvaryu M & Vakharia B 2011). Por volta de 500.000 (quinhentos mil) casos de TB-MDR surge, no mundo, a cada ano entre os casos novos e previamente tratados de TB. Igualmente, a TB extensivamente multirresistente (TB-XDR) tem sido reportada em vários países e, de modo característico, o *M. tuberculosis* além de apresentar resistência à isoniazida e à rifampicina, exibe resistência a uma fluoroquinolona e a uma das drogas injetáveis de 2ª linha (amicacina, kanamicina e capreomicina) (MS 2011). A TB-MDR aparece onde os programas de controle da TB não são eficazes, com elevadas taxas de abandono e taxas de cura muito baixas (Janbaz et al. 2012).

2.4.4 Aspectos terapêuticos

A TARV é amplamente disponível no Brasil assim como o tratamento da tuberculose. Desde julho de 2009, para tratamento de TB causada por germes suscetíveis, usa-se na fase intensiva rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol por 2 meses, seguido por rifampicina e isoniazida durante 4 meses (Schmaltz et al. 2012).

No Brasil, cerca de 26,7% dos pacientes adultos são tratados empiricamente para TB pulmonar baseado somente nos achados clínicos e radiológicos. Na cidade do Rio de Janeiro, a taxa de tratamento empírico para TB é de 46% nos casos de doença pulmonar (SES- RJ 2013).

Em 1988, Gerhardt et al., num estudo prospectivo com 112 pacientes com diagnóstico clínico-radiológico provável de TB pulmonar oriundos de um Centro de Saúde da Baixada Fluminense – Estado do Rio de Janeiro, verificaram que apenas 52 pacientes (46,4%) tiveram o diagnóstico final de TB ativa, os outros 51,8% tiveram diferentes diagnósticos ao término da investigação: TB residual, neoplasia, micose e infecção respiratória inespecífica.

Em 1996, Mello et al. encontraram uma taxa de confirmação diagnóstica de TB, em casos de tratamento empírico, de 65,3% num Hospital Universitário de Referência para tratamento de aids no Rio de Janeiro. Esses dados demonstram que o tratamento presuntivo para a TB frequentemente está associado a uma proporção considerável de falha diagnóstica na população em geral, mesmo em locais de alta prevalência da doença e em locais com profissionais capacitados para o atendimento dos pacientes com TB/HIV.

O uso de TARV leva à recuperação imunológica pela elevação da contagem de células CD4 o que diminui, significativamente, a incidência de TB, principalmente nos pacientes que atingem contagem de linfócitos T CD4+ acima de 500 células/mm³. Entre os pacientes coinfetados ou aqueles com TBIL, a TARV repara o sistema imune danificado pelo HIV, prevenindo o desenvolvimento de TB ativa (UNAIDS 2013).

Em pacientes com aids e TB ativa, a TARV deve ser administrada concomitante com o tratamento de TB para prevenir o aparecimento de doenças oportunistas, que podem se sobrepor e acelerar a progressão da doença.

Atualmente, a OMS e o MS recomendam que a TARV seja iniciada em todos os pacientes coinfectados TB/HIV, independente da contagem de linfócitos T CD4+. A TARV está fortemente associada à redução da incidência de TB, em torno de 65%, em adultos em qualquer faixa de CD4 (Suthar et al. 2012) e diminui o risco de morte em 50% naquelas que desenvolvem TB. Além disso, o uso da isoniazida para tratamento da TBLT em pacientes em uso de TARV, fornece um adicional de 33% de redução da incidência de TB nesses pacientes (Suthar et al. 2012).

- **Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune associada à TB (TB/IRIS)**

A maioria dos indivíduos coinfectados tem doença avançada pelo HIV e, a infecção pelo *M. tuberculosis*, independente da contagem de linfócitos T CD4+, é considerada uma doença definidora de aids.

Recentemente, resultados de estudos como SAPiT- “Starting Antiretroviral Therapy at Three Points in Tuberculosis” (Karim et al. 2010 and Karim et al. 2011), CAMELIA (Blanc et al. 2011) e ACTG. 5221 (Havlir et al. 2011) mostraram que o início da TARV durante o tratamento de TB em pacientes coinfectados com TB/HIV reduziu a mortalidade de forma significativa em diversos níveis (Kiertiburanakul et al. 2011, Naidoo et al. 2012). Entretanto, num grupo de pacientes, a desregulação da resposta imune, após o início da TARV, levou ao fenômeno da IRIS, entendida, de modo geral, como a deterioração clínica após o início da TARV devido a uma resposta inflamatória contra o patógeno cuja marca registrada é uma piora paradoxal de uma infecção preexistente ou o aparecimento de uma nova infecção ou doença logo após o início da TARV (Sharma & Soneja 2011).

A imunopatogênese da IRIS não está totalmente elucidada e parece ser consequência de um desequilíbrio na reconstituição das células T regulatórias (Treg) e T efectoras, provocando uma resposta inflamatória exuberante em pacientes em uso de TARV. No momento, biomarcadores, incluindo interferon- γ (INF- γ), fator de

necrose tumoral (TNF- α), Proteína C-Reativa (CRP) e interleucina (IL)-2, 6 e 7, são alvos de intensiva investigação (Sharma & Soneja 2011).

A incidência de IRIS aumentou significativamente, desde a introdução da TARV na maioria dos países. Tais reações são geralmente graves e sua incidência está relacionada a uma série de fatores como a forma de apresentação clínica da TB, bem como, nível inicial de contagem de linfócitos T CD4+ e tempo do início da TARV em relação ao tratamento da TB (Serra et al. 2007). Quando mais precocemente se inicia a TARV, maior é chance de ocorrer IRIS (Dean et al. 2002). Outros fatores de risco relacionados ao surgimento de IRIS são queda rápida da carga viral (principalmente nos três primeiros meses após a TARV); aumento rápido da contagem de linfócitos T CD4+, após início da TARV, especialmente se a contagem de linfócitos T CD4+ for < 50 células/mm³ antes do início da TARV (Sharma & Soneja 2011).

Por conseguinte, os dois fatores mais relevantes na decisão de se iniciar a TARV nesses pacientes são a incidência e a mortalidade relacionada à IRIS em oposição à possibilidade de surgimento de outras infecções oportunistas associadas com a demora no início da TARV, elevando, conseqüentemente, a taxa de mortalidade. Sabe-se que o início da TARV em pacientes infectados pelo HIV leva a recuperação da contagem de linfócitos T CD4+ e ao restabelecimento da resposta protetora imune a uma série de patógenos, determinando uma diminuição da frequência de infecções oportunistas e prolongamento da sobrevivida.

Na TB/IRIS a apresentação clínica varia amplamente e inclui febre elevada, piora dos sintomas respiratórios, piora ou aparecimento de uma nova linfadenomegalia, progressão para meningite, aparecimento ou piora de lesões no sistema nervoso central (SNC) e piora radiológica pulmonar. O diagnóstico da condição sempre foi difícil nos países em que os recursos laboratoriais para o diagnóstico de IRIS são muito escassos. A falta de padronização nas definições de caso de TB/IRIS nos inúmeros trabalhos publicados por diferentes países sobre o assunto gerou uma variedade de definições da TB/IRIS que compromete a comparação entre os diversos estudos. Para solucionar o problema, um grupo de pesquisadores de 16 países, se reuniram em Kampala, Uganda, em novembro de 2006, para encontrar uma definição consensual da síndrome que pudesse ser usada em qualquer país independente de recursos laboratoriais. Em 2008, a OMS adotou o consenso de definição de caso de TB/IRIS elaborado pelo grupo de especialistas em

TB da “International Network for the Study of HIV-associated IRIS” (INSHI), na tentativa de uniformizar os critérios para diagnóstico de TB/IRIS e com isso permitir que os resultados de estudos possam ser comparáveis (Meintjes et al. 2008).

A definição de caso de TB/IRIS como estabelecido pelo INSHI, tem obrigatoriamente 3 componentes:

1) Pré-requisitos

a) Diagnóstico de TB: o diagnóstico de TB tem que ser feito antes do início da TARV.

b) Resposta inicial ao tratamento de TB: condição clínica tem que estar melhor, como cessação da sudorese noturna, febre, tosse, perda de peso. Esse item é dispensado se o paciente inicia a TARV dentro de duas semanas.

Obs.: O início dos sintomas da TB/IRIS tem que estar dentro do prazo de 3 meses após início de TARV.

2) Critério Clínico: presença de 1 critério Maior ou de 2 critérios Menores

Critérios Maiores:

a) Aparecimento de nova linfadenomegalia ou piora da preexistente, abscesso frio ou envolvimento de outros tecidos focais (ex. artrite tuberculosa)

b) Aparecimento ou piora de aspectos radiológicos da TB (Rx, ultrassom abdominal, TC ou Ressonância Nuclear Magnética - RNM)

c) Aparecimento ou piora da TB no Sistema Nervoso Central (meningite ou déficit neurológico focal - ex. devido à tuberculoma)

d) Aparecimento ou piora de serosite (derrame pleural, ascite ou derrame pericárdico)

Critérios Menores:

a) Aparecimento ou piora de sintomas constitucionais (febre, sudorese noturna ou perda de peso)

b) Aparecimento ou piora de sintomas respiratórios (tosse, dispneia ou estridor).

c) Aparecimento ou piora dor abdominal acompanhada por peritonite ou hepatomegalia ou esplenomegalia ou adenopatia abdominal ao exame de ultrassom.

- d) Resolução de achados clínicos ou radiológicos de episódios considerados como IRIS, sem alteração no tratamento da TB ou do TARV.
- 3) Exclusão de outras causas para explicar a deterioração clínica que caracteriza o evento:
- a) Falha do tratamento TB por causa de resistência aos tuberculostáticos
 - b) Baixa aderência ao tratamento de TB
 - c) Outra doença oportunista ou neoplasia (de extrema importância em pacientes com TBP com baciloscopia de escarro negativa ou TBEP)
 - d) Toxicidade ou reação à droga

Uma vez afastadas outras possibilidades que justifiquem a deterioração clínica do paciente, o tratamento da TB/IRIS leve ou moderada pode ser feito com anti-inflamatórios não esteróides e medidas de suporte, como drenagem de abscessos, retirada de gânglios muito dolorosos etc. Corticosteroides tem indicação em casos mais graves da doença.

Atualmente a OMS recomenda que todo paciente infectado por HIV e com TB ativa receba TARV tão logo o tratamento de TB é tolerado, independente da contagem de linfócitos T CD4+. No Brasil, o MS recomenda que a TARV seja iniciada até oito semanas após a introdução do tratamento da TB e, para os pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ <50 células/mm³, a recomendação é para que se inicie a TARV em duas semanas.

3- OBJETIVO GERAL

Estudar a coinfeção TB/HIV em pacientes atendidos no Serviço de Assistência Especializada (SAE) em HIV/aids de Nova Iguaçu no período compreendido entre julho de 2010 e junho de 2014.

3.1- Objetivos específicos:

- Analisar as características clínicas, radiológicas e laboratoriais da coinfeção TB/HIV;
- Caracterizar as condições de tratamento, de acompanhamento e finalização dos casos de coinfeção TB/HIV;
- Identificar e descrever os casos de TB/IRIS.

4- MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 – Cenário do Estudo

O estudo foi realizado no Serviço de Assistência Especializada (SAE) em HIV/aids que funciona nas dependências do Hospital Geral de Nova Iguaçu (HGNI). O HGNI, com 350 leitos, possui unidade de internação e de tratamento intensivo para adultos e neonatos, maternidade para gestação de alto risco até 2013, quando foi transferida para outro local, laboratório de Patologia Clínica e setor de Radiologia, onde são realizados exames radiográficos em geral, ultrassonografia e tomografia computadorizada, sendo uma unidade hospitalar de referência para emergência do município de Nova Iguaçu e de seu entorno. Baciloscopias para pesquisa de BAAR nos diferentes materiais biológicos são realizadas na unidade. Culturas para identificação de micobactéria e testes de sensibilidade são realizados em laboratórios de referência fora da unidade, Laboratório Central de Saúde Pública do Rio de Janeiro Noel Nutels (LACEN/RJ) e Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

O SAE de Nova Iguaçu é um serviço de referência que oferece atendimento hospitalar (internação e leito-dia) e ambulatorial para adultos e crianças infectadas ou expostas ao HIV, para gestantes HIV+, de Nova Iguaçu e de toda a região adjacente; para acidentes ocupacionais com material biológico (AOMB), para exposição sexual desprotegida e coinfeção TB/HIV em Nova Iguaçu. São cerca de 4000 pacientes cadastrados, incluindo, aproximadamente, 150 casos de gestantes diagnosticadas com infecção pelo HIV por ano, além de 500 crianças expostas atendidas de forma regular em suas dependências. O serviço também desenvolve atividades de pesquisa clínica, com equipe multiprofissional, no centro de pesquisas em HIV/aids.

4.2 - Desenho do Estudo

Estudo retrospectivo, descritivo, conduzido para avaliar as características clínico-epidemiológicas de pacientes coinfetados por TB/HIV atendidos no SAE estabelecido no HGNI.

4.3 – Fonte e Coleta de Dados

Os pacientes coinfetados TB/HIV foram identificados pelas seguintes fontes: a) cópias de notificações de HIV ou de TB ao SINAN (arquivadas no serviço), no período de julho de 2010 a dezembro de 2011 e b) registros de dispensação de tuberculostáticos da farmácia do HGNI no período de janeiro de 2012 a junho de 2014.

Os dados foram obtidos de prontuários médicos do SAE do HGNI. Foi utilizado um Formulário de Captura de Dados, especificamente elaborado pela autora, com colaboração de epidemiologista, contemplando as variáveis de interesse do estudo **(Anexo 1)**.

A entrada de dados foi realizada a partir da utilização do software comercial Teleform (versão padrão 6.1), por meio de escaneamento dos formulários e processamento sob forma de imagens digitais. O uso do Teleform possibilitou a exportação automática, o controle de qualidade, a validação e o armazenamento seguro dos dados coletados.

Foram avaliados os seguintes grupos de variáveis: a) sexo, idade, cor de pele e procedência do paciente; b) setor ou serviço de origem do paciente, notificação de TB no SINAN; c) formas clínicas de apresentação da TB e existência de contactantes; d) diagnóstico e tratamento da infecção pelo HIV (data do diagnóstico, intervalo de tempo entre o diagnóstico de HIV e da TB); e) aspectos laboratoriais de diagnóstico e acompanhamento (exames de imagem, microbiológico, contagem de subpopulação de linfócitos T CD4+ e quantificação do RNA do HIV); e) dados relacionadas ao tratamento da TB tais como: internação no início do tratamento da TB, drogas tuberculostáticas usadas, tempo de tratamento, eventos adversos às drogas, condições de finalização do tratamento, uso concomitante de TARV, intervalo entre o início do tratamento de TB e início de TARV, intervalo entre o início de TARV e a

ocorrência de TB/IRIS, ocorrência de TB/IRIS e condições do encerramento dos casos de TB/IRIS. Todas essas variáveis estavam documentadas no prontuário, pelo relato do médico assistente e através dos resultados dos exames complementares. Cada caso foi analisado e seus dados foram capturados até a última visita de seguimento do tratamento da TB no serviço, fechados como alta do tratamento, abandono ou morte.

