

Associação tuberculose e infecção pelo HIV no Brasil

*Afrânio Kritski,¹ Margareth Dalcolmo,² Rosana del Bianco,³
Fernando Fiuza de Melo,⁴ Walquiria Pereira Pinto, Mauro Schechther
e Adauto Castelo*

O Ministério da Saúde do Brasil projeta a ocorrência de 87 000 casos novos de AIDS apenas no período de 1993 a 1995 quando também deverão ocorrer 85 000 óbitos em decorrência da infecção pelo HIV (1). Em termos históricos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que desde o início da pandemia da infecção pelo HIV no mundo, 450 000 pessoas foram infectadas pelo vírus do HIV e por tuberculose na América Latina (2).

Este artigo objetiva analisar a magnitude do problema da associação tuberculose-infecção pelo HIV no Brasil, à luz das informações disponíveis pelos meios oficiais e por estudos desenvolvidos em diversos serviços no país e, em particular, correlacionar situações específicas de grandes populações urbanas, como as das cidades de São Paulo e do Rio de Janeiro com outras cidades e regiões onde tal associação alcança níveis alarmantes para o sistema de saúde.

CARACTERÍSTICAS DA TUBERCULOSE E DA EPIDEMIA DO HIV NO BRASIL

No ano de 1992, o Ministério da Saúde recebeu 85 955 notificações de casos de tuberculose representando taxas de incidência de 57,6 por 100 000, para todas as formas, e de 30,4 por 100 000, para bacilíferos. A distribuição por formas clínicas revela um padrão mantido historicamente de 85,6% de casos pulmonares e 14,4% de extrapulmonares (3).

Até setembro de 1994, 55 894 casos de AIDS foram notificados ao Ministério da Saúde, dos quais cerca de 40% já faleceram. A maior concentração de casos ocorreu na faixa etária entre 20 e 39 anos e 3,4% (1470/43 335) ocorreram em menores de 10 anos. A razão de casos entre homem e mulher é decrescente na última década, tendo passado de 17:1 em 1986 para 5:1 em 1994, representando o sexo feminino 14,5% dos casos. Merece registro o aumento crescente do número de casos entre mulheres

¹ Endereço: Universidade Federal de Rio de Janeiro, Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Av. Brigadeiro Trompowski s/n, Ilha do Fundão ZIP, Rio de Janeiro, Brasil.

² Brasil, Ministério da Saúde, Centro de Referência Hélio Fraga.

³ Brasil, Ministério da Saúde, Setor de Clínica e Diagnóstico da Coordenação Nacional de SDT/AIDS.

⁴ Estado de São Paulo, Brasil, Secretaria de Saúde, Instituto Clemente Ferreira.

em idade fértil, pelo que representa em expectativa de ampliação progressiva da epidemia por transmissão heterossexual e vertical do HIV. A análise de tendência da epidemia de AIDS no Brasil indica que o HIV se dissemina em todas as classes sócio-econômicas, mas de modo particular naquelas já com situação de saúde virtualmente mais comprometida por razões de natureza social. Enquanto que em 1985 8% dos casos de AIDS ocorreram em indivíduos com nível de instrução elementar ou nenhum, em 1991 esta proporção atingiu 15%; verificou-se o reverso entre indivíduos com nível de instrução superior os quais representavam 57% dos casos em 1985 e que, em 1991 representavam 16% (1).

Entre as doenças oportunistas notificadas, a tuberculose é a terceira mais freqüente (19,9%) sendo superada apenas pela candidíase e pela pneumocistose, com freqüências de 54,0% e 31,2%, respectivamente, nos dados acumulados de 1980 a 1993 (1, 4). Para fins de comparação, deve-se notar que tais dados diferem daqueles observados nos EUA e em países europeus (5, 6) e em alguns países africanos (7), sendo a freqüência de tuberculose baixa (4,8%) nos primeiros e muito elevada (60%) nos últimos. Nos países africanos a ocorrência de pneumocistose ainda é incomum, especialmente como manifestação isolada.