Os critérios a seguir foram estabelecidos para fins de preenchimento do Formulário de Captura de Dados e para análise dos resultados:

- 1- **Data do diagnóstico de TB:** data da primeira coleta de amostra biológica BAAR positiva ou de início de tratamento empírico de TB.
- 2- **Diagnóstico de infecção pelo HIV:** resultado do teste à época do diagnóstico da infecção ou relato do médico assistente.
- 3- **Diagnóstico simultâneo de infecção pelo HIV (DS):** quando o diagnóstico de infecção pelo HIV ocorreu em período igual ou inferior a 90 dias do diagnóstico de TB.
- 4- **Diagnóstico não simultâneo de infecção pelo HIV (DNS):** quando o diagnóstico de infecção pelo HIV ocorreu em período superior a 90 dias do diagnóstico de TB.
- 5- **Notificação SINAN:** o paciente foi considerado notificado para TB quando o médico assistente registrou o procedimento no prontuário ou quando a notificação foi identificada na relação de notificados ao SINAN.
- 6- **Definição de aids:** **a) Critério clínico** em pacientes com diagnóstico confirmado de infecção pelo HIV: diagnóstico presuntivo ou definitivo de qualquer condição estágio 3 ou 4 da Tabela OMS, estágio clínico da infecção confirmada HIV; **b) Critério imunológico** em pacientes com diagnóstico confirmado de infecção pelo HIV: Contagem de células CD4+ < 350 por mm³ (OMS 2007).
- 7- **Definição de caso de TB/aids:** um portador do vírus HIV com diagnóstico bacteriologicamente confirmado de TB ou aquele que, embora não apresentasse critérios para confirmação bacteriológica, foi diagnosticado como tuberculose ativa por um médico que decidiu iniciar o tratamento (tratamento empírico) para TB. A definição inclui casos diagnosticados através de

anormalidades radiológicas ou histologia sugestiva e caso extrapulmonar sem confirmação laboratorial (OMS 2013 revisão).

- 8- **Diagnóstico bacteriologicamente confirmado de TB:** quando um espécime biológico foi positivo pela baciloscopia, cultura ou teste rápido como o Xpert™ MTB/RIF (OMS 2013 revisão).
- 9- **Diagnóstico clínico de TB:** quando o paciente possuía quadro clínico sugestivo, mas não confirmação bacteriológica, sendo diagnosticado como TB ativa pelo médico assistente que iniciou o tratamento empiricamente. A definição inclui casos diagnosticados através de anormalidades radiológicas ou histológicas sugestivas e casos extrapulmonares sem confirmação laboratorial (OMS 2013 revisão).
- 10-**Confirmação do tratamento empírico:** quando houve o registro de melhora clínica do paciente, independente da identificação ou isolamento do bacilo.
- 11-**TB Pulmonar (TBP):** quando houve relato de TB com envolvimento do pulmão ou da árvore traqueobrônquica, incluindo TB com padrão radiológico miliar, excluindo-se a linfadenopatia intratorácica por TB, mediastinal e/ou hilar, e o derrame pleural sem anormalidades radiológicas do parênquima pulmonar associadas (OMS 2013 revisão).
- 12-**TB Extrapulmonar (TBEP):** quando houve relato de TB envolvendo, de forma isolada, qualquer parte do corpo que não os pulmões, como por exemplo: pleura, pericárdio, linfonodos, abdômen, trato geniturinário, pele, articulações, ossos e meninges (OMS 2013).
- 13-**TB Disseminada:** quando houve registro pelo médico assistente de “TB disseminada” ou quando havia relato de TB com lesão pulmonar associada a um foco extrapulmonar ou de duas ou mais lesões extrapulmonares concomitantes (Paull et al. 1999, Kritski et al. 2005).
- 14-**Caso Novo de TB:** quando não havia relato de tratamento para TB ou uso de tuberculostáticos por mais de 30 dias (OMS 2013 revisão).
- 15-**Paciente previamente tratado de TB:** quando havia relato de que o paciente recebeu ou vinha recebendo tratamento para TB por 30 dias ou mais no passado (OMS 2013 revisão).
- 16-**Recidiva:** paciente tratado previamente, foi considerado curado ou teve o tratamento completo em seu mais recente curso de tratamento de TB e, agora,

é diagnosticado com um episódio recorrente de TB (uma verdadeira recorrência ou um novo episódio de TB causado por reinfecção) (OMS 2013 revisão).

17-Tratamento após falha terapêutica: paciente tratado previamente para TB e com falha de tratamento no final do mais recente curso de tratamento para TB (OMS 2013 revisão).

18-Tratamento após abandono: paciente previamente tratado para TB e que foi considerado como caso de abandono no final do seu mais recente curso de tratamento (OMS 2013 revisão)

19-Hospitalização no início do tratamento de TB: quando havia registro de internação nas duas primeiras semanas do diagnóstico de TB.

20-Falha de adesão ao tratamento de TB: quando havia relato de interrupção do tratamento por período > 30 dias consecutivos.

21-Valores de CD4 e Carga Viral no diagnóstico e no final do tratamento da TB, bem como aqueles no diagnóstico de TB/IRIS: aqueles mais próximos às datas dos eventos dentro de uma faixa de 180 dias.

Os valores de CD4 foram divididos em 3 categorias:

a) ≤ 50 células/mm³

b) > 50 a < 200 células/mm³

c) ≥ 200 células/mm³

Os valores de Carga Viral foram divididos em 3 categorias:

a) $< 3.0 \log_{10}$

b) 3.0 a $5.0 \log_{10}$

c) $> 5.0 \log_{10}$

22-Para efeito de cálculo do tempo de tratamento da TB, em dias: quando a data do dia do início e/ou do fim do tratamento da TB era desconhecida, o 15^o dia do mês específico foi considerado.

23-Para efeito de cálculo dos intervalos usados como variáveis: quando a data do início e/ou fim de determinado intervalo era desconhecida, o 1^o dia do mês específico foi considerado.

24-Paciente com tratamento completo de tuberculose: Paciente com TB que completou o tratamento recomendado pelo Manual de Recomendações para o

controle da Tuberculose no Brasil, sem evidência de falha, no entanto, sem registro de resultados negativos de baciloscopia ou cultura de escarro no último mês de tratamento e, pelo menos, uma vez numa ocasião anterior, ou porque não foram feitos ou porque os resultados não estavam disponíveis (OMS 2013 revisão).

25-**Óbito**: Paciente que morre por qualquer razão antes de iniciar ou durante o tratamento de TB.

26-**Perda de seguimento**: perda total do seguimento no período estudado.

27-**Prova Tuberculínica**: Não Reator de 0 a 4 mm Reator \geq 5mm

28-**Melhora clínica**: cessação de sudorese noturna e/ou febre e/ou tosse; ganho de peso, retorno do apetite ou descrição pelo médico de que o paciente esteja bem ou que os sinais e sintomas de apresentação iniciais estejam em processo de regressão.

29-**Diagnóstico de TB/IRIS**: o diagnóstico foi considerado pelo registro da suspeita ou certeza diagnóstica do evento reportado no prontuário pelo médico assistente.

30-**Diagnóstico de aids**: O aparecimento de infecções oportunistas e neoplasias em paciente portador de infecção pelo HIV é definidor da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids). Dentre as infecções oportunistas mais frequentes no Brasil destacam-se: pneumocistose, neurotoxoplasmose, tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus. As neoplasias mais frequentes são sarcoma de Kaposi, linfoma não Hodgkin e câncer de colo de útero, em mulheres jovens (MS SVS 2014).

31-**Definição de Infecção Oportunista** – definida pela Classificação da OMS (“OMS Staging System. AIDS”. 1993 May;7(5):711-8

32-**Radiografia (Rx) de tórax**- considerou-se o relato médico da existência ou não de alterações radiográficas, categorizadas, a seguir, ou o relato médico de que o exame radiológico era compatível ou sugestivo de TB.

a) **Rx de tórax Suspeito** – relato da presença de uma ou mais das seguintes alterações: cavitação ou cavitações, consolidação ou infiltrado, nódulos intersticiais, linfonodos aumentados em região hilar (unilateral ou bilateral) ou adenomegalia intratorácica, linfonodos aumentados na região mediastinal, derrame pleural, atelectasia, infiltrado miliar, infiltrado no lobo superior e/ou

segmento apical no lobo inferior, infiltrado alveolar reticulo-intersticial em lobo inferior e/ou médio de pulmão direito ou língula e qualquer alteração considerada atípica.

b) **Rx de tórax com Sequela** – relato da presença de uma ou mais das seguintes alterações: presença de estrias, calcificações, retrações do parênquima acometido e cavidades com paredes finas.

c) **Rx de tórax Normal** – ausência de qualquer uma das alterações sugestivas/suspeitas de TB em atividade ou sequela.

33-Tomografia computadorizada de tórax – foram considerados os laudos transcritos pelo médico assistente, sendo assim categorizados:

a) **TC de tórax suspeita de doença ativa:** relato da presença de uma ou mais das alterações a seguir: cavidades de paredes espessas, nódulos pequenos centrolobulares de distribuição segmentar ou confluentes, nódulos com padrão miliar, consolidação lobular, aumento de linfonodos em mediastino ou região hilar unilateral ou bilateral, linfonodo com sinais de necrose, espessamento de paredes brônquicas, espessamento bronquiolar, “árvore em brotamento” ou fluorescência, bronquiectasias e massas.

b) **TC de tórax suspeita de sequela:** relato da presença de uma ou mais das alterações a seguir: cavidades de paredes finas, bronquiectasias de tração, estrias, enfisema, padrão em mosaico.

c) **TC de tórax Normal:** ausência de qualquer uma das alterações sugestivas/suspeitas de TB em atividade ou sequela.

4.4 - Aspectos éticos

Este trabalho segue os requisitos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/CONEP. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Geral de Nova Iguaçu (Parecer número 568.027) em 25/03/2014.

Durante a transcrição dos dados e exames, foram garantidas a confidencialidade das informações e da identidade dos pacientes.

4.5 - Seleção da População Estudada

Pacientes coinfectados TB/HIV acompanhados pelo SAE em HIV/aids do Hospital Geral de Nova Iguaçu (HGNI) no período de julho de 2010 a junho de 2014, acima de 15 anos de idade, foram elegíveis para o estudo, totalizando 129 pacientes.

Para fins de análise dos resultados, os pacientes foram organizados em dois grupos, levando em consideração o intervalo de tempo entre o diagnóstico da TB e o diagnóstico da infecção pelo HIV:

- a) um grupo de **Diagnóstico Simultâneo TB/HIV**, formado por pacientes cujo diagnóstico de TB e de infecção pelo HIV foi feito dentro do intervalo de até 90 dias, independente do que ocorreu primeiro.
- b) um grupo de **Diagnóstico Não Simultâneo TB/HIV**, formado por pacientes cujo diagnóstico de TB se deu em um intervalo maior do que 90 dias após a identificação da infecção pelo HIV

Crterios de incluso: infecção pelo HIV documentada no prontuário por teste específico ou por registro do médico assistente; diagnóstico de TB definido pelo médico assistente do SAE; mínimo de duas visitas de seguimento ambulatorial após o diagnóstico da TB.

Crterios de Exclusão: ausência de qualquer dado relacionado ao diagnóstico da infecção pelo HIV.

Dois pacientes foram excluídos do estudo por ausência de dados relacionados à data do diagnóstico da infecção pelo HIV, restando 127 pacientes para análise.

Todos os 127 pacientes tiveram seus registros de prontuário acompanhados até sua última visita documentada de término do tratamento completo de TB ou de perda de seguimento por abandono ou outra causa e de óbito por qualquer causa, dentro do período de tratamento da TB.

4.6- Análise estatística

Os dados foram armazenados e analisados pelo programa STATA versão 12.0. A análise contemplou a elaboração de estatística descritiva, com estimativa de média, desvio padrão (DP), mediana, intervalo interquartil (IQR) das variáveis contínuas e frequências absolutas e relativas das variáveis categóricas, visando a caracterização da população estudada.

As variáveis qualitativas foram sumarizadas em tabelas, primeiramente, caracterizando o perfil sociodemográfico segundo sexo. A seguir, as características clínicas, radiológicas, laboratoriais, de diagnóstico, de acompanhamento e de finalização foram apresentadas segundo a condição diagnóstica de TB/HIV simultânea ou não simultânea. A distribuição das características dos casos de IRIS foram apresentadas a seguir.

Para eliminar o efeito de valores extremos, as variáveis contínuas foram também sumarizadas pela estimativa de medianas e esquematicamente apresentadas sob a forma de gráficos do tipo box-plot. Na análise comparativa, utilizou-se o teste do qui-quadrado para variáveis categóricas e o teste t de Student para variáveis contínuas paramétricas, com nível de significância de 5% e teste exato de Fisher, quando pertinente.

5- RESULTADOS

5.1 Condições de início do tratamento da coinfeção TB/HIV

5.1.1 Características sociodemográficas

A média de idade dos pacientes foi de 39,6 anos (mediana 38 anos; IQR:16 anos; variação de 15 a 63 anos). A maioria deles era do sexo masculino (63,8%), com residência no município de Nova Iguaçu (63,8%) e não brancos (53,5%). Os homens eram ligeiramente mais velhos que as mulheres (mediana: 38 anos *versus* 35,5 anos; IQR: 15 anos *versus* 16 anos). Uma pequena parcela (2,4%) estava em acompanhamento desde a década de 90, mas a maioria teve o registro na unidade entre os anos de 2005 e 2014 (86,6%). Trinta e quatro por cento dos pacientes tiveram acesso à unidade por encaminhamento de outros serviços da região.

A maioria dos pacientes (81,1%) tinha até 49 anos. Dentre os pacientes com diagnóstico simultâneo da infecção TB/HIV houve maior proporção de homens (75,5% *versus* 24,4%) sendo a diferença estatisticamente significativa (p 0,041).

A **Tabela 1** sumariza a distribuição das características da população do estudo por sexo.

Tabela 1. Procedência e distribuição das características demográficas da população de estudo segundo sexo.

Variável	Total n (%)	Homem n(%)	Mulher n(%)	Valor de p*
Início do Acompanhamento	127 (100,0)	82 (63,6)	45 (36,4)	
1997 a 1999	3 (2,4)	3 (3,7)	0 (0)	
2000 a 2004	12 (9,4)	7 (8,6)	5 (10,9)	
2005 a 2009	35 (27,6)	13(16,1)	22(47,8)	
2010 a 2014	75 (59,0)	56(69,1)	21(41,3)	
Sem informação	2 (1,6)	2 (2,5)	0 (0)	
Valor de p				0,001

Origem do Paciente				
Emergência	14 (11,0)	11(13,5)	3 (6,5)	
Centro de Testagem	12 (9,4)	6 (7,4)	6 (13,0)	
Ambulatório	35 (27,6)	19(23,5)	16(35,0)	
Outros Serviços	43 (33,9)	28(34,6)	15(32,6)	
Sem Informação	23 (18,1)	17(21,0)	6 (13,0)	
Valor de p				0,343
Faixa etária				
15 a 19 anos	2 (1,6)	2 (2,5)	0 (0)	
20 a 29 anos	15 (11,8)	7 (8,6)	8 (17,4)	
30 a 39 anos	55 (43,3)	33(40,7)	22(47,8)	
40 a 49 anos	31 (24,4)	23(28,4)	8 (17,4)	
50 a 59 anos	19 (15,0)	13(16,1)	6 (13,0)	
60 a 69 anos	5 (3,9)	3 (3,7)	2 (4,4)	
Valor de p				0,411
Cor da pele				
Não Branca	68 (53,5)	47(58,0)	21(45,6)	
Branca	40 (31,5)	20(24,7)	20(43,5)	
Sem Informação	19 (15,0)	14(17,3)	5 (10,9)	
Valor de p				0,048
Município				
Nova Iguaçu	81 (63,8)	52(64,2)	29(63,0)	
Outros municípios	46 (36,2)	29(35,8)	17(37,0)	
Valor de p				0,897

*Valor de p calculado com o uso do teste quiquadrado de Pearson ou Exato de Fisher, considerando o nível de significância de 5%.

5.1.2 Condições de diagnóstico da coinfeção TB/HIV

Dos 127 pacientes incluídos no estudo, 35,4% (45/127) pertenciam ao grupo de Diagnóstico Simultâneo TB/HIV e 64,6% (82/127) ao grupo de Diagnóstico Não Simultâneo TB/HIV. No grupo de Diagnóstico Não Simultâneo, 40 pacientes sabiam da condição sorológica há mais de cinco anos antes do adoecimento por TB. Os demais tinham recebido o diagnóstico da infecção pelo HIV há menos de cinco anos, sendo que em 21% (9/42) deles, o diagnóstico da infecção pelo HIV foi feito entre 91 e 365 dias.

Do total de pacientes diagnosticados com a coinfeção TB/HIV, 49 (39%) foram considerados pelo médico assistente como um caso novo de TB. A hospitalização aconteceu em 37% dos casos (47/127), 21 pacientes com diagnóstico simultâneo e 26 com diagnóstico não simultâneo TB/HIV (**Tabela 2**).

Tabela 2. Distribuição de história prévia de TB e de hospitalização nos primeiros 15 dias após início do tratamento de TB.

Variável	Total n (%)	Diagnóstico	Diagnóstico	Valor de p**
		Simultâneo HIV n(%)	Não Simultâneo HIV n(%)	
	127 (100,0)	45(35,4 %)	82(64,6 %)	
Caso Novo TB*				
Sim	49 (38,6)	22 (48,9)	27 (32,9)	
Não	29 (22,8)	3 (6,7)	26 (31,7)	
Sem informação	49 (38,6)	20 (44,4)	29 (35,4)	
Valor de p				0,002
Hospitalização*				
Sim	47 (37,0)	21 (46,7)	26 (31,7)	
Não	49 (38,6)	11 (24,4)	38 (46,3)	
Sem informação	31 (24,4)	13 (28,9)	18 (22,0)	
Valor de p				0,021

*Dados faltantes

** Valor de p calculado com o uso do teste qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher, considerando o nível de significância de 5%.

- **Características Clínicas**

Os sinais e sintomas mais frequentemente reportados na apresentação clínica da TB, foram febre (72,4%) seguida de tosse (66,9%), emagrecimento (52,8%), dispnéia (32,3%), alteração na ausculta pulmonar (25,2%), adenomegalia (24,4%), sudorese noturna (22,8%), anorexia (19,7%) e dor torácica (15,7%). A Infecção oportunista associada ao diagnóstico de TB que foi mais frequentemente reportada pelo médico assistente, dentre as reportadas foi a Pneumocistose que estava presente em 37,2% (19/51) pacientes, seguida da Neurotoxoplasmose em 17,6% (9/51) e da Candidíase esofagiana em 15,7% (8/51) dos pacientes.

A forma mais frequente de apresentação clínica da TB foi a pulmonar em 48,0% dos casos (62/127 pacientes), seguida pela pulmonar associada à extrapulmonar em 38,6% (49/127), e a extrapulmonar isolada em 11,0% dos casos (14/127). Houve uma predominância do sexo masculino em todas as formas de TB (63,0%, 62,5% e 71,5% respectivamente). O comprometimento extrapulmonar associado ou não ao comprometimento pulmonar (63 casos/127), ocorreu mais frequentemente pela forma ganglionar (30/63) seguida pela forma disseminada (15/63) e a forma pleural (11/63). O padrão radiológico miliar foi identificado em apenas 5,5% dos casos (7/127 pacientes).

- **Características radiológicas**

Oitenta e nove pacientes foram submetidos a exame radiológico do tórax e, desses, 78 (87,6%) foram considerados como suspeitos e 11 (12,4%) como normais. Vinte e quatro pacientes (30,7%) dos que tiveram o RX de tórax considerado como Suspeito foram submetidos à TC de Tórax que confirmou o diagnóstico de Suspeito. Dos 11 pacientes que tiveram exame radiológico reportado como normal, sete foram submetidos a TC de tórax dos quais todos os laudos foram considerados suspeitos de TB (**Tabela 3**).

Os padrões radiológicos mais frequentes foram infiltrado intersticial unilateral ou bilateral, seguido de lesões cavitárias e derrame pleural uni ou bilateral. Do mesmo

Tabela 3. Distribuição das características clínicas e radiológicas do raio X de tórax no diagnóstico da coinfeção TB/HIV.

Variável	Total n (%)	Diagnóstico Simultâneo HIV	Diagnóstico Não Simultâneo HIV	Valor de p***
		n(%)	n(%)	
	127 (100,0)	45 (35,4)	82 (64,6)	

Forma clinica da TB

Pulmonar	62 (48,8)	20 (44,5)	42 (51,2)	
Pulmonar e Extrapulmonar	48 (37,8)	19 (42,2)	29 (35,4)	
Extrapulmonar	14 (11,0)	4 (8,9)	10 (12,2)	
Sem informação	3 (2,4)	2 (4,4)	1 (1,2)	
valor de p				0,67

Raio X no diagnóstico de TB*

Suspeito	79 (62,2)	24 (53,3)	55 (67,1)	
Normal	10 (7,8)	3(6,7)	7 (8,5)	
Não realizado	4 (3,2)	1 (2,2)	3 (3,7)	
Sem informação	34 (26,8)	17 (37,8)	17 (20,7)	
valor de p				0,90

TC no diagnóstico de TB***

Suspeito	43 (33,8)	15 (33,3)	28 (34,2)	
Normal	1 (0,8)	0 (0)	1 (1,2)	
Não Realizado	79 (62,2)	30 (67)	49 (59,8)	
Sem informação	4 (3,2)	0 (0)	4 (4,8)	
Valor de p				0,69

* Variáveis com dados faltantes; ** Tomografia Computadorizada.

*** Valor de p calculado com o uso do teste quiquadrado de Pearson ou Exato de Fisher, considerando o nível de significância de 5%.

modo, as alterações da tomografia computadorizada de tórax mais frequentes em 43/44 pacientes submetidos ao exame, foram a presença de nódulos centrolobulares de distribuição segmentar, linfadenomegalia mediastinal ou hilar e lesões tipo “árvore em brotamento”.

- **Características laboratoriais**

- ✓ **Baciloscopia**

A baciloscopia foi realizada em 68 (53,5%) pacientes com fornecimento de até 3 amostras de escarro. O exame foi positivo em 13 pacientes (19,1%), três no grupo de diagnóstico simultâneo e dez no grupo de diagnóstico não simultâneo. Onze pacientes tiveram baciloscopia positiva na primeira amostra, um na segunda e um na terceira amostra de escarro. A técnica de escarro induzido foi utilizada em 29 (42,6%) dos 68 pacientes.

✓ **Cultura para *M. tuberculosis***

Vinte e seis pacientes (20,5%) realizaram cultura de escarro para *M. tuberculosis* com resultado positivo em oito casos (29,7%): quatro no grupo de pacientes com diagnóstico simultâneo de TB/HIV e quatro no grupo de pacientes com diagnóstico não simultâneo de TB/HIV. Quanto ao TSA, quatro amostras não mostraram resistência a qualquer droga do esquema RHZE. Duas amostras mostraram resistência. Uma à rifampicina (paciente do grupo diagnóstico não simultâneo) e a outra à isoniazida + etionamida (paciente do grupo diagnóstico simultâneo). Em dois casos essa informação não estava disponível no prontuário.

Para os 25 pacientes que tinham o histórico de TB previamente tratada incluindo 13 deles que já haviam abandonado o último tratamento, a cultura foi realizada em cinco (20%) casos de pacientes com história de tratamento prévio de TB. Em três casos a cultura foi positiva e em um deles o Teste de Sensibilidade Antibiótica (TSA) mostrou resistência à rifampicina. Nos outros dois, em um caso a cultura foi negativa, e em outro, o resultado não estava disponível no prontuário.

✓ **Prova Tuberculínica**

A prova tuberculínica (PT) foi realizada em 36 pacientes por ocasião do diagnóstico da TB (28,4%). Em 21 pacientes (58,3%) a PT foi realizada em até 30 dias do início do tratamento de TB. O resultado reator (> 5mm) foi verificado em 20 (55,5%) pacientes, três no grupo de diagnóstico simultâneo de TB/HIV e 17 no grupo de diagnóstico não simultâneo. Dos 20 pacientes reatores, 12 (60%) apresentavam a forma pulmonar associada à extrapulmonar e 13 (65%) tinham contagem de linfócito T CD4+ > 200 células/mm³ (**Tabela 4**).

Tabela 4. Resultados da baciloscopia, cultura e prova tuberculínica no diagnóstico da coinfeção TB/HIV

Variável	Total n (%)	Diagnóstico Simultâneo HIV	Diagnóstico Não Simultâneo HIV	Valor de p**
		n(%)	n(%)	
	127 (100,0)	45(35,4 %)	82(64,6%)	
Baciloscopia realizada*				
Sim	68(53,5)	24 (53,3)	44 (53,7)	
Não	13 (10,2)	3 (6,7)	10 (12,2)	
Sem informação	46 (36,3)	18 (40,0)	28 (34,1)	
Valor de p				0,392
Cultura BK realizada *				
Sim	26 (20,5)	15 (33,3)	11 (13,4)	
Não	13 (10,2)	4 (8,9)	9 (11,0)	
Sem informação	88 (69,3)	26 (57,8)	62 (75,6)	
Valor de p				0,113
PPD Realizado*				
Sim	36 (28,4)	10 (22,2)	26 (31,7)	
Não	13 (10,2)	4 (8,9)	9 (11,0)	
Sem informação	78 (61,4)	31 (68,9)	47 (57,3)	
Valor de p				0,838

* Variáveis com dados faltantes

** Valor de p calculado com o uso do teste quiquadrado de Pearson ou Exato de Fisher, considerando o nível de significância de 5%.

✓ **Contagem de linfócitos T CD4+ e CV de HIV no início do tratamento da TB**

No início do tratamento da TB, a mediana da contagem de linfócitos T CD4+ foi de 126 células/mm³ (IQR=118,5 células/mm³) e a média foi de 158,7 células/mm³ (DP=158,5 células/mm³) em pacientes com diagnóstico simultâneo de TB/HIV. No grupo com diagnóstico não simultâneo de TB/HIV, a mediana foi de 232 células/mm³ (IQR=329 células/mm³) e a média foi de 286,6 células/mm³ (DP=230,7 células/mm³). Houve maior proporção de pacientes com CD4 inicial ≤ 50 células/mm³ no grupo de diagnóstico simultâneo, comparado ao não simultâneo (17,8% *versus* 8,5%). A mediana da carga viral (CV) inicial no grupo de diagnóstico simultâneo foi de 4,8 log₁₀ (IQR=2,4 log₁₀) e no grupo de diagnóstico não simultâneo foi de 4,2 log₁₀ (IQR= 3,2 log₁₀).

5.2. Condições de acompanhamento e finalização do tratamento da TB

5.2.1 Contagem de linfócitos T CD4+ e CV de HIV no final do tratamento da TB.

Ao final do tratamento da TB, a mediana da contagem de linfócitos T CD4+ foi de 218 células/mm³ (IQR=193 células/mm³) e média de 274,9 células/mm³ (DP= 196,3 células/mm³) para o grupo de diagnóstico simultâneo TB/HIV. No grupo com diagnóstico não simultâneo de TB/HIV a mediana foi de 295,5 células/mm³ (IQR=297 células/mm³) e média de 318,2 células/mm³ (DP= 203,3 células/mm³). A mediana da quantificação de RNA viral do HIV ou carga viral (CV) final no grupo de diagnóstico simultâneo foi de 1,7 log₁₀ (IQR=0,69 log₁₀) e no grupo de diagnóstico não simultâneo foi de 1,8 log₁₀ (IQR= 2,9 log₁₀). Os valores de CD4 e CV iniciais, bem como, a evolução final desses marcadores, são mostrados na **Tabela 5**.

Tabela 5. Distribuição da evolução de CD4 e Carga Viral durante o acompanhamento dos casos de TB na população de estudo

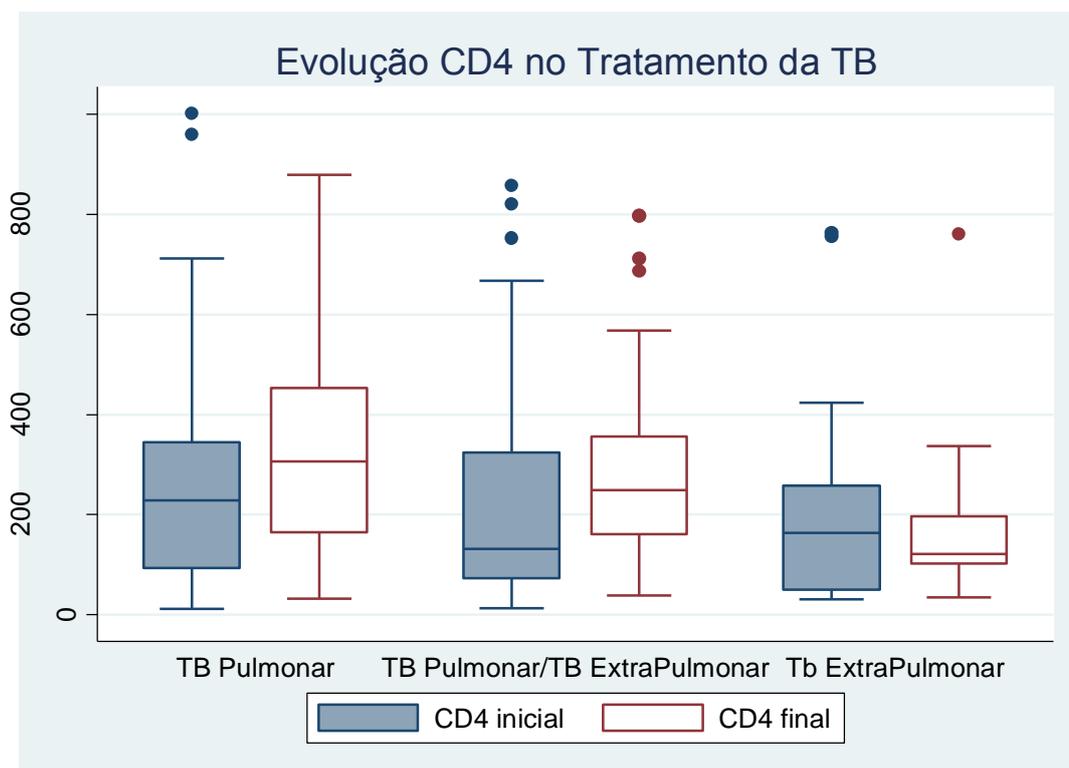
Variável	Total	Diagnóstico Simultâneo HIV	Diagnóstico Não Simultâneo HIV	Valor ** de p
	n (%)	n(%)	n(%)	
CD4 no diagnóstico de TB (células/mm³)				
≤ 50	15 (11,8)	8 (17,8)	7 (8,5)	0,001
>50 a <200	49(38,6)	23 (51,1)	26 (31,7)	
≥200	55 (43,3)	9 (20,0)	46 (56,1)	
Sem informação	8 (6,3)	5 (11,1)	3(3,7)	
Valor de p				
CD4 no término do tratamento de TB (células/mm³)				
≤50	3 (2,4)	0 (0,0)	3 (3,7)	0,127
>50 a <200	32 (25,2)	16 (35,6)	16 (19,5)	
≥200	58 (45,7)	19 (42,2)	39 (47,6)	
Sem informação	34 (26,7)	10 (22,2)	24 (29,2)	
Valor de p				
Carga Viral no diagnóstico de TB (log₁₀)				
< 3.0 log ₁₀	31(24,4)	8 (17,8)	23 (28,0)	0,081
≥3 < 5.0 log ₁₀	39 (30,7)	10 (22,2)	29 (35,4)	
> 5.0 log ₁₀	31 (24,4)	15 (33,3)	16 (19,5)	
Sem informação	26 (20,5)	12 (26,7)	14 (17,1)	
Valor de p				
Carga Viral no término tratamento de TB (log₁₀)				
< 3.0 log ₁₀	48 (37,8)	25 (55,6)	23 (23,0)	0,017
≥ 3 < 5.0 log ₁₀	11 (8,7)	2 (4,4)	9 (28,0)	
> 5.0 log ₁₀	9 (7,1)	1 (2,2)	8 (9,8)	
Sem informação	59 (46,4)	17 (37,8)	42 (51,2)	
Valor de p				

*Dados faltantes

** Valor de p calculado com o uso do teste quiquadrado de Pearson ou Exato de Fisher, considerando o nível de significância de 5%.

Em relação à forma de apresentação clínica da tuberculose, a maioria (54,4%) dos pacientes com a forma pulmonar apresentou níveis iniciais de linfócitos T CD4+ ≥ 200 células/mm³; nos pacientes com a forma pulmonar e extrapulmonar associada, o predomínio (51,1%) foi de níveis iniciais de linfócitos T CD4+ > 50 células/mm³ e < 200 células/mm³. No grupo com a forma extrapulmonar isolada, a distribuição foi semelhante para as 3 diferentes categorias de CD4+/mm³. Quando se compara a evolução da contagem de linfócitos T CD4+, no início e no final do tratamento para TB, de acordo com a forma clínica de TB apresentada, observa-se que a maioria dos pacientes que apresentava a forma pulmonar associada à extrapulmonar finalizou o tratamento com o valor de linfócitos T CD4+ ≥ 200 células/mm³. O ganho de linfócitos T CD4+ foi menor naqueles que apresentaram a forma extrapulmonar isolada (**Gráfico 1**).