A ocorrência de HIV/AIDS entre os casos de tuberculose notificados no Estado de São Paulo em 1992 foi de 11,0% (1941/17 690) (Comunicação pessoal, Pêricles Nogueira, Coordenador do PCT-São Paulo). O Estado do Rio de Janeiro notificou, no ano de 1992, 15 558 casos novos de tuberculose, representando 18,1% do total de casos no país e as taxas de incidência mais elevadas (120,4/100 000) de todas as formas e 56,4/100 000 das formas bacilíferas. O aumento do número de casos de tuberculose notificados e da taxa de mortalidade no período de 1988 a 1992 (de 81 para 120/100 000 e de 6 para 9/100 000), segundo o Programa Estadual de Pneumonia Sanitária (8), pode ter decorrido não apenas pela deterioração das condições sócio-econômicas e do sistema de saúde, com constantes irregularidades na distribuição de medicamentos tuberculostáticos e falta de pessoal, como também em consequência da infecção pelo HIV. Dando consistência à esta última hipótese, estudos realizados no Rio de Janeiro entre 1987 e 1990, em pacientes com diagnóstico de tuberculose atendidos nas unidades de saúde, demonstram aumento progressivo da prevalência de infecção pelo HIV nestes indivíduos, sendo sete a 30 vezes mais freqüentes em pacientes com formas pulmonares e extrapulmonares, respectivamente, do que em doadores de sangue pareados por área geográfica (9, 10).

Entre os casos de AIDS notificados ao Ministério da Saúde do Brasil, a freqüência da tuberculose associada à AIDS aumentou de 8%, em 1984, para 19,9%, em 1994 (1). Isto provavelmente ocorreu em razão da melhora no sistema de notificação e do diagnóstico da tuberculose e, como já mencionado, também porque, nos últimos anos, a infecção pelo HIV deixou de acometer apenas homossexuais pertencentes aos extratos sócio-econômicos de maior nível, passando a acometer grupos populacionais com uma prevalência mais elevada de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, tais como usuários de drogas injetáveis (UDI) e grupos de baixa renda. Estes grupos estudados no Rio de Janeiro mostraram, respectivamente, índices de reação à prova tuberculínica (PPD RT 23 UT) de 67,6% e de 30 a 35% (alcançando 72% em favelas) (11).

Para o diagnóstico da AIDS têm-se adotado no Brasil os seguintes critérios, em ordem cronológica: Centros para o Controle e a Prevenção de Doenças (CDC)-1987, Nacional-1985, Nacional-1987 e, mais recentemente, a pontuação do critério de Caracas-1989 Revisado (12-15). No que diz respeito à tuberculose, a diferença básica entre o critério do CDC-1987 e os nacionais de 1985 e 1987 é que, entre estes últimos,

incluiu-se a tuberculose pulmonar difusa, de forma atípica, associada à ocorrência de testes cutâneos negativos e/ou candidíase oral, como indicativo isolado de AIDS.

Em nenhum momento adotou-se no Brasil o critério de AIDS proposto pela OMS (critério Bangui-1985) (16). Kritski et al. (17), ao analisarem pacientes com tuberculose pulmonar, observaram que o critério clínico da OMS-1985 e o critério Caracas-1989 Revisado (sem uso da sorologia positiva para HIV) foram inadequados para discriminar pacientes infectados pelo HIV dos não infectados. Em 1992, o Ministério da Saúde adotou o critério Caracas Revisado (restrito a pacientes seropositivos para HIV) que inclui, como indicativo de AIDS, a tuberculose em algumas situações clínicas, através da soma de pontos das diversas condições, inclusive a forma pulmonar não difusa, cavitária ou não. Em 1993 os CDC (18), na sua última revisão, propõe incluir a forma pulmonar, cavitária ou não, como indicador isolado de AIDS em razão de estudos piloto realizados nos EUA haverem revelado que mais de 70% dos pacientes infectados pelo HIV com tuberculose pulmonar apresentavam níveis CD4 abaixo de 200 cels/mm³.

Entretanto, tais dados diferem daqueles encontrados no Zaire (19) e na Espanha (20). No Zaire, Mukadi et al. (19) demonstraram dados diferentes quando analisaram pacientes infectados pelo HIV com tuberculose pulmonar atendidos em unidades de saúde, pois neste estudo, apenas 33,3% deles apresentavam níveis de CD4 inferiores a 200 cels/mm³.

Nos Centros de Referência para AIDS ou Serviços Especializados em Hospitais Gerais, a tuberculose foi diagnosticada em 16,0 a 63,0% dos casos, com maior frequência em São Paulo, Rio de Janeiro e Bahia e com menor ocorrência no Rio Grande do Sul (Tabela 1).