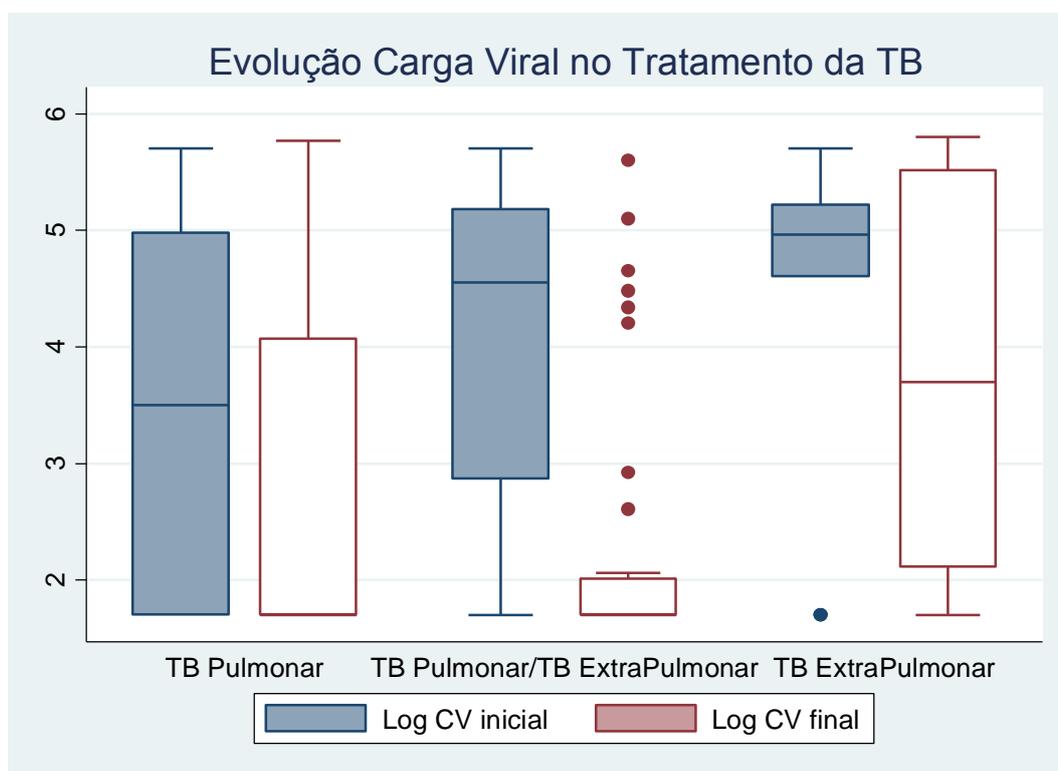
Gráfico 1 – Evolução da contagem de linfócitos T CD4+ durante tratamento da TB de acordo com a forma clínica apresentada.



A quantificação de RNA viral do HIV, carga viral inicial $> 5.0 \log_{10}$ foi observada em 42,8% dos pacientes com TB extrapulmonar isolada e em aproximadamente 18 % dos pacientes com TB pulmonar isolada.

A carga viral final $< 3.0 \log_{10}$ foi detectada em 64,7% dos pacientes com TB pulmonar, em 85,7% dos casos de TB pulmonar/extrapulmonar e em 40,0% dos casos de TB extrapulmonar. A variação da CV no início e final do tratamento da TB está esquematicamente representada no **Gráfico 2**.

Gráfico 2- Evolução dos valores de Carga Viral durante tratamento TB de acordo com a forma clínica apresentada



5.2.2 Características gerais do Tratamento da coinfeção TB/HIV e condições de finalização

O tratamento de TB foi iniciado de forma empírica em 85 (67%) do total de pacientes. Destes, 71,3% (61/85) tiveram melhora clínica, confirmando o diagnóstico

clínico e radiológico de TB. Em outros 15 pacientes (11,8%), o tratamento foi orientado pela presença de baciloscopia positiva de escarro ou de aspirado ganglionar.

A maior parte dos pacientes sem melhora clínica (6/11) manifestou a TB na forma pulmonar associada à extrapulmonar, com alterações radiológicas consideradas como suspeitas e contagem de linfócitos T CD4+ inicial > 200 células/mm³ (9/11). A TC de Tórax realizada no diagnóstico da TB em 5 desses pacientes que não apresentaram melhora clínica, tinha alterações consideradas suspeitas de TB, incluindo a de um paciente, cujo RX de Tórax no diagnóstico de TB havia sido avaliado como normal. A metade deles (6/11) completou o tratamento de TB, a despeito de não expressar melhora clínica.

Em relação às condições de finalização do seguimento, a maioria dos pacientes (76,4%) completou o tratamento da TB com uma mediana da duração do tratamento de 196 dias (IQR= 92 dias; variação de 174 a 853 dias) e média de 242,7 dias (DP=96,9 dias). Entretanto, houve 21 (16,5%) casos de abandono e 3 (2,4%) óbitos.

Variável	Total	Diagnóstico Simultâneo	Diagnóstico Não Simultâneo HIV	Valor de p**
	n (%)	n(%)	n(%)	
	127 (100,0)	45 (35,4 %)	82 (64,6 %)	
Tratamento Empírico*				
Sim	85 (67,0)	26 (57,8)	59 (72,0)	
Não	15 (11,8)	5 (11,1)	10 (12,2)	
Sem informação	27 (21,2)	14 (31,1)	13 (15,8)	
Valor de p				0,832
Situação de Encerramento do Caso*				
Tratamento Completo	97 (76,4)	38 (84,4)	59 (72,0)	
Abandono	21 (16,5)	7 (15,5)	14 (17,0)	
Óbito	3 (2,4)	0 (0,0)	3 (3,6)	
Outras situações	6 (4,7)	0 (0,0)	6 (7,4)	
Valor de p				0,160
IRIS associada a TB*				
Sim	8 (6,3)	5 (11,1)	3 (3,7)	

Não	27 (21,3)	12 (26,7)	15 (18,3)	
Sem informação	92 (72,4)	28 (62,2)	64 (78,0)	
Valor de p				0,098

*Dados faltantes

** Valor de p calculado com o uso do teste quiquadrado de Pearson ou Exato de Fisher, considerando o nível de significância de 5%.

Dentre os casos de abandono havia 5 casos que já tinham história prévia de abandono do último tratamento de TB, ou seja, eram recidivantes no abandono. Somente um deles tinha resultado de cultura positiva, mas sem relato do TSA. Oito pacientes (6,3%) apresentaram quadro sugestivo de TB/IRIS (**Tabela 6**).

A maioria dos pacientes (93,7%) usou o esquema RHZE coformulado. Desses, 91,6% (109/119) pacientes finalizaram o tratamento com o mesmo regime inicial. O restante, 6,3% (8/127), recebeu regimes iniciais variados (diversas combinações entre rifampicina, isoniazida, pirazinamida, estreptomicina, etambutol, etionamida, rifabutina, ofloxacina e levofloxacina) por diferentes motivos. Houve necessidade de troca de esquema RHZE em 8,4% (10/119) dos pacientes, mas o motivo pelo qual a troca ocorreu não estava claramente registrado nos prontuários. Nenhum paciente foi submetido ao Tratamento Diretamente Observado (TDO). A existência de contactantes foi relatada em 11 (8,6%) casos, dos quais, sete tinham diagnóstico de coinfeção TB/HIV simultânea e quatro, coinfeção TB/HIV não simultânea. A não existência de contactantes foi registrada em 11 pacientes (8,66%), dos quais seis tinham diagnóstico de coinfeção TB/HIV simultânea e cinco, diagnóstico de TB/HIV não simultânea. Em 105 (82,6%) casos não havia informação no prontuário sobre a existência de contactantes

Em relação a TARV, 60 pacientes já faziam uso de TARV antes de iniciar o tratamento de TB. Do restante, 56 pacientes iniciaram TARV antes do término do tratamento da TB. Em 7 casos não havia o registro de uso de TARV antes ou depois do início do tratamento de TB, tampouco, o motivo pelo qual a TARV não foi iniciada durante o período investigado. No final do acompanhamento do tratamento de TB, restaram 4 casos em que a informação sobre o uso ou não de TARV não estava reportada no prontuário. A utilização de TARV segundo grupo de diagnóstico Simultâneo ou não de HIV está abaixo apresentado. A mediana de tempo para início de TARV após início do tratamento de TB foi de 51 dias (IQR=15 dias) (**Tabela 7**).

Tabela 7. Uso de TARV em relação tratamento de TB por Diagnostico Simultâneo ou Não de HIV

Variável	Total n (%)	Diagnóstico		Valor * de p
		Simultâneo HIV n(%)	Não Simultâneo HIV n(%)	
	127 (100,0)	45 (31.01 %)	82 (62.02 %)	
Uso de TARV				
Iniciou antes tratamento TB	60 (47,2)	8 (17,8)	52 (63,5)	
Não iniciou TARV	7 (5,5)	0 (0,0)	7 (8,5)	
Iniciou ate 30 dias tratamento TB	12 (9,5)	5 (11,1)	7 (8,5)	
Iniciou após 30 dias tratamento TB	44 (34,6)	29 (64,5)	15 (18,3)	
Inicio não pode ser determinado	4 (3,2)	3 (6,6)	1 (1,2)	
Valor de p				< 0,001

*Valor de p calculado com o uso do teste quiquadrado de Pearson ou Exato de Fisher, considerando o nível de significância de 5%.

Onze, do total de 127 pacientes, apresentaram eritema cutâneo (alergia) relacionado aos tuberculostáticos (Nove pacientes eram do grupo que já usava TARV antes de iniciar o tratamento para TB e, dois iniciaram TARV após a introdução do tratamento para TB.

Da totalidade dos pacientes estudados, 44,9% (57/127) possuíam controle das transaminases no início e durante o tratamento de TB. Trinta e dois (56,14%) apresentaram toxicidade hepática, variando de grau leve a grave, durante o tratamento combinado TB/HIV. A maioria (19/32) desses pacientes não fazia uso de TARV antes de iniciar o tratamento de TB. Dos 32 pacientes, 6 (18,7%) tiveram seus esquemas suspensos temporariamente até normalização das enzimas hepáticas. Não havia registro no prontuário da relação de causalidade da hepatotoxicidade com TARV e/ou tuberculostáticos ou com outras causas, como por exemplo, etilismo, hepatites crônicas, drogas recreativas e etc em todos os 32 casos.

5.3 Características dos casos de TB/IRIS

Dos 127 pacientes estudados, oito (6,3%) foram diagnosticados como TB/IRIS pelo médico assistente. Cinco possuíam o diagnóstico simultâneo de TB/HIV e três,

diagnóstico não simultâneo. A mediana de idade foi de 34 anos (IQR:6,5 anos). Sete pacientes eram do sexo masculino.

Quanto à presença de história pregressa de TB, cinco casos foram relatados pelo médico assistente como casos novos, um caso foi registrado como retratamento após abandono, e em dois casos não havia informação relatada a esse respeito. Dois pacientes tinham resultado da cultura para TB positivo e um deles o resultado do TSA revelou resistência ao etambutol + isoniazida. O outro caso não tinha o resultado do TSA disponível no prontuário.

Em relação à forma de apresentação da TB, cinco pacientes apresentaram a forma pulmonar associada à extrapulmonar (forma disseminada) e três, a forma extrapulmonar isolada (comprometimento ganglionar periférico) (**Tabela 8**).

Tabela 8 - Características gerais da TB nos pacientes que desenvolveram TB/IRIS

Caso	Idade (anos)	Sexo	Diagnóstico simultâneo TB HIV	Caso Novo TB	Tratamento Empírico da TB	Diagnóstico Confirmado Identificação <i>M.tuberculosis</i>	Local acometido pela TB
1	35	M	Sim	Sem informação	Não	Sim (baciloscopia aspirado ganglionar)	TBEP (Linfoadenopatia cervical)
2	28	M	Não	Sim	Sim	Não	TBP + TBEP (Linfoadenopatia cervical)
3	38	M	Sim	Sim	Sim	Não	TBP (padrao Miliar) + TBEP (Disseminada)
4	28	M	Sim	Sim	Sim	Sim (baciloscopia aspirado ganglionar)	TBP + TBEP (Disseminada)
5	24	M	Sim	Sem informação	Sem informação	Não	TBP + TBEP (Disseminada)
6	31	M	Não	Sim	Sim	Sim (baciloscopia aspirado ganglionar)	TBP + TBEP (Linfoadenopatia periferica)
7	35	M	Sim	Sim	Não	Sim (baciloscopia aspirado ganglionar)	TBP + TBEP (Disseminada)
8	28	F	Não	Não	Sim	Sim (Detecção RNA <i>M.bacterium</i>)	TBP + TBEP (Disseminada)

Dos oito pacientes com diagnóstico TB/IRIS, cinco foram submetidos a tratamento empírico para TB e em três deles o diagnóstico foi confirmado posteriormente pela baciloscopia do escarro ou do aspirado ganglionar. Dos pacientes que foram tratados empiricamente, quatro tiveram melhora clínica ao final do tratamento da TB e um deles abandonou o tratamento (**Tabela 8 e 10**).

Em relação ao perfil da função imune e da carga viral nos casos diagnosticados como TB/IRIS, a mediana da contagem de células linfócitos T CD4+ inicial foi de 100

células/mm³ (IQR=198,5 células linfócitos T CD4+) e a mediana da carga viral inicial foi de 5,1 log¹⁰ (IQR=5,15). Já mediana da contagem de CD4 no momento da TB/ IRIS foi de 224,5 células/mm³ (IQR= 206) e a mediana da carga viral foi de 1,9 log₁₀ (IQR=0,32) **(Tabela 9)**.

Tabela 9. Contagem de linfócitos T CD4+ e da Carga Viral nos casos de TB/IRIS

Caso	CD4 inicial (células/mm ³)	CD4 na TB/IRIS (células/mm ³)	Carga Viral inicial Log ₁₀	Carga Viral TB/IRIS Log ₁₀
1	33	141	5,2	2,4
2	64	355	4,7	1,9
3	269	330	4,7	1,7
4	132	140	5,1	1,7
5	48	101	5,2	1,9
6	68	59	1,7	5,1
7	375	308	5,7	1,8
8	255	853	5,4	1,7

A mediana da contagem dos linfócitos T CD4+ inicial e a mediana de CV inicial em log₁₀ no grupo que não desenvolveu TB/IRIS, foi respectivamente, 181 linfócitos T CD4+ (IQR=259 linfócitos T CD4+) e 2 log₁₀ (IQR= 2 log₁₀).

A mediana de tempo para início de TARV após início do tratamento de TB foi de 49 dias (IQR=7dias) para o grupo que desenvolveu TB/IRIS e de 54,5 dias (IQR=59,5 dias) para o grupo que não desenvolveu TB/IRIS. A mediana de tempo

para o indivíduo desenvolver TB/IRIS após início de TARV foi de 55,5 dias (IQR=58,7 dias). Dois pacientes não tiveram os seus intervalos considerados no cálculo da mediana, porque um deles desenvolveu TB/IRIS 11 dias antes de iniciar TARV e um outro já usava TARV quando iniciou o tratamento de TB.

A manifestação clínica mais frequentemente reportada pelo médico assistente como TB/IRIS foi a piora de uma linfadenopatia prévia ou o aparecimento de nova linfadenopatia.

Todos os episódios de IRIS foram de leve a moderada intensidade. Dois pacientes fizeram uso de esteróides a partir da suspeita diagnóstica da TB/IRIS. Em dois pacientes houve perda de seguimento. Durante todo o período de seguimento de estudo não houve relato de necessidade hospitalização para tratamento da TB/IRIS ou óbito. Em 75% (6/8) dos casos o tratamento de TB foi levado a termo com melhora clínica (**Tabela 10**).