A ASSOCIAÇÃO TUBERCULOSE E INFECÇÃO PELO HIV

Sanches et al. e Matida et al. (21, 22), ao cruzarem os dados de tuberculose e AIDS registrados nos Programas de Controle de Tuberculose e de AIDS das

TABELA 1. Casos de tuberculose em pacientes com SIDA/AIDS

Local	Período	Total de pacientes	AIDS + Tuberculose	
			Nº	%
Ambulatorial				
CRT-AIDS/SES/SP	1990	163	54	33,3
Hospitalar				
HUGG-UniRio/RJ	1989	235	85	36,2
HRPS/MS/RJ	1992	319	200	63,0
IIER/SES/SP*	1989	42	14	33,3
IIER/SES/SP†	1990	3367	1175	34,7
SMI/HSPE/SP	1991	151	35	23,2
SMI/HSA/BA	1993	111	35	32,0
SP/HU/UFRGS/RS	1990	350	56	16,0

* AIDS pediátrico.

† J. Suleiman (Instituto de Infectologia Emilio Ribas, comunicado pessoal, 3 de novembro de 1993).

CRT-AIDS/SES/SP: Centro de Referência e Treinamento de AIDS da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo.

HUGG-UniRio/RJ: Hospital Universitário Gaffrêe e Guinle da Universidade do Rio de Janeiro.

HRPS/MS: Hospital Raphael de Paula Souza do Ministério da Saúde, Rio de Janeiro.

IIER/SES/SP: Instituto de Infectologia Emilio Ribas, Secretaria Estadual da Saúde, São Paulo.

SMI/HSPE/SP: Serviço de Moléstias Infeciosas do Hospital do Servidor do Estado, São Paulo.

SMI/HSA/BA: Serviço de Moléstias Infeciosas do Hospital Santo Antônio da Bahia.

SP/HU/UFRGS/RS: Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul.

TABELA 2. Infecção pelo HIV-1 em pacientes com tuberculose (TB)

Local/Região (forma de TB)	Período	Nº	%
Ambulatorial			
Rio de Janeiro			
Metropolitano, RJ*			
(Pulmonar)	1987-1988	2/389	0,5
(Extrapulmonar)	1987-1988	9/319	2,8
(Pulmonar)	1989-1990	4/141	2,8
(Extrapulmonar)	1989-1990	6/121	4,9
(Pulmonar, tratamento)	1991-1992	6/137	4,4
(Pleural)	1991	5/43	12,0
Campinas, SP†			
(Pulmonar e extrapulmonar)	1990-1991	9/140	6,4
São Paulo, SP‡			
(Pulmonar)	1990-1992	16/39	4,1
		5	
(Pleural)	1990-1992	12/12	9,4
		6	
Sanatório, Rio de Janeiro			
(Pulmonar)	1987-1989	26/56	4,6
		7	
Hospital Geral			
Salvador, BA			
(Pulmonar)	1988-1990	3/153	1,9
(Pulmonar e extrapulmonar)	1990-1991	7/90	7,8
Rio de Janeiro			
(Pulmonar e extrapulmonar)	1989-1990	60/28	20,7

* Estudo amostral realizado em 13 unidades de saúde.

† Estudo realizado em um centro de saúde.

‡ MJPR Gonçalves, do Instituto Clemente Ferreira, e Lorenzo, do Instituto Emílio Ribas da Secretaria Estadual de Saúde do Estado de São Paulo, comunicação pessoal, 3 de novembro de 1993. Estudo realizado em um ambulatório de referência estadual (Instituto Clemente Ferreira da Secretaria Estadual de Saúde, São Paulo).

Secretarias Estaduais de Saúde do Rio de Janeiro e de São Paulo, respectivamente de 1982 a 1988 e de 1990, verificaram que apenas 55,9% e 48,7% dos casos de tuberculose notificados aos Programas de AIDS haviam sido notificados também ao Programa de Tuberculose. A subnotificação de casos de tuberculose associados com AIDS talvez tenha retardado nessas regiões a demonstração do impacto da AIDS na morbidade da tuberculose, resultando na protelação de medidas governamentais mais eficazes na luta contra essas duas enfermidades.

No Brasil, os inquéritos de seroprevalência pelo HIV entre os pacientes de tuberculose são parciais e localizados (5, 6, 10, 23, 24) permitindo, entretanto, observar que as taxas encontradas foram inferiores àquelas em países africanos e similares às observadas em algumas regiões nos EUA, com variações regionais, sendo mais elevadas nas formas extrapulmonares e em pacientes internados (Tabela 2).

Hendrix et al. (25) não observaram infecção pelo HIV-2 em pacientes com tuberculose atendidos em Serviços de Saúde na Bahia e no Rio de Janeiro. Entretanto, Moreira et al. (26) relataram 11,1% de infecção pelo HTLV I/II em 90 pacientes com tuberculose na Bahia.

Nos estudos de seroprevalência da infecção pelo HIV acima referidos, observou-se uma associação significativa entre a seropositividade e a presença de fatores de risco para o HIV tais como: contato sexual com prostituta ou com parceiro seropositivos para HIV, multiparceria sexual (contato sexual com mais de cinco par-

ceiros diferentes nos últimos 12 meses) e história de doença venérea (10, 17). No Rio de Janeiro, até o momento, cerca de 19,8% (52/262) e 26,8% (152/567) de pacientes com tuberculose infectados pelo HIV, respectivamente atendidos em unidades de saúde e em sanatórios (10, 17) apresentam comportamento de risco para AIDS. Entre os pacientes com tuberculose, infectados e não infectados pelo HIV, apenas 10 a 15,7% deles referiram fazer uso de preservativos (10).

Recentemente, num estudo pioneiro no Estado de São Paulo, Ferreira et al. (27), ao analisarem 221 presidiários do sexo feminino, observaram taxas elevadas de infecção pelo HIV (23,5%) e de reação forte ao PPD (67,0%). A ocorrência de tuberculose ativa (2,7%) entre as presidiárias foi 54 vezes superior à observada na população geral do Estado de São Paulo.

Na avaliação da infeciosidade do paciente infectado pelo HIV com tuberculose, Kritski et al. (28) não registraram diferença significativa no adoecimento entre os comunicantes de tuberculosos infectados pelo HIV.

Estudos mais recentes demonstram que no curso da imunodepressão, em razão do *M. tuberculosis* ser um agente patogênico, a tuberculose pode ocorrer em momentos diferentes apresentando-se, portanto, sob dois padrões clínicos distintos (23, 24). Em alguns pacientes ocorre durante ou logo após o desenvolvimento da fase AIDS, usualmente com níveis de CD4 inferiores a 200 cels/mm³ e, em outros, numa fase precoce da infecção pelo HIV (fase pré-AIDS). No Brasil, por ocasião do diagnóstico da tuberculose com referência para AIDS, geralmente feito em hospitais gerais, cerca de 51 a 77,7% deles se apresentavam na fase AIDS, semelhante ao relatado em outros países. Entretanto, entre pacientes com tuberculose infectados pelo HIV e atendidos em sanatórios e unidades de saúde, cerca de 88,5% encontravam-se na fase pré-AIDS, taxas semelhantes às relatadas por outros autores (82,9 a 86,0%) em serviços de tuberculose (23, 24, 29).

Em pacientes na fase AIDS, a tuberculose pulmonar, no Brasil, ocorre em 59,5 a 79,0% dos casos, isolada ou associada à forma extrapulmonar e, na forma extrapulmonar, sobretudo na do tipo linfático ou disseminado, em 41,4 a 71,6% dos casos (23, 24, 29).

Nas séries nacionais (23, 24), em pacientes com tuberculose na fase AIDS, o acometimento pulmonar ocorre com imagens atípicas ao radiograma torácico, mostrando padrão incomum da tuberculose de reinfeção do adulto e semelhante à tuberculose decorrente do complexo primário em crianças. São frequentes as imagens difusas (34,6 a 46,6%) e as adenomegalias hilar ou mediastinal (12,6 a 35,5%); e incomum a presença de cavidades (9,6 a 14,4%) e de lesão em lobo superior (10,6 a 34,6%).

No Brasil, a sensibilidade da baciloscopia do escarro e do lavado broncoalveolar varia respectivamente de 41,0 a 81,0% e de 40,0 a 66,0% (24, 29). Identificado o bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) no escarro ou em outra secreção brônquica, através de lavado brônquico ou lavado broncoalveolar, preconiza-se o início imediato da terapêutica antituberculose. Os serviços são orientados a procederem a confirmação da micobacteriose atípica pela cultura e identificação bioquímica da espécie ou, na prática, pela ausência de resposta ao tratamento específico adotado em pacientes sem suspeita de albergar cepas multirresistentes, posto que as cepas atípicas, especialmente o *M. avium-intracellulare* são naturalmente resistentes aos tuberculostáticos.