Tabela 10. Caracterização dos intervalos (tempo entre início de tratamento de TB e início de TARV; início de TARV e diagnóstico de TB/IRIS) e de manifestações relacionadas ao desenvolvimento de TB/IRIS

Caso	Intervalo início tratamento TB e início TARV (dias)	Melhora Clínica antes TARV	Intervalo entre Início TARV e TB/IRIS (dias)	Tratamento TB/IRIS	Manifestações Clínicas da TB/IRIS	Encerramento do caso
1	34	Sem Informação	28	Não	Piora Linfadenopatia cervical	Melhora Total
2	39	Melhora Clínica	83	Não	Febre, emagrecimento e aparecimento linfadenomegalia cervical	Melhora Total
3	49	Melhora Clínica	111	Esteróides	Piora de linfadenomegalia axilar	Melhora Total
4	54	Melhora Clínica	N/A	Não	Escrofuloderma em região inguinal	Melhora Total
5	49	Melhora Clínica	24	Esteroides	Piora da adenomegalia cervical e dor abdominal	Melhora Total
6	N/A	Sem Informação	N/A	Sem informação	Piora Linfadenopatia cervical	Transferido/Perda Seguimento
7	50	Melhora Clínica	1	Não	Febre, massa com flutuação região pré-esternal e recorrência de derrame pleural	Melhora Total
8	46	Não houve Melhora Clínica	84	Não	Aparecimento linfadenomegalia axilar e aumento hepatoesplenomegalia	Perda de Seguimento

6- DISCUSSÃO

Um dos achados mais relevantes do nosso estudo foi a constatação de que os pacientes cujo diagnóstico do HIV foi feito em função do adoecimento por TB (diagnóstico simultâneo TB/HIV), foram diagnosticados muito tardiamente pois apresentavam um grau significativo de imunossupressão. Esses pacientes perderam a oportunidade de iniciar TARV, fazer profilaxia para TB e reduzir o risco de desenvolver TB. Esses achados sugerem a necessidade de diagnóstico mais precoce da infecção pelo HIV no município de Nova Iguaçu. Esses pacientes mostravam tendência para uma mediana da contagem de linfócitos T CD4+ menor do que aqueles que adoeceram por TB, mas que já tinham o diagnóstico prévio de HIV (diagnóstico não simultâneo de TB/HIV) e estavam em acompanhamento no nosso serviço (mediana de 126 células/mm³ versus mediana de 232 células/mm³). Os números publicados no último Boletim Epidemiológico HIV/aids do Estado do Rio de Janeiro expõem o percentual significativamente elevado de pacientes com CD4 inicial < 200 células/mm³ nos indivíduos com diagnóstico recente da infecção pelo HIV em todas as regiões do Estado (SES-RJ 2014). Schechter & Pacheco analisando os valores da contagem de linfócito T CD4+ em pacientes que se submeteram à testagem anti-HIV pela primeira vez na cidade do Rio de Janeiro, Brasil, encontraram uma considerável proporção de adultos homens e mulheres que tiveram o diagnóstico da condição de portador da infecção pelo HIV em estado avançado de imunossupressão.

Tanto os indivíduos com diagnóstico simultâneo de TB/HIV quanto aqueles com diagnóstico não simultâneo de TB/HIV apresentavam medianas de carga viral iniciais elevadas que mostravam evidente replicação viral (4,8 log₁₀ [IQR=1.7 log₁₀] *versus* 4,2 log₁₀ [IQR=3.2 log₁₀]). Dos 82 pacientes que tinham diagnóstico não simultâneo de HIV, somente 48 (58,5%) faziam uso de TARV antes de iniciar o tratamento para TB. É uma taxa muito pequena considerando que a infecção pelo HIV tem tratamento eficaz e totalmente disponível, sem qualquer custo, para todos os pacientes com infecção pelo HIV (MS Brasil 2013 Boletim epidemiológico HIV/aids 2013). Isso pode explicar parcialmente porque a mediana de carga viral inicial desse grupo era tão elevado quanto o do grupo que tinha diagnóstico recente da infecção pelo HIV (diagnóstico simultâneo TB/HIV). Não foi possível esclarecer totalmente o motivo pelo qual os pacientes não

estavam em uso de TARV. Alguns não tinham contagem de linfócito T CD4+ < 350 células/mm³, o que até o ano de 2013, era o que o consenso brasileiro recomendava como limite para que o paciente assintomático se mantivesse sem TARV. Outros tinham problemas de adesão e embora tivessem indicação da TARV, estavam sem terapia.

Esses pacientes em acompanhamento para controle do HIV e que desenvolveram TB também perderam a oportunidade de iniciar TARV, tratar a TBIL e reduzir o risco de desenvolver TB.

A média de idade na coorte foi de 39,6 anos, coincidindo com faixa etária de incidência da infecção HIV/aids no período estudado, mas numa faixa superior àquela encontrada em estudos semelhantes em períodos imediatamente anteriores aos do nosso estudo. Média de idade foi de 33.5 anos (20-53) no estudo de Albuquerque em 2013 e de 35,9 SD+-8.09 na coorte de Pedro et al em 2011.

Entre os participantes, houve predominância de homens, achado similar a outros estudos de coinfeção TB/HIV conduzidos no Brasil (Albuquerque 2013, Pedro et al 2011, Garcia et al. 2007) e aos casos de TB notificados no Estado do Rio de Janeiro pelo Sinan-SES-RJ no período de 2006-2012.

A apresentação clínica no grupo estudado foi, na maioria das vezes, atípica com sintomas de uma doença subaguda com manifestações sistêmicas e pulmonares e dependendo do grau da imunossupressão identificada pela contagem dos linfócitos T CD4+, os sintomas tenderam a ser mais graves naqueles pacientes com menor valor de linfócitos T CD4+. Aproximadamente 40% do total necessitou de hospitalização no início do tratamento de TB, sinalizando condição clínica grave em função da imunossupressão avançada nesses pacientes coinfectados.

Verificou-se que a febre e a tosse foram frequentemente reportadas pelos médicos, na população do estudo, e quando associados à dispneia, foram tratados como pneumonia pelo *P.jirovecii* associada a TB. Em 2011, Lanjewar encontrou em 236 necrópsias feitas em pacientes com aids, 11 (5%) casos de pneumonia por *P.jirovecii* e, dentre esses, em 10 casos, a pneumonia estava associada à TB, criptococose e infecção por citomegalovírus (CMV).

No tocante às doenças concorrentes e oportunistas, na presente coorte de coinfectados TB/HIV foi detectado casos de pneumocistose, neurotoxoplasmose e candidíase esofagiana. Ainda que o número de casos sem informação tenha sido alto (59,8%), em termos de distribuição os achados são consistentes com os resultados de estudos publicados como o de Guerreiro et al., em 2014, que observou que 37,5% das internações devido a infecções por fungo em pacientes HIV positivo eram por PCP.

Considerando a frequência das diferentes formas da apresentação da TB na população do nosso estudo, observou-se que quase 50% dos pacientes apresentaram a forma pulmonar com uma alta proporção de baciloscopias de escarro negativas.

A positividade da baciloscopia no estudo foi de 19,1% em 68 pacientes, sendo que na maioria dos casos (84,6%) o resultado foi positivo na primeira amostra. Um único paciente teve a baciloscopia positiva somente na terceira amostra. Embora o número de dados faltantes seja expressivo, esses resultados são consistentes com os resultados de outros estudos (Coelho et al. 2004 e Zamarioli et al. 2009). Em pacientes coinfectados a sensibilidade e a especificidade da baciloscopia, estão reduzidas em função da baixa carga de *Mycobacterium* no escarro (Johnson et al. 1998). E à medida que a imunossupressão progride, mais chance se tem de baciloscopias negativas no paciente coinfectado TB/HIV (Shafer & Edlin 1996). A baciloscopia tem maior rendimento no caso de lesões cavitárias, cuja frequência no estudo foi pequena.

Na presença de infecções pulmonares concorrentes o desempenho da baciloscopia na presente casuística foi pior ainda. Ou seja, dentre aqueles que, por exemplo, tiveram dispneia associada e tratada como pneumonia pelo *P. jirovecii* e TB (18 pacientes), a baciloscopia do escarro foi feita em nove e em apenas um o resultado foi positivo, refletindo o baixo rendimento da baciloscopia nesses pacientes. Esses dados reforçam a necessidade de se dispor de tecnologias mais sensíveis para detecção do *M. tuberculosis* e que permitam o diagnóstico rápido da TB (Liberato et al. 2004) e, de preferência, no local de atendimento do paciente. O teste rápido molecular (TRM-TB) tem sensibilidade de aproximadamente 90% (enquanto a da baciloscopia é de 65%), a especificidade é de 99% e o resultado é liberado em apenas duas horas, favorecendo o

início oportuno do RHZE. De grande relevância para a evolução do paciente é o fato de que o TRM- TB também detecta a resistência à rifampicina, um dos principais fármacos usados no tratamento da tuberculose, o que possibilita identificar os casos de resistência ao esquema básico, diminuindo o tempo em que o paciente fica em esquema inadequado enquanto se espera o resultado da cultura convencional. Essa tecnologia está sendo implantada pelo MS como de eleição para o diagnóstico de TB em coinfestado (MS Brasil Boletim Epidemiológico TB 2014).

Outro teste diagnóstico usado na presente casuística foi a cultura de escarro, que contribuiu para a confirmação da infecção por *M. tuberculosis* em oito dos 29 pacientes que fizeram o procedimento. Apesar das recomendações do MS, de que é essencial, nos casos de retratamento, a realização de cultura para TB com TSA aos medicamentos de primeira linha (RHZE), as taxas de solicitação e realização dos procedimentos foram muito baixas entre os pacientes com história de tratamento prévio de TB. A ausência de tecnologia adequada à realização dos procedimentos, no local de atendimento dos pacientes coinfestados pode justificar a falta de adesão às recomendações do MS. Isso também pode justificar a não realização sistemática da cultura para TB em todo coinfestado, conforme recomendação do MS.

Neste estudo, somente 11,8% dos pacientes iniciaram o tratamento para TB baseado na baciloscopia positiva de escarro ou de aspirado ganglionar. Em 85 pacientes (67%) do total estudado o tratamento para TB foi iniciado empiricamente. O tratamento foi orientado pelo quadro clínico do paciente e pelos achados de Rx ou TC de tórax. A alta taxa de tratamento empírico está relacionada ao baixo rendimento da baciloscopia nos pacientes coinfestados TB/HIV (Zamarioli et al 2009).

A forma ganglionar foi a mais frequente forma de TBEP como já foi visto em série de estudos nacionais e internacionais (Barthwal et al. 2005, Cheade et al.2009) Embora a forma extrapulmonar esteja mais frequentemente relacionada à condição imunológica bastante comprometida, no nosso estudo, esta forma esteve representada igualmente em todos os níveis de contagem de células linfócito T CD4+, o que está em discordância com a literatura. (Kerr-Pontes et al. 1997, Klautau & Kuschnaroff 2005, Casseb J et al

2012, Neto et al. 2012). Uma possibilidade para justificar essa discordância pode ser a falta de categorização de faixa de CD4 nos outros estudos. Outra seria devido ao caráter retrospectivo do estudo. A menor recuperação imunológica observada nos pacientes com a forma extrapulmonar isolada não pode ser esclarecida nesse estudo em função da quantidade de dados faltantes.

Com referência aos testes usados para diagnóstico de TB, no atual estudo, 89/127 pacientes foram submetidos a exame radiográfico do tórax para diagnóstico da TB. Em 79/89 (88,8%) casos havia alterações suspeitas de TB associadas ou não a outras doenças oportunistas. No entanto, em 10/89 (11,2%) casos, as radiografias foram normais, com sete deles, sintomáticos respiratórios (tosse). Nenhum dos 10 pacientes com o Rx de tórax normal possuía $CD4 \leq 50$ cels/mm³ (imunodepressão avançada) e nove possuíam $CD4 > 100$ cels/mm³. Clinicamente, sete desses pacientes possuíam, no prontuário, relato de tosse. Somente quatro dos 10 pacientes realizaram baciloscopia de escarro que foram negativas. A cultura de escarro foi realizada em dois pacientes, com isolamento do *M. tuberculosis* em um caso. Sete desses pacientes realizaram TC tórax que identificou lesões compatíveis com TB em atividade (“árvore em brotamento”, linfadenomegalia mediastinal e/ou hilar, nódulos parenquimatosos e opacidade em vidro fosco). Os dez pacientes, incluindo aqueles em que o diagnóstico da TB foi apoiado pelos achados da TC responderam plenamente ao uso dos tuberculostáticos. Portanto, em nossa coorte, a realização de TC de tórax de alta resolução se mostrou um instrumento altamente útil no estabelecimento do diagnóstico clínico e radiológico da TB em pacientes HIV+, especialmente nos sintomáticos respiratórios, com suspeita de TB com radiografia de tórax normal. Nesses casos, o início do tratamento da TB pode ser feito de forma mais prudente enquanto se aguarda o resultado do exame bacteriológico.

As alterações mais frequentes encontradas em 43/44 pacientes que se submeteram a TC de tórax foram nódulos centrolobulares de distribuição segmentar, linfadenomegalia mediastinal e/ou hilar e lesões do tipo “árvore em brotamento”. Cavitação foi observada em dois pacientes, ambos com contagem de linfócitos T $CD4 > 200$ células/mm³, o que é esperado entre aqueles com CD4 mais alto. Padrão de “árvore

em brotamento” e vidro fosco foram observados com maior frequência em pacientes com CD4 > 200 células/mm³.

Nossos dados se assemelham àqueles obtidos por Feng et al., em 2013, que verificaram que os achados de nódulos miliares, sinal de “árvore em brotamento” e consolidação lobular foram significativamente mais comuns em pacientes com TBP do que aqueles sem TBP entre os pacientes coinfetados pelo HIV.

Trinta e três pacientes que eram virgens de TARV antes do início do tratamento de TB no grupo de diagnóstico simultâneo, bem como, 22 pacientes com diagnóstico não simultâneo de HIV antes do início do tratamento de TB, iniciaram TARV em algum momento após o início dos tuberculostáticos. A mediana de tempo para início de TARV após início do tratamento de TB nos pacientes que eram virgens de tratamento foi de 55 dias (IQR=59dias). O intervalo entre o início de tratamento para TB e o início da TARV está adequado, considerando que o período recomendado pelo OMS e pelo MS é de oito semanas (aproximadamente 56 dias) para qualquer nível de contagem de linfócitos T CD4+ e de 15 dias quando a contagem de linfócitos T CD4+ é <50 células/mm³. A recuperação imunológica e a resposta virológica ao tratamento da TB e à TARV foram adequadas e semelhantes nos dois grupos (Connick et al. 2000).

Neste trabalho, somente 15/127 pacientes iniciaram o tratamento para TB baseado na baciloscopia positiva de escarro ou de aspirado ganglionar. Apenas 8/85 pacientes (9,4%) tratados empiricamente tiveram confirmação etiológica do diagnóstico de TB através da cultura de escarro ou de aspirado ganglionar que foi realizada em somente 29/127 pacientes. Não foi observada associação entre confirmação etiológica do diagnóstico da TB e desfecho desfavorável. Outros estudos (Boffo et al 2004, Zamarioli et al 2009) também evidenciaram rendimento muito baixo dos métodos tradicionais de diagnóstico em pacientes coinfetados. A melhora clínica que ocorreu em 71,7% dos pacientes sugere que o tratamento presuntivo para TB, mesmo em locais com poucos recursos diagnósticos, pode ter um bom desempenho em função da capacitação dos profissionais que atendem num serviço de referência para a coinfeção TB/HIV. Esse

aspecto foi bem descrito em estudo retrospectivo conduzido por Maruza et al. em 2008 no Recife, Brasil.

A maior parte dos pacientes que não apresentou melhora clínica com o tratamento empírico, era do grupo com diagnóstico não simultâneo da infecção HIV e tinha CD4 >200 células/mm³ e quase a metade tinha CV < 3 log₁₀ ao iniciar o tratamento da TB. A maior parte desses pacientes (8/11) tinha o diagnóstico de HIV estabelecido há mais de 3 anos e usava TARV, com uma mediana de 5 anos. Nenhum deles apresentou cultura positiva para TB. Uma possível justificativa para a baixa adesão às recomendações médicas pode ser devido ao fato de que os pacientes com a imunidade menos comprometida, muito frequentemente, por não se sentirem enfermos, podem apresentar baixa adesão a TARV. Cerca de um quarto do total dos pacientes abandonou o tratamento por alguma intolerância aos medicamentos, perfil já reportado em outros estudos (Chirinos & Meirelles 2011, Lima 2001).

Em relação ao abandono, foi observada a taxa de 16,5% o que está acima da média nacional de 10,5%, a qual considera todos os casos de TB (em HIV positivos e HIV negativos). Maruza M et al em 2001 encontraram uma taxa de abandono de 21,7% em pacientes coinfectedos TB/HIV. Em revisão de literatura brasileira sobre taxas de casos de abandono do tratamento de TB, Lima et al, em 2001, encontraram taxas que variavam entre 4,5% a 20,3%. O MS está empenhado em reduzir as altas taxas por abandono do tratamento da TB para um percentual de até 10%. Atualmente, o Estado do Rio de Janeiro tem taxa de abandono do tratamento da TB de 12,3% (PCT/TB/SES/RJ /2014 Boletim Epidemiológico 2014). A avaliação mais detalhada dos casos de recidiva de TB na presente casuística (13 pacientes) mostrou que 38,5% tinham história de ter abandonado também o tratamento anterior de TB, ou seja, eram abandonadores habituais.

A maioria (76,4%) dos pacientes submetidos ao tratamento empírico (85/127) completou o tratamento para TB com a mediana de duração de tratamento da TB de 196 dias (IQR=92 dias).

Onze dos 127 pacientes não apresentaram melhora clínica com o tratamento de TB, mesmo aqueles que fizeram o tratamento mais estendido prescrito pelo médico.

Esses pacientes embora não tivessem diagnóstico etiológico confirmado pelo isolamento do *M.tuberculosis*, apresentavam alterações radiográficas e clínicas sugestivas de TB. A maioria deles, apresentava problemas de adesão ao tratamento de TB e a TARV e até a última visita acompanhada pelo estudo, eles permaneciam sintomáticos, em função de tabagismo associado ou etilismo complicado pela falha na adesão. Pelo caráter retrospectivo do estudo, com suas limitações, não foi possível capturar dados fundamentais para a análise dos casos.

A despeito das recomendações do MS, de que é essencial a realização de cultura para TB com TSA aos medicamentos de primeira linha (RHZE) para todo paciente coinfestado TB/HIV, a taxa de solicitação e realização dos procedimentos foram muito baixas. Entre os pacientes com história de tratamento prévio de TB, como a recomendação é mais contundente, a taxa de solicitação e realização do exame foi um pouco melhor. Isso pode ser interpretado pela falta de infraestrutura adequada à realização desses procedimentos no local de atendimento dos pacientes.

Três pacientes evoluíram para óbito, um deles com diagnóstico histológico (biopsia de lesão de pele) de Leishmaniose com diagnóstico diferencial de Histoplasmoze; outro com quadro clínico de derrame pericárdico, inicialmente, atribuído ao *M.tuberculosis* e o terceiro, que tinha como doença de base alterações clínicas e radiológicas (TC de Tórax) sugestivas de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Infelizmente, a escassez de dados reportados pelos médicos nos prontuários, em relação às condições em que os óbitos ocorreram na unidade de internação do HGNI, não permitiu a extração de qualquer informação que pudesse clarificar esses desfechos.

A prevalência de 6,3% de TB/IRIS encontrada nesse estudo encontra similaridade relatada com estudos conduzidos em países em desenvolvimento (Narita et al. 2004 e Manosuthi et al. 2009) e também daqueles encontrados em estudos em Moçambique (9,3%) (Bonnet et al. 2013). Entretanto, taxas mais elevadas são citadas em vários estudos na Índia (Kumarasamy et al 2004) Tailândia (Manosuthi et al 2007) e Brasil (Serra

et al 2007).

A

maioria dos diagnósticos de TB/IRIS estabelecidos foi baseada na piora clínica do paciente, após introdução da TARV e todos eles apresentaram resolução do quadro a despeito de se manter os tuberculostáticos e a TARV. Embora se disponha de consenso para orientar o diagnóstico da TB/IRIS desde 2008 (Meintjes et al. 2009), no nosso serviço em nenhum dos casos o consenso foi citado como suporte para o diagnóstico da condição. Basicamente, o diagnóstico foi considerado quando o paciente, em vigência de tratamento combinado tuberculostáticos e TARV, apresentou algum sinal ou sintoma de piora do quadro clínico após resposta total ou parcial do tratamento da TB. Embora a apresentação clínica dos pacientes é consistente com o que está estabelecido como definição de IRIS (Meintjes et al 2009), um dos casos identificados como TB/IRIS, pelo seu médico assistente, apresentou carga viral elevada ($>5 \log_{10}$) no diagnóstico da condição. O diagnóstico de falha terapêutica parece mais adequado, uma vez que, havia registro no prontuário de falha de adesão ao tratamento ARV e ao da TB e o paciente apresentava carga viral elevada, marcador de falha terapêutica por falha de adesão ou falha virológica (MS SVS 2013).

A maioria dos pacientes eram do grupo de diagnóstico TB/HIV simultâneo e eram virgens de TARV. Breton G et al. em 2004 em estudo retrospectivo envolvendo somente pacientes virgens de TARV, encontrou alta frequência de TB/IRIS nos pacientes que eram submetidos a tratamento sequencial TB e HIV. Esse dado foi condizente com outros estudos que mostraram essa mesma ocorrência (Narita et al 1998, Navas et al 2002). Entretanto, no presente estudo, a frequência da TB/IRIS não foi elevada.

Em nossa casuística, não houve relato de investigação de outras doenças que pudessem ser responsáveis pela piora paradoxal dos pacientes. Entretanto, nenhum dos pacientes apresentou quadro clínico sugestivo de outra doença oportunista. A maioria deles manifestou a TB/IRIS através da exacerbação de uma linfadenopatia prévia ou o aparecimento de nova linfadenopatia, condição frequentemente associada a TB/IRIS. Estudos como o de Serra FC et al em 2007, no Rio de Janeiro, numa casuística de 84 casos de coinfeção TB/HIV, reafirmam essa associação. Os pesquisadores encontraram em todos os casos de TB/IRIS (12%) a linfadenomegalia periférica como única manifestação clínica da TB/IRIS. No nosso estudo não houve o relato de nenhum caso de aparecimento ou piora de lesões pulmonares, tais como, infiltrados e derrame pleural ou acometimento do SNC que pudessem denotar a presença de outra doença oportunista.

Em relação ao perfil da função imune e da carga viral nos casos diagnosticados como TB/IRIS, a mediana da contagem de linfócitos T CD4+ inicial foi de 100 células/mm³ (IQR=198,5 células/mm³) e a mediana da carga viral inicial foi de 5,1 log₁₀ (IQR=5,1 log₁₀). Pacientes que tendem a ter a contagem de linfócito T CD4+ mais baixa e carga viral de HIV mais elevada no início do tratamento de TB tem maior chance de desenvolver TB/IRIS (Narita M et al 1998 e Naidoo K et al 2012) o que está condizente com os nossos resultados.

Já, a mediana da contagem de linfócitos T CD4+ no momento da TB/IRIS foi de 224,5 células/mm³ (IQR= 206 células/mm³) e a mediana da carga viral foi de 1,9 log₁₀ (IQR=0,32 log₁₀), mostrando queda marcante na carga viral. A queda da carga viral

inicial em mais de 1.0 log₁₀ na ocorrência de TB/IRIS é considerado um indicador importante para o diagnóstico de TB/IRIS (Sharma e Soneja 2011).

A mediana de tempo para início de TARV após início do tratamento de TB foi de 49 dias (IQR=7dias) no grupo que fez TB/IRIS e de 54,5 dias (IQR=59,5 dias) no grupo que não desenvolveu TB/IRIS. Vários estudos tem mostrado que iniciar TARV precocemente no curso do tratamento de TB aumenta a incidência de TB/IRIS, especialmente se a contagem do linfócito T CD4+ estiver ≤ 50 células/mm³ (Muller M et al 2010, Blanc FX et al 2011). Em contrapartida, há uma diminuição importante da morbidade e da mortalidade relacionada à coinfeção TB/HIV porque a redução desse intervalo, diminui o tempo que o paciente permanece numa imunodepressão profunda (Lawn SD et al 2009). As medianas de intervalo dos tempos de início de TARV, após início do tratamento para TB de 49 dias e 54,5 dias não mostraram diferenças significativas e estão dentro do que é recomendado pela OMS e MS que é de iniciar TARV até 8 semanas do início do tratamento de TB e até duas semanas em caso de contagem de linfócito CD4+ ≤ 50 células/mm³.

Dos oito pacientes com diagnóstico TB/IRIS, quatro deles tiveram o diagnóstico de TB confirmado pela baciloscopia do escarro ou do aspirado ganglionar. Em um caso houve isolamento do *M. tuberculosis* pela cultura e o teste de sensibilidade antibiótica (TSA) mostrou resistência ao etambutol e à isoniazida que o médico teve ciência em quatro meses após o início de RHZE. O paciente usou ofloxacina e estreptomicina em substituição às drogas que mostraram resistência e o tempo de tratamento foi estendido, recebendo alta com melhora clínica total. Sabe-se que a TB/IRIS pode ocorrer em pacientes com TB-MDR e essa possibilidade deve sempre ser excluída em qualquer caso de TB/IRIS (Meintjes G et al 2009). Nesse caso, a presença de resistência à INH e ao E, pode justificar os sintomas apresentados que foram considerados pelo médico assistente como TB/IRIS.

Em nosso estudo, 62,5% dos pacientes que desenvolveram TB/IRIS apresentavam TB disseminada. A disseminação da TB está entre os determinantes prováveis de TB/IRIS. Os autores Narita M et al em 1998 observaram que pacientes com TB/IRIS tem contagem de linfócitos T CD4+ diminuída e carga viral elevada na

apresentação da TB e que esses elementos se associam à TB disseminada (Jones BE et al 1993). Michailidis et al em 2005 também encontrou associação entre tuberculose disseminada e ocorrência de TB/IRIS. Esses dados estão em acordo com os resultados encontrados no presente estudo.

Todos os episódios de TB/IRIS do estudo foram de intensidade leve a moderada e não houve necessidade de hospitalização para tratamento do evento. Em 75% (6/8) dos casos o tratamento de TB foi levado a termo com melhora clínica. Dos oito pacientes com diagnóstico IRIS/TB, cinco foram submetidos a tratamento empírico para TB e o diagnóstico de TB foi confirmado posteriormente pela baciloscopia do escarro ou do aspirado ganglionar e pela cultura para TB. Todos, menos um que abandonou o tratamento, evoluíram com melhora clínica total. Não houve óbito entre os casos de TB/IRIS.

A coinfeção TB/HIV apresenta peculiaridades inerentes aos locais onde prevalece, relacionadas à população acometida e sua condição socio-econômica, principalmente quanto aos aspectos ligados às manifestações clínicas e às abordagens propedêutica e terapêutica. O tratamento da coinfeção encontra desafios que incluem o início precoce da TARV no curso do tratamento da TB em função da possibilidade de interações e toxicidade das drogas, quantidade de pílulas e surgimento da síndrome inflamatória de reconstituição imune (IRIS), que acomete uma proporção considerável de pacientes coinfectados (Havlir & Barnes 1999, Lawn et al. 2005, Serra et al. 2007), e apresenta condição clínica de difícil diagnóstico em locais de recursos limitados, onde há precariedade de exames mais sofisticados.

Esse estudo é uma análise exploratória e como tal, os seus resultados devem ser vistos com muita cautela. Como se trata de estudo retrospectivo, a avaliação das bases em que o diagnóstico da TB foi feito nos casos de baciloscopia negativa ficou prejudicada e restrita ao relato do médico, que muitas vezes, na prática clínica não reporta toda a informação colhida e necessária para uma análise posterior do caso.

Apesar de suas limitações, é o único estudo que descreve características clínicas de p acientes infectados por TB/HIV acompanhados no nosso SAE, e que não estavam incluídos em nenhuma pesquisa clínica. As diversas informações foram registradas sem nenhum instrumento para coleta sistematizada de dados e o atendimento foi feito por profissionais diversificados com diferentes níveis de treinamento e que acompanham os pacientes de acordo com sua prática clínica, refletindo cenário real dos sérvios públicos de saúde do Brasil.

A ausência de informação gerou um percentual de dados perdidos, característica dos estudos retrospectivos, que impediu uma análise robusta dos resultados. A avaliação ficou restrita à uma análise descritiva, salientando o percentual de dados perdidos.

Como fator positivo destacamos que os pacientes incluídos no estudo tem características típicas dos indivíduos atendidos nos serviços públicos da região da Baixada Fluminense que tem uma população estimada de 3,5 milhões de pessoas (IBGE Censo 2010)

Nesse contexto, esse estudo, nas limitações conhecidas de um estudo retrospectivo, serve de base para um melhor entendimento da epidemia HIV/aids e da coinfeção TB/HIV não só no município de Nova Iguaçu-RJ, como também na Baixada Fluminense e pode colaborar para o planejamento de estratégias que precisam ser implementadas visando redução da morbidade e mortalidade da coinfeção TB/HIV na região.

7-CONCLUSÕES

Esse estudo descritivo permitiu mostrar que no SAE de Nova Iguaçu a coinfeção TB/HIV acometeu predominantemente homens, que a forma clínica mais frequente foi a pulmonar e que a maioria dos pacientes coinfectados tinha o diagnóstico de HIV há mais de 90 dias. Alguns deles sabiam do diagnóstico de HIV há mais de 5 anos, estavam em acompanhamento no SAE e mesmo assim adoeceram de TB.

Na sua maioria os pacientes não apresentavam imunodepressão avançada, no entanto, os pacientes com diagnóstico de HIV feito em função do diagnóstico de TB (diagnóstico simultâneo TB/HIV) apresentavam imunodepressão mais acentuada em relação aos que já tinham o diagnóstico de HIV (diagnóstico não simultâneo TB/HIV) (mediana linfócito T CD4+ 126 células/mm³ *versus* 232 células/mm³).

A mediana de carga viral inicial do HIV (no momento do diagnóstico de TB) de todos os pacientes, incluindo aqueles em uso de TARV, que foram a maioria, foi > 4,0 log₁₀. Essa observação aponta para um cenário que necessita de atenção especial no sentido de se identificar os possíveis motivos desses achados, uma vez que, hoje existem drogas antirretrovirais extremamente potentes para garantir supressão total da replicação do vírus HIV.

A despeito de a maioria ter iniciado o tratamento para TB de forma empírica, isso não implicou em aumento de desfechos desfavoráveis. Mais de 70% dos casos tiveram melhora clínica ao final do tratamento de TB. Ainda que tenha havido casos de abandono e de óbitos, as taxas foram menores do que aquelas relatadas na literatura nacional, comentadas anteriormente. Contudo, a taxa de abandono foi elevada se comparada com as metas do PNCT.

Esses achados apontam para a necessidade de maior integração do SAE com o Programa de Controle da Tuberculose no município de Nova Iguaçu.

.A baixa frequência (6,3%) de casos identificados de TB/IRIS no nosso estudo pode estar associada ao pouco conhecimento da síndrome por parte de alguns médicos que atendem os pacientes coinfectados.