A identificação de micobactérias atípicas é tradicionalmente pouco comum no Brasil. Entretanto, nos últimos anos, vem ocorrendo um aumento de relatos de micobacterioses atípicas, semelhante ao que ocorre em países desenvolvidos,

onde essas infecções tendem a aparecer em fase tardia da infecção pelo HIV, em pacientes com diagnóstico de AIDS, com contagem de células CD4 abaixo de $100/\text{mm}^3$, sugerindo, assim, um virtual aumento dessas micobacterioses relacionado com a imunodeficiência adquirida.

Em São Paulo, de 1990 a 1992, Barreto et al. (30) isolaram, em aspirado de medula óssea de 125 pacientes com febre a esclarecer e hemoglobina de $10,0 \text{ g/dl}$, *M. avium-intracellulare* em 18,4% e *M. tuberculosis* em 7,2%.

No Brasil, em 42 biópsias ganglionares de pacientes infectados pelo HIV, a ausência de processo granulomatoso foi de 25,9% e a pesquisa de BAAR positiva no tecido foi de 77,7% (em maior frequência nos casos com processo granulomatoso incompleto ou ausente). Carvalho et al. (31), após análise comparativa com pacientes infectados ou não pelo HIV, propõem a realização de sorologia anti-HIV em todo paciente com adenomegalia periférica, anergia ao PPD e linfocitopenia periférica inferior a 1000 cells/mm^3 .

Mendonça et al. (32), ao analisarem 52 biópsias de fígado de pacientes com AIDS, observaram hepatite granulomatosa em 21,0% dos casos. Também Moreira et al. (33) comentam a associação significativa entre a ocorrência de hepatomegalia e tuberculose em pacientes com AIDS.

No Rio de Janeiro, Saad et al. (34), ao estudarem a detecção de anticorpos antimicobacterianos (PPD e SL-IV) em pacientes tuberculosos e infectados pelo HIV observaram uma baixa sensibilidade (22,0%), principalmente naqueles pacientes já na fase AIDS, tornando inadequado o uso da sorologia através da técnica ELISA para o diagnóstico da tuberculose em pacientes infectados pelo HIV.

Em países africanos já foi proposto o tratamento de prova com posterior confirmação bacteriológica em todo paciente infectado pelo HIV sintomático respiratório. Entretanto, a adoção de terapia de prova antituberculose no Rio de Janeiro e em São Paulo é temerária, já que as taxas de tuberculose pulmonar (22,7 a 41,0%) tendem a ocorrer em proporções semelhantes às da pneumocistose pulmonar (16,8 a 35,0%) (10).

Estudos realizados no Rio de Janeiro de necropsias de pacientes portadores de lesão pulmonar, confirmam as taxas elevadas de tuberculose (24,4 e 24,2%) e de pneumocistose (12,0 e 18,9%). Entretanto, no Rio Grande do Sul, em um estudo de 119 necropsias de pacientes com AIDS e complicações pulmonares, a pneumocistose ocorreu em 38,7% dos casos enquanto que a tuberculose ocorreu em 15,1% dos casos. Tais dados dão a entender que o comportamento da associação tuberculose e outras doenças oportunistas em pacientes infectados pelo HIV difere de região para região tornando necessárias abordagens diagnósticas diferentes (24).

No Rio de Janeiro, no período de 1990 a 1992, Vieira et al. (35), ao analisarem o grau de conhecimento, atitudes e práticas (CAP) com respeito à associação tuberculose e infecção pelo HIV percebidos por médicos e enfermeiras nas unidades de saúde, observaram que:

- o conhecimento foi inadequado em 69,5% dos médicos;
- houve suspeita diagnóstica inadequada por parte de 71,4% dos médicos;
- a anamnese sobre o comportamento de risco para HIV em tuberculosos era realizada por apenas 10% dos médicos;
- 60% das enfermeiras não se preocupavam com a adoção de normas de biossegurança quanto à prevenção da transmissão da tuberculose.

Tais dados são semelhantes àqueles relatados por Sumartojo et al. (36), nos Estados Unidos da América, onde apenas 48% de 3600 médicos tinham conhe-

cimento das normas de prevenção e tratamento da tuberculose preconizadas pelos CDC e ou pela ATS e 50% estavam receitando tuberculostáticos de modo inadequado.

Com o objetivo de melhorar a acuidade médica para o diagnóstico precoce da tuberculose no indivíduo infectado pelo HIV e, desta infecção em casos de tuberculose, Dalcom e Passman (37) desenvolveram projeto de educação financiado pela World AIDS Foundation, para médicos que trabalham em unidades de assistência nos três estados onde o problema da associação tuberculose-infecção pelo HIV alcança maior magnitude São Paulo, Rio de Janeiro e Bahia. Capacitaram-se 120 médicos como multiplicadores para a rede de saúde com a responsabilidade de replicar o modelo do treinamento, original e adaptado, para outros profissionais. Até o momento realizaram-se atividades de replicação alcançando-se cerca de 500 profissionais de saúde.

TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA TUBERCULOSE EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV

Desde 1981, e portanto antes do início da epidemia de infecção pelo HIV, adota-se, no Brasil, por recomendação do Ministério da Saúde, o esquema de 6 meses de tratamento diário não-supervisionado utilizando-se rifampicina + isoniazida + pirazinamida durante 2 meses, seguidos por 4 meses de rifampicina + isoniazida.

Em 1992 (38) decidiu-se pela adoção de um esquema único para todos os pacientes com tuberculose e infecção pelo HIV, independente de diagnóstico prévio de AIDS, adotando-se o esquema de 9 meses de duração para todos os casos. Esquemas que não utilizam rifampicina na composição devem ter duração não inferior a 12 meses de uso diário de drogas, e o critério de alta (ou cura) deve ser bacteriológico, tendo-se como parâmetro para suspensão de tratamento 6 meses após duas culturas negativas consecutivas.

No Brasil, a resposta terapêutica ao esquema de curta duração foi favorável em 62 a 81,0% dos casos, embora observam-se taxas elevadas de mortalidade (21,0 a 62,0%) decorridos 12 meses de tratamento, em sua maioria decorrentes de tuberculose. Observaram-se efeitos colaterais em 17,8 a 49,0% dos casos, sendo necessária a troca de medicamentos em 2,0 a 17,0%. Casos de hepatite foram relatados em 2,8 a 26,0%, ocorrendo com maior frequência em pacientes de baixo peso e em pacientes com tuberculose miliar grave (23, 24). Não há relato de recaída nas séries analisadas. Entretanto, entre usuários de droga injetável foram elevados o uso irregular (59,2%) e a taxa de abandono (39,6%) (39).

Dados do Ministério da Saúde referentes à observação de uma coorte de 55 526 casos de tuberculose, notificados às secretarias de saúde (sem qualquer referência à infecção pelo HIV), demonstraram resultados terapêuticos satisfatórios e semelhantes àqueles observados em países desenvolvidos com os mesmos esquemas terapêuticos. A taxa de retratamento foi de 4,5%, a de cura 81,0%, a de abandono de 15,2%, a de óbito de 3,0% e a de falência terapêutica de 2,0%. Entretanto, em regiões socialmente carentes e com graves problemas operacionais no município do Rio de Janeiro e na sua periferia (área chamada de Baixada Fluminense), as taxas de retratamento, de cura e de abandono foram, respectivamente, 16,8 a 20,0%, 50,0 a 60,0% e 29,0 a 40,0% (Comunicação pessoal, Luciane Blanco, Coordenadora do PCT, Rio de Janeiro).

Resistência primária e adquirida

Os dados brasileiros sobre a resistência inicial ou adquirida do *M. tuberculosis* às drogas estão atualizadas até o fim da década de 1980. Um estudo realizado pelo Laboratório Nacional de Micobactérias do Centro de Referência Hélio Fraga, no Rio de Janeiro, demonstrou uma taxa de resistência inicial de 15,2% (44, 45) com grandes variações regionais e locais. Outros estudos realizados até 1990, revelam, igualmente, diferenças regionais nas taxas de resistência inicial: 16,5% no estado de São Paulo (46); 7,8% no Instituto Clemente Ferreira, na cidade de São Paulo, e 19,1% no estado do Rio de Janeiro (47). Em relação às drogas, as maiores taxas de resistência inicial foram à estreptomicina (SM) e à isoniazida, sendo menores para a rifampicina e muito baixas para o etambutol. Entretanto, são preocupantes as taxas de resistência inicial à rifampicina e à isoniazida em São Paulo (5,1%; 13/254) e no Rio de Janeiro (2,9%; 3/102) (Tabela 3).