8- RECOMENDAÇÕES

- ✓ Aprofundar o conhecimento sobre fatores associados ao abandono do tratamento da coinfeção TB/HIV, principalmente em pacientes com história de abandono em tratamento prévio de TB, devido à relevância epidemiológica da tuberculose na região em estudo
- ✓ Efetivar um fluxo que permita a realização de cultura e TSA para micobactérias em todo o paciente coinfestado TB/HIV.
- ✓ Viabilizar a disponibilidade do TRM-TB visando a detecção oportuna de resistência à rifampicina, principalmente nos pacientes com história prévia de abandono de tratamento para TB.
- ✓ Ampliar a integração entre o SAE e o PCT no município de Nova Iguaçu para atividades colaborativas que melhorem a assistência aos pacientes coinfestados TB/HIV
- ✓ Implementar a estratégia de Prevenção Combinada nos pacientes assistidos no SAE, pela introdução de TARV em todos os pacientes infectados pelo HIV, independente da contagem de linfócito T CD4+, bem como, introduzir a profilaxia com INH de rotina nos pacientes com indicação
- ✓ Conscientizar a equipe profissional para adoção do consenso para definição de caso da TB/IRIS, recomendado pela OMS, no serviço, no sentido de melhor conduzir e identificar casos de TB/IRIS

9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adhvaryu M, Vakharia B. 2011. Drug-resistant tuberculosis: emerging treatment options. *Clin Pharmacol.* 3: 51-67.

Akolo C1, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J 2010. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* Jan 20 (1):CD000171.

Albuquerque YMM, Lima ALMA, Brandão e Silva AC, Albuquerque Filho ES, Falbo AR e Magalhães V 2013. Chest radiographic findings in patients with HIV/aids and pulmonar tuberculosis. *International Journal of STD & AIDS* 24(12) 951-956.

Almeida LA, Barba MF, Moreira FA, Bombarda S, Felice SA, Calore EE 2011. Computed tomography findings of pulmonary tuberculosis in adult AIDS patients. *Radiol Bras.* Jan/Fev 44(1):13–19.

Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE Jr 1991. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* Jun 6; 324(23):1644-50.

Barnes RF, Moore ML, Garfein RS, Brodine S, Strathdee SA, Rodwell TC 2011. Trends in mortality of tuberculosis patients in the United States: the long-term perspective. *Ann Epidemiol.* Oct 21(10):791-5.

Barthwal Lt Col MS, Rajan Col KE, Deoskar Lt Col RB, Sharma Brig SK 2005. Extrapulmonary Tuberculosis in Human Immunodeficiency Virus Infection. *MJAFI*, Vol. 61, No. 4.

Bekker L-G and Wood R 2010. The Changing Natural History of Tuberculosis and HIV Coinfection in an Urban Area of Hyperendemicity *Clinical Infectious Diseases*; 50(S3):S208–S214.

- Besen A, Staub GJ, Silva RM. 2011 Clinical, radiological, and laboratory characteristics in pulmonary tuberculosis patients: comparative study of HIV-positive and HIV-negative inpatients at a referral hospital. *J Bras Pneumol*. Nov-Dec 37(6):768-75.
- Belo EN, Orellana JDY, Levino A, Basta PC 2013. Tuberculose nos municípios amazonenses da fronteira Brasil-Colômbia-Peru-Venezuela: situação epidemiológica e fatores associados ao abandono. *Rev Panam Salud Publica* 34(5):321–9.
- Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, Madec Y, Marcy O, Chan S, Prak N, Kim C, Lak KK, Hak C, Dim B, Sin CI, Sun S, Guillard B, Sar B, Vong S, Fernandez M, Fox L, Delfraissy J-F, Goldfeld A, for the CAMELIA (ANRS 1295 –CIPRA KH001) Study Team 2011. Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis. *N Engl J Med* 365 16.
- Badri M, Ehrlich R, Wood R, Pulerwitz T, Maartens G 2001. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. *Int J Tuberc Lung Dis*. Mar ;5(3):225-32.
- Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, Allen J, Tahirli R, Blakemore R, Rustomjee R, Milovic A, Jones M, O'Brien SM, Persing DH, Ruesch-Gerdes S, Gotuzzo E, Rodrigues C, Alland D, Perkins MD 2010. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. Sep 9; 363(11):1005-15.
- Boffo MMS, Mattos IG, Ribeiro MO, Oliveira Neto IC 2004. Tuberculose associada à AIDS: características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes atendidos em um serviço de referência do sul do Brasil. *J Pneumol* 30.2 : 140-6.
- Bonnet M, Baudin E, Jani IV, Nunes E, Verhoustraten F, Calmy A, Bastos R, Bhatt NB, Michon C 2013. Incidence of paradoxical tuberculosis-associated immune

reconstitution inflammatory syndrome and impact on patient outcome. *PLoS One*. Dec 18; 8(12):e84585.

Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, Sudre P, Naef M, Sendi P, Battegay M 1999. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS*. 1999 Mar 11; 13(4):501-7.

Busi Rizzi, E., V. Schinina, F. Palmieri, E. Girardi, and C. Bibbolino 2004. Cavitory pulmonary tuberculosis HIV-related. *Eur. J. Radiol*. 52:170–174.

Burman WJ, Jones BE 2003. Clinical and radiographic features of HIV-related tuberculosis. *Semin Respir Infect*. Dec 18(4):263-71.

Campos CA, Marchiori E, Rodrigues R 2002. Tuberculose pulmonar: achados na tomografia computadorizada de alta resolução do tórax em pacientes com doença em atividade comprovada bacteriologicamente *J Pneumol* 28(1):23-9).

Carvalho AC, DeRiemer K, Nunes ZB, Martins M, Comelli M, Marinoni A, Kritski AL 2001. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to contacts of HIV-infected tuberculosis patients. *Am J Respir Crit Care Med*. Dec 15; 164(12):2166-71.

Carvalho LGM, Buani, AZ, Zollner, MSA, Scherma, AP 2006. Co-infection with *Mycobacterium tuberculosis* and human immunodeficiency virus: an epidemiological analysis in the city of Taubaté, Brazil. *J. bras. pneumol*. [online]. vol.32, n.5, pp. 424-429.

Casseb J, Fonseca LA, Medeiros LA, Gonzalez CR, Lagonegro ER, Veiga AP, da Silva DC, Mendonça M, Duarte AJ 2012. Tuberculosis among HIV-1-infected subjects in a tertiary out-patient service in São Paulo city, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 54(5): 257-9, 2012.

- Castelo Filho A, Kriski AL, Barreto AW, Lemos ACM, Ruffino Netto A, Guimarães CA, et al 2004. II Consenso Brasileiro de Tuberculose: diretrizes brasileiras para tuberculose. *J Bras Pneumologia*; 30 Suppl 1: 57-86.
- Cheade MF, Ivo ML, Siqueira PHGS, Sá RG and Honer MR 2009. Characterization of tuberculosis among HIV/AIDS patients at a referral center in Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 42 (2):119-125, mar-abr.
- Chirinos NEC e Meirelles BHS 2011. Fatores associados ao abandono do tratamento da tuberculose: uma revisão integrativa. *Texto Contexto Enferm*, Florianópolis, Jul-Set; 20(3): 599-406.
- Coelho AGV, Zamarioli LA, Reis CMPV, Figueiredo TAR 2004. Avaliação dos testes empregados no diagnóstico laboratorial da tuberculose em pacientes HIV positivos. *Revista do Instituto Adolfo Lutz* 63:111-115.
- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto JH, Godbole SV, Mehendale S, Chariyalertsak S, Santos BR, Mayer KH, Hoffman IF, Eshleman SH, Piwowar-Manning E, Wang L, Makhema J, Mills LA, de Bruyn G, Sanne I, Eron J, Gallant J, Havlir D, Swindells S, Ribaud H, Elharrar V, Burns D, Taha TE, Nielsen-Saines K, Celentano D, Essex M, Fleming TR; HPTN 052 Study Team 2011. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. Aug 11;365(6):493-505.
- Cohen MS, Gay CL 2010. Treatment to prevent transmission of HIV-1. *Clin Infect Dis*. May 15; 50 Suppl 3:S85-95.
- Colebunders R, Bastian I 2000. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. Feb; 4(2):97-107.

Connick E, Lederman MM, Kotzin BL, Spritzler J, Kuritzkes DR, St Clair M, Sevin AD, Fox L, Chiozzi MH, Leonard JM, Rousseau F, D'Arc Roe J, Martinez A, Kessler H, Landay A 2000. Immune Reconstitution in the First Year of Potent Antiretroviral Therapy and Its Relationship to Virologic Response. *The Journal of Infectious Diseases* ;181:358–63.

Corbett EL, De Cock KM 2001. The clinical significance of interactions between HIV and TB: more questions than answers. *Int J Tuberc Lung Dis*. Mar 5(3):205-7.

Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, Dye C 2003. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. Department of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, England, UK. *Arch Intern Med*. 12; 163(9):1009-21.

Corbett EL, Zezai A, Cheung YB, Bandason T, Dauya E, Munyati SS, Butterworth AE, Rusikaniko S, Churchyard GJ e Stanley M, Hayes RJ & Mason PR 2010. Provider-initiated symptom screening for tuberculosis in Zimbabwe: diagnostic value and the effect of HIV status. *Bull 13 World Health Organ*; 88:13–21.

Costa LGFS, Brum AV, Brum TL, Brum VL, Lopes AC, Pimentel Júnior AM, Bussad PA, Soares MD, di Sicília M, Ladeira NM 2012. Different forms of pulmonary tuberculosis in the radiographic presentation. Case reports *Rev Bras Clin Med*. São Paulo, mai-jun;10(3):249-52.

Da Silva RM, da Rosa L, Lemos RN 2006. Radiographic alterations in patients presenting human immunodeficiency virus/tuberculosis coinfection: correlation with CD4+ T cell counts. *J Bras Pneumol*. May-Jun 32(3):228-33.

DAIDS 2004 - Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events. Version 1.0. December ; Clarification August 2009.

Datasus 2014. Informações de Saúde. Tuberculose. Brasil. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2012/matriz> Acessado em 02/08/2014.

Datasus 2014. Informações de Saúde. Tuberculose. Brasil. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?idb2010/d0202.def> Acessado em 02/08/2014.

Datasus 2014. Informações de Saúde. Tuberculose. Brasil. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinannet/tuberculose/bases/tubercbrnet.def> Acessado em 02/08/2014.

Day JH, Grant AD, Fielding KL, Morris L, Moloji V, Charalambous S, Puren AJ, Chaisson RE, De Cock KM, Hayes RJ, Churchyard GJ 2004. Does tuberculosis increase HIV load? *J Infect Dis*. Nov 1; 190(9):1677-84.

Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, Matthews G, Fox EF, Navaratne L, Fisher M, Taylor GP, Miller R, Taylor CB, de Ruiter A, Pozniak AL 2002. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. Jan 4;16(1):75-83.

Dibyendu De, Rathindra NS, Sibaji P, Kuntal B, Hare KP 2011. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-TB coinfecting patients. *Braz J Infect Dis* Volume 15, Issue 6, Pages 553-559.

Escombe AR, Oeser C, Gilman RH, Navincopa M, Ticona E, Martínez C, Caviedes L, Sheen P, Gonzalez A, Noakes C, Moore DA, Friedland JS, Evans CA 2007. The detection of airborne transmission of tuberculosis from HIV-infected patients, using an in vivo air sampling model. *Clin Infect Dis* May 15 44(10):1349-57.

Escombe AR, Moore DA, Gilman RH, Pan W, Navincopa M, Ticona E, Martínez C, Caviedes L, Sheen P, Gonzalez A, Noakes CJ, Friedland JS, Evans CA 2008. The infectiousness of tuberculosis patients coinfecting with HIV. *PLoS Med.* Sep 30 5(9):e188.

Feng F, Shi YX, Xia GL, Zhu Y, Lu HZ, Zhang ZY 2013. Computed tomography in predicting smear-negative pulmonary tuberculosis in AIDS patients. *Chin Med J (Engl)*;126(17):3228-33.

Garcia GF, Moura AS, Ferreira CS, Rocha MO 2007. Clinical and radiographic features of HIV-related pulmonary tuberculosis according to the level of immunosuppression. *Rev Soc Bras Med Trop.* Nov-Dec 40(6):622-6.

Gandhi NR, Nunn P, Dheda K, Schaaf HS, Zignol M, van Soolingen D, Jensen P, Bayona J 2010. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *The Lancet* 375; 1830-1843.

Gerhardt G, Natal SR, Pereira A, Lima SF, Penna MCF, Campos HS, Beigel I, Wanke B, Werneck A, Manceau JN 1988. Tuberculose pulmonar sem confirmação bacteriológica. *J Pneumol* 14:137S.

Guerro AC, Andretta IB, Bello SL, Trevisol DJ, Schuelter-Trevisol F 2014. Causes of hospital admission of AIDS patients in southern Brazil, 2007 to 2012. *Rev Soc Bras Med Trop.* Oct 47(5):632-6.

Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P 2010. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin. Infect. Dis.* 50:S201-S207

Global tuberculosis report 2013. 1. Tuberculosis – epidemiology. 2. Tuberculosis, Pulmonary – prevention and control. 3. Tuberculosis – economics. 4. Tuberculosis, Multidrug-Resistant. 5. Annual reports. I. World Health Organization.

Harries AD, Hargreaves NJ, Gausi F, Kwanjana JH, Salaniponi FM 2001. High early death rate in tuberculosis patients in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis*. Nov; 5(11):1000-5.

Harries AD, Lawn SD, Getahun H, Zachariah R and Havlir DV 2012. HIV and tuberculosis _ science and implementation to turn the tide and reduce deaths. *J Int AIDS Soc* 15:17396.

Havlir DV, Barnes PF 1999. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. Feb 4 340(5):367-73. Review.

Havlir DV, Kendall AM, Prudence I, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, Luetkemeyer AF, Hogg E, Rooney JF, Wu X, Hosseinipour MC, Lalloo U, Veloso, VG, Some FF, Kumarasamy N, Padayatchi N, Santos BR, Reid S, Hakim J, Mohapi L, Mugenyi P, Sanchez J, Lama JR, Pape JW, Sanchez A, Asmelash A, Moko E, Sawe F, Andersen J, Sanne I for the AIDS Clinical Trials Group Study A5221 2011. Timing of Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection and Tuberculosis. *N Engl J Med* 365; 16

Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr 1993. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis*. Dec;17(6):968-75. Review.

IBGE 2003 - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2000 e Pesquisa de Orçamentos Familiares - POF 2002/2003. Disponível em : www.ibge.gov.br. Site acessado em 14.06.2014.

IBGE 2010 - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2010. Disponível em : www.ibge.gov.br. Site acessado em 20.11. 2013.

IBGE 2013 - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em : www.ibge.gov.br . Site acessado em 1.07. 2014.

IBGE 2014 - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: www.ibge.gov.br
Site acessado em 22.08.2014.

Instituto RIC Educação, Saúde e Meio Ambiente 2012– Site acessado em 25.07.2014.
Disponível em: www.infoescola.com/geografia/metast-do-milenio. Postado em
06.01.2012.

Jamal LF, Moherdau F 2007. Tuberculosis and HIV infection in Brazil: magnitude of the
problem and strategies for control. *Rev Saude Pública*. 41 Suppl 1:104-10.

Janbaz KH, Qadir MI, Ahmad B, Sarwar A, Yaqoob N, Masood MI. 2012 Tuberculosis:
burning issues: multidrug resistance and HIV- coinfection. *Crit Rev Microbiol*. Nov 38
(4):267-75.

Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kremer F, Barnes PF 1993. Relationship
of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human
immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis*; 148:1292–7.

Johnson JL, Vjecha MJ, Okwera A, Hatanga E, Byekwaso F, Wolski K, Aisu T, Whalen
CC, Huebner R, Mugerwa RD, Ellner JJ 1998. Impact of human immunodeficiency virus
type-1 infection on the initial bacteriologic and radiographic manifestations of pulmonary
tuberculosis in Uganda. Makerere University-Case Western Reserve University Research
Collaboration *Int J Tuberc Lung Dis*. May; 2(5):397-404.

Kamath R, Sharma V, Pattanshetty S, Hegde MB, Chandrasekaran V. 2013. HIV-TB
coinfection: Clinico-epidemiological determinants at an antiretroviral therapy center in
Southern India. *Lung India : Official Organ of Indian Chest Society*; 30(4):302-306.

Karim SSA, Naidoo K , Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, Gengiah T, Gonasagrie
N, Bamber S, Singh A, Khan M, Pienaar J, El-Sadr W, Friedland, Karim QA 2010. Timing
of initiation of Antiretroviral Drugs during Tuberculosis Therapy. *N Engl J Med* 362; 8.

Karim SSA, Naidoo K , Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, Gengiah T, Gengiah S, Naidoo A, Jithoo N, Nair G, El-Sadr W, Friedlan G, Karim QA 2011. Integration of Antiretroviral Therapy with Tuberculosis Treatment. *N Engl J Med* 365; 16.

Kerr-Pontes LR, Oliveira FA, Freire CA 1997. Tuberculose associada à aids: situação de região do Nordeste brasileiro. *Rev. Saúde Pública*, 31 (4): 323-9.

Klautau GB & Kuschnaroff TM 2005. Clinical Forms and Outcome of Tuberculosis in HIV-Infected Patients in a Tertiary Hospital in São Paulo – Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* ;9(6):464-478.

Kiertiburanakul S, Manosuthi W, Sungkanuparph S 2011. Optimal timing of antiretroviral therapy initiation in patients coinfecting with HIV and tuberculosis. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 4(2), 143-146.

Kritski AL, Rufino Netto A 2011. Works in the field of tuberculosis study published in the Brazilian Journal of Pulmonology between 2004 and 2011: types of articles, study models, level of scientific evidence, and social impact. *J. bras. pneumol.* [Online]. vol.37, n.3, pp. 285-287.

Kritski A, Conde M B, Muzy de Souza G R. 2005. Tuberculose - Do Ambulatório à Enfermaria. Terceira edição, ed. Atheneu ; 39 -53.

Kumarasamy N, Chaguturu S, Mayer KH et al. 2004. Incidence of immune reconstitution syndrome in HIV/Tuberculosis-coinfecting patients after initiation of generic antiretroviral therapy in India. *J Acquir Immune Defic Syndr* 37(5):1574-6

Kwan CK, Ernst JD 2011. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic. *Clin Microbiol Rev.* Apr 24(2):351-76.

- Lanjewar DN 2011. The spectrum of clinical and pathological manifestations of AIDS in a consecutive series of 236 autopsied cases in Mumbai, India. *Patholog Res Int.*:547618.
- Lawn SD, Bekker LG, Miller RF 2005. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis.* Jun; 5(6):361-73. Review.
- Lawn SD, Little F, Bekker LG et al 2009. Changing mortality risk associated with CD4 cell response to antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS* 23:335-42.
- Lawn SD, Wood R, De Cock KM, Kranzer K, Lewis JJ, Churchyard GJ 2010. Antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in the prevention of HIV-associated tuberculosis in settings with limited health-care resources. *Lancet Infect Dis.* Jul 10(7):489-98.
- Liberato IRDO, Albuquerque MDFP, Campelo MARL & Melo HRLD 2004. Characteristics of pulmonary tuberculosis in HIV seropositive and seronegative patients in a Northeastern region of Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 37(1), 46-50.
- Lima MB, Mello DA, Morais APP, Silva WC 2001. Estudo de casos sobre abandono do tratamento da tuberculose: avaliação do atendimento, percepção e conhecimentos sobre a doença na perspectiva dos clientes (Fortaleza, Ceará, Brasil) *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 17(4):877-885, jul-ago.
- Manosuthi W, Van Tieu H, Mankatitham W, Lueangniyomkul A, Ananworanich J, Avihingsanon A, Siangphoe U, Klongugkara S, Likansakul S, Thawornwan U, Suntisuklappon B, Sungkanuparph S; N2R Study Team 2009. Clinical case definition and manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* Nov 27;23(18):2467-71.

Maruza M, Ximenes RAA, Lacerda HR 2008. Desfecho do tratamento e confirmação laboratorial do diagnóstico de tuberculose em pacientes com HIV/AIDS no Recife, Pernambuco, Brasil. *J Bras Pneumol*. 34(6):394-403.

Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Worodria W, Elliot JH, Murdoch D, Wilkinson RJ, Seyler C, John L, van der Loeff MS, Reiss P, Lynen Lut, Janoff EN, Gilks C and Colebunders for the International Network for the Study of HIV- associated IRIS 2008. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*. August 8(8): 616-523.

Meintjes G, Molebogeng X, Rangaka GM, Rebe Kevin, Morroni C, Pepper DJ, Wilkinson KA. and Wilkinson RJ 2009. Novel Relationship between Tuberculosis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Antitubercular Drug Resistance. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:667–76.

Mello FCQ, Soares S L M, Rezende VMC, Conde MB, Kritski AL 1996. Empirically Treated Tuberculosis - TB: Clinical Profile and Results of Treatment, in AIDS Reference Center - ARC, Rio de Janeiro City. In:Conference on Global Lung Health and the 1996 Annual Meeting of the IUATLD, 1996, Paris. *Tubercle Lung Dis*; 77: 95.

Mello FCQ 2001. Modelos Preditivos para o Diagnóstico da Tuberculose Pulmonar Paucibacilar Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina.

Michailidis C, Pozniak AL, Mandalia S, Basnayake S, Nelson MR, Gazzard BG. 2005. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. *Antivir Ther*. 10(3):417-22

Monteiro PC & Gazetta CE 2007. Aspectos epidemiológicos, clínicos e operacionais do controle da tuberculose em um hospital escola–1999 a 2004. *Arq Ciênc Saúde*, 14(2), 99-106.

MS Brasil 2007.

Secretaria de Vigilância em Saúde - Plano estratégico para o controle da Tuberculose: Brasil 2007-2015).

MS Brasil 2010. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/bvs>

MS Brasil 2011. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/bvs>.

MS Brasil 2013. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br>.

MS Brasil 2013. Boletim epidemiológico HIV/aids). Disponível em: <http://www.aids.gov.br/publicacao/2013/boletim-epidemiologico-aids-e-dst-2013>.

MS Brasil 2013. Secretaria de Vigilância em Saúde - Boletim Epidemiológico Tuberculose.

MS Brasil 2013. Secretaria de Vigilância em Saúde -Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais- Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas para Adultos Vivendo Com HIV/AIDS – 2013. Disponível em: www.aids.gov.br.

MS Brasil 2013. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/aids Volume 44 n° 2 – 2013. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55559/ p boletim 2013 internet pdf p 51315.pdf>

MS Brasil 2014. Portal da Saúde. Datasus 2014 acessado em 02/08/2014

Muller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M 2010. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* ;10:251-61.

Naidoo K, Naidoo K, Padayatchi N and Karim QA 2011. HIV-Associated Tuberculosis Clinical and Developmental Immunology Review Article. Hindawi Publishing Corporation Clinical and Developmental Immunology Volume 2011, Article ID 585919, 8 pages.

Naidoo K, Yende-Zuma N, Padayatchi N, Naidoo K, Jithoo N, Nair G, Bamber S, Gengiah S, El-Sadr WM, Friedland G 2012. The Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome After Antiretroviral Therapy Initiation in Patients With Tuberculosis: Findings From the SAPiT Trial. *Ann Intern Med*.157:313-324.

Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE 1998. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med*; 158:157–61.

Navas E, Martin-Davila P, Moreno L, et al. 2002. Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*; 162:97–9.

Neto MS, Silva FL, Sousa KR, Yamamura M, Popolin MP, Arcêncio RA 2012. Clinical and epidemiological profile and prevalence of tuberculosis/HIV co-infection in a regional health district in the state of Maranhão, Brazil. *J Bras Pneumol*. 38(6):724-732.

OMS 2000. World Health Organization. TB/HIV: A clinical manual 2nd ed. Geneva: World Health Organization.

OMS 2007. OMS Case Definitions of HIV for Surveillance and Revised Clinical Staging and Immunological Classification of HIV-Related Disease in Adults and Children. Disponível em: <http://www.OMS.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>.

OMS 2009. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. World Health Organization report 2009. World Health Organization, Geneva, Switzerland

OMS 2011. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. OMS Press, Geneva.

OMS 2013. Library Cataloguing-in-Publication Data- Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. "UNAIDS / JC2502/1/E.

OMS 2013 - World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis. Geneva: OMS. 15 Apr 2013. Disponível em: http://apps.OMS.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf.

Palaci M, Dietze R, Hadad DJ, Ribeiro FKC, Peres RL, Vinhas AS, Maciel ELN, Dettoni VV, Horter L, Boom WH, Land JJ, Eisenach KD 2007. Cavitary Disease and Quantitative Sputum Bacillary Load in Cases of Pulmonary Tuberculosis. *Journal of clinical Microbiology* Dec., p. 4064–4066 Vol. 45, No. 12

Patel RB & Burke TF 2009. Urbanization—an emerging humanitarian disaster. *N. Engl. J. Med.* 361:741–743.

Paull AE, Reilly MA, Stanley PA 1999. Disseminated tuberculosis: still a diagnostic challenge. *MJA*; 170

Pedro HSP, Ferreira MIF, Goloni MRA, Pires FC, Oliveira RS, Rocha MAB, Conceicao LM, Fraga VD, Fenley JC, Cordeschi T, Machado RLD, Franco C e Rossit ARB 2011.

Mycobacterium tuberculosis in a HIV-I –infected population from Southeastern Brazil in the HAART era. *Tropical Medicine and International Health* . Volume 16 no I PP 67-73.

Perlman DC¹, el-Sadr WM, Nelson ET, Matts JP, Telzak EE, Salomon N, Chirgwin K, Hafner R 1997. 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*. Aug; 25(2):242-6.

Perlman, DC, Leung CC, and Yew WW 2009. Diagnosing tuberculosis in patients with HIV: do we know enough? *Am. J. Respir. Crit. Care Med*.180:800–801.

Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR 2009. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin Dis. Infect* Nov 1;49(9):1350-7.

Pires Neto RJ, Gadelha RRM, Herzer TL, Peres DA, Leitão TMJS, Façanha MC, Holanda CN, Girao ES, Nogueira CMO, Alencar CH 2012. Clinical and epidemiological characteristics of patients with HIV/tuberculosis co-infection followed in reference services for HIV/AIDS in Fortaleza, Brazil, between 2004 and 2008. *Cad. Saude Colet. Rio de Janeiro*, 20 (2) :244-9.

PCT/TB/SES/RJ /2013- Informe Epidemiológico Tuberculose 2013 Disponível em:
<http://docs.com/RNIO>

PCT/TB/SES/RJ /2014– Gerência de Pneumologia Sanitária. Boletim tuberculose 2014. Disponível em:
<http://riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=wXJ%2BKouHyII%3D>

Sanchez M, Bartholomay P, Arakaki-Sanchez D, Enarson D, Bissell K, et al 2012. Outcomes of TB Treatment by HIV Status in National Recording Systems in Brazil, 2003–2008. *PLoS ONE* 7(3): e33129.

Szwarcwald CL, Andrade CL, Pascom AR, Fazito E, Pereira GF, Penha IT 2011. HIV-related risky practices among Brazilian young men, 2007. *Cad Saude Publica*;27 Suppl 1:S19-26.

SES-RJ 2013. Boletim Epidemiológico DST/aids e hepatites virais Disponível em: http://www.saude.rj.gov.br/arquivos-para-baixar/cat_view/30-vigilancia/62_epidemiologica-e-ambiental.html?start=5.

SES-RJ 2014. Boletim Epidemiológico DST/aids e hepatites virais Disponível em: http://www.saude.rj.gov.br/arquivos-para-baixar/cat_view/30-vigilancia/62-epidemiologica-e-ambiental.html?start=5.

Shankar EM, Vignesh R, Ellegard R, Barathan M, Chong YK, Bador MK, Rukumani DV, Sabet NS, Kamarulzaman A, Velu V, Larsson M 2014. HIV-Mycobacterium tuberculosis co-infection: A 'danger-couple model' of disease pathogenesis. *Pathog Dis.* Mar, 70 (2):110-8.

Sharma SK & Soneja M 2011. HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Indian J Med Res* 134, December pp 866-877.

Schechter M & Pacheco AG 2012. Late diagnosis of HIV infection in Brazil despite over 15 years of free and universal access to treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses.* Dec 28 (12):1541-2.

Schmaltz ACSS, Santoro-Lopes G, Lourencao MC, Morgado MG, Velasque LS, Rolla VC 2012. Factors impacting Early Mortality in Tuberculosis/HIV Patients: Differences between Subjects Naive to and Previously Started on HAART. *PLoS One.* 7(9): e45704.

SEBRAE 2013. Painel Regional: Baixada Fluminense/Observatório Sebrae/RJ – Rio de Janeiro.

Serra FC, Hadad D, Orofino RL, Marinho F, Lourenco C, Morgado M, Rolla V 2007. Immune Reconstitution Syndrome in Patients Treated for HIV and Tuberculosis in Rio de Janeiro. *Braz J Infec Dis* 11(5):462-465.

SES - RJ 2013. Notícias - Secretaria de Estado de Saúde apresenta plano de ação contra Tuberculose e AIDS. Postado em 20.08.2013. Acessado em 20.11.2013. Disponível em: www.saude.rj.gov.br/imprensa.

Sester M, Giehl C, McNERNEY R, Kampmann B, Walzl G, Cuchí P, Wingfield C, Lange C, Migliori GB, Kritski AL, Meyerhans A; European Network for global cooperation in the field of AIDS and TB (EUCCO-Net) 2010. Challenges and perspectives for improved management of HIV/MycoBacterium tuberculosis co-infection. *Eur Respir J*. Dec 36(6):1242-7.

Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, Quale JM 1991. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine* (Baltimore) Nov 70 (6): 384-97.

Shafer RW & Edlin BR 1996. Tuberculosis in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus: Perspective on the Past Decade. *Clinical Infectious Diseases* 22:683-704.

Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S 2005. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis*. Jan 15; 191(2):150-8.

Srikantiah P, Charlebois E, Havlir D 2005. Rapid Increase in Tuberculosis Incidence Soon after Infection with HIV—A New Twist in the Twin Epidemics. *Journal of Infectious Diseases*;191:147–9.

Swaminathan S, Nagendran G 2008. HIV and tuberculosis in India. *J Biosci.* Nov 33(4):527-37.

Suthar AB, Lawn SD, del Amo J, Getahun H, Dye C, Sculier D, Sterling TR, Chaisson RE, Williams BG, Harries AD, Granich RM 2012. Antiretroviral Therapy for Prevention of Tuberculosis in Adults with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med* 9(7): e1001270.

Tuberculose Guia de Vigilância Epidemiológica 2004. *J. bras. pneumol.* vol.30 suppl.1 São Paulo <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132004000700003> Print version ISSN 1806-3713.

Unaid 2008. Unaid report on the global AIDS epidemic 2008. Unaid, Geneva, Switzerland. Disponível em: http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2008/JC1511_GR08_ExecutiveSummary_en.pdf.

Unaid 2013. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Global Report: Unaid Report on the Global AIDS Epidemic 2013. Geneva: Unaid. Disponível em: http://www.unaids.org/en/media/unaid/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/Unaid_Global_Report_2013_en.pdf (Acessado em 10.11. 2013).

Unaid 2013. Unaid Report on the Global AIDS Epidemic 2013. Disponível em <http://www.unaids.org/>.

Weyer K, Mirzayev F, Migliori GB, Van Gemert W, D'Ambrosio L, Zignol M, Floyd K, Centis R, Cirillo DM, Tortoli E, Gilpin C, de Dieu Iragena J, Falzon D, Raviglione M 2013. Rapid

molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF. *Eur Respir J*. Jul 42(1):252-71.

Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J 1995. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Jan;151(1):129-35.

Whalen CC, Nsubugac P, Okwerac A, Johnson JL, Homb DL, Michaele NL, Mugerwac RD and Ellner JJ 2000. Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV-infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda *AIDS*. June 16; 14(9): 1219–1228.

Walker NF, Meintjes G, Wilkinson RJ 2013. HIV-1 and the immune response to TB. *Future Virol*. Jan 8(1):57- 80.

UNFPA 2007. State of the world population 2007: unleashing the potential of urban growth. United Nations Population Fund, New York.

Zamarioli LA, Coelho AG, Pereira CM, Ferrazoli L, Bammann RH 2009. Laboratory identification of mycobacteria in respiratory samples from HIV-positive patients suspected of tuberculosis *Rev Soc Bras Med Trop*. May-Jun 42(3):290-7.

Zola A 2012. Avaliação clínica e da resposta ao tratamento da tuberculose e tratamento antirretroviral, em pacientes coinfetados com tuberculose e HIV, acompanhados no Hospital Geral de Nova Iguaçu. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) IOC, Fundação Osvaldo Cruz.