Tais taxas foram inferiores às aquelas observadas em Nova Iorque, em pacientes tuberculosos infectados ou não pelo HIV (7,0%) e em pacientes com AIDS (19,0%), e semelhantes às observadas em países africanos (23, 24).

Em São Paulo, a resistência adquirida varia de 47,5 a 51,2% (46) e no Rio de Janeiro chega a 75,7% (48). Essas taxas de resistência aos tuberculostáticos refletem basicamente problemas de natureza operacional tais como altas taxas de abandono e uso irregular das drogas antituberculose nos programas de controle de tuberculose nos estados de São Paulo (com abandono observado de 18,8% no estado) e no Rio de Janeiro (com abandono observado de até 30% no município do Rio de Janeiro). Os primeiros casos de resistência aos tuberculostáticos em pacientes infectados pelo HIV só foram relatados em 1993. No Rio de Janeiro, Barreto et al. (45) observaram uma taxa de resistência inicial de 14,2% (6/42), sem a ocorrência de resistência a duas ou mais drogas. Entretanto, em 1993, na mesma cidade, Werneck-Barroso et al. (49), ao analisarem 20 pacientes com tuberculose e AIDS, verificaram resistência inicial em 25%, sendo que em um deles a cepa de *M. tuberculosis* era multirresistente.

TABELA 3. Resultados do tratamento antituberculoso de curta duração, em pacientes com AIDS

Autor, lugar, ano	Resposta favorável durante o tratamento		Óbito ao final de 6 a 12 meses		Abandono	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Vitti (Santos) 1992, n = 62	12	25,4	26	41,9	19	39,6
Kritski (RJ) 1989, n = 107	85	79,4	66	62,0	10	9,3
Ribeiro (SP) 1990, n = 37	29	81,0	19	51,3	7	19,0
Fluza (SP) 1990, n = 32	20	62,5	7	21,9	NI	NI
Hehn (RS) 1990, n = 56	39	69,6	25	45,0	NI	NI

Fonte: Referências 39-43.

RJ = Rio de Janeiro; SP = São Paulo; RS = Rio Grande do Sul

NI: Não informado.

Terapia preventiva para tuberculose em portadores do HIV

A introdução do HIV em populações com alta prevalência de *M. tuberculosis* acrescentou um obstáculo considerável para o controle da tuberculose. No Rio de Janeiro, o risco de adoecimento por tuberculose, num período de 12 a 18 meses, seja por reativação endógena ou reinfeção exógena, entre pacientes infectados pelo HIV e reatores ao PPD foi de 21,6% (8/37) a 28,3% (23/81) (50, 51).

Recentemente, a Comissão de Peritos do Ministério da Saúde no Brasil elaborou as Normas de Tratamento e Prevenção da Tuberculose na Infecção pelo HIV para toda a rede de serviços (52). Para terapia preventiva, as recomendações adotadas para o país são para submeter todo indivíduo seropositivo para HIV, recebido pelo serviço de saúde, à prova tuberculínica, repetida após duas semanas caso resultado negativo, e à radiografia de tórax.

- a) Para aqueles reatores à prova tuberculínica (5 mm ou mais de induração com PPD RT23 2UT) cuja radiologia seja normal, ou apenas com lesões cicatriciais, e sem história de tratamento prévio, recomenda-se quimioprofilaxia com isoniazida na dose diária de 10 mg/kg/dia durante 6 meses;
- b) para aqueles não reatores à prova tuberculínica e com radiologia normal, apenas acompanhamento clínico; para os não-reatores e com radiologia de lesões cicatriciais e sem história de tratamento prévio, recomenda-se exame bacteriológico e, caso negativo, quimioprofilaxia com isoniazida diária por 6 meses.
- c) para os comunicantes de bacilíferos — sejam familiares ou institucionais —, independentemente da prova tuberculínica, recomenda-se quimioprofilaxia no mesmo esquema.

Embora seja a única droga aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) para quimioprofilaxia de tuberculose, outros esquemas, seja quanto às drogas utilizadas seja quanto ao regime — diário ou intermitente — têm sido objeto de ensaios clínicos controlados, necessitando ainda de validação dos mesmos para adoção normalizada. O Brasil participa neste momento de estudos multicêntricos testando esquemas de quimioprofilaxia com associação de rifampicina e pirazinamida e rifampicina e isoniazida.

COMENTÁRIOS

A associação da tuberculose com a infecção pelo HIV talvez se constitua senão na mais grave, pelo menos na mais característica, em termos de morbidade, por se tratar não de mera interação patológica, mas de uma combinação de fatores epidemiológicos, sociais e individuais que favorecem o desenvolvimento de ambas as condições. O aspecto fundamental diz respeito aos dois agentes etiológicos e à resposta imunológica mediada por células, da qual dependem igualmente para a sua evolução e, em particular, das defesas do aparelho respiratório, porta de entrada da infecção inicial pelo bacilo da tuberculose.

Os programas nacionais de AIDS e de tuberculose tendem a apoiar, através de suas atividades educacionais e recomendações técnicas, os aspectos preconizados pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelos CDC, quais sejam:

- a) que se dê prioridade, nos serviços de tuberculose, à identificação precoce da infecção pelo HIV no paciente com tuberculose, sob tratamento,

que apresente uma ou mais das seguintes variáveis, indicativas de AIDS: candidíase oral, linfadenopatia generalizada, prova tuberculínica não reatora, imagens atípicas no radiograma torácico, presença de comportamento de risco para HIV e história de doenças venéreas e

- b) que se identifiquem indicadores sugestivos de baixa adesão ao tratamento antituberculose, tais como uso de droga injetável, alcoolismo, indigência e desemprego (2, 53). Reconhecidas estas condições, recomenda-se que o paciente, uma vez identificado, seja, tanto quanto possível, submetido a terapia supervisionada, pelo menos durante a fase de ataque, nos primeiros 2 meses.

Além disso, preconiza-se que os profissionais de saúde, quando do atendimento do paciente com tuberculose infectado pelo HIV, estejam aptos a orientá-lo quanto aos cuidados a tomar para evitar a transmissão do HIV aos seus parceiros sexuais e a transmissão do *M. tuberculosis* para pessoas de suas relações (2).

Styblo (54) menciona que a infecção pelo HIV foi o maior fator a alterar o equilíbrio entre o homem e o bacilo de Koch, nos últimos 100 anos, e que o fator decisivo para a deterioração da situação epidemiológica da tuberculose em qualquer região ou país, estará diretamente relacionada com a taxa do risco anual de infecção, com a tendência da disseminação da infecção pelo *M. tuberculosis* e da infecção pelo HIV. Neste sentido, conforme enfatizado ainda por Styblo, nas regiões onde as taxas de infecção pelo HIV e pelo *M. tuberculosis* são elevadas, como no Brasil, particularmente no Rio de Janeiro e em São Paulo, é mandatório diagnosticar precocemente e iniciar o tratamento antituberculose, assegurando meios para manter baixas as taxas de abandono. Somente assim conseguir-se-á manter a queda proporcional do risco de infecção pela tuberculose e minorar o impacto da infecção pelo HIV sobre a tuberculose.

REFERÊNCIAS

1. Brasil, Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico AIDS* 1994;6(2):setembro.
2. World Health Organization. Tuberculosis/HIV Research Report of a WHO Review and Planning Meeting, Geneva, February 24–26, 1992. (Documento WHO/TUB/92.167). guide.
3. Brasil, Ministério da Saúde, Programa Nacional de Controle da Tuberculose. *Relatório de Atividades de 1992*. 1993. (Documento mimeografado).
4. Chequer F, Loures LA, Rodrigues LGM, Castilho EA, Bergamashi D. Epidemiological approach of tuberculosis in AIDS patients. Brazil, 1982–1988. [Resumo]. Em: V International Conference on AIDS, Montreal, June 1989. (Resumo TBO 12:197).
5. Pitchenik AE, Fertel D. Mycobacterial disease in patients with HIV infection. Em: Wormser, GP. *Aids and other manifestations of HIV infection*. New York: Raven Press Ltd; 1992:277–313.
6. Johnson MP, Chaisson RE. Tuberculosis and HIV disease. Em: Volderbing P, Jacobson MA. *AIDS clinical review - 1991*. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker, Inc; 1991:109–123.
7. Daley CL, Chen LL, Small PM, Mugusi PM, Aros E, Cegieslhi P, et al. Pulmonary complications of HIV infection in Tanzania [Resumo]. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(4):A262.
8. Rio de Janeiro. Relatório Preliminar de Atividades do Programa de Tuberculose de 1992 da Secretaria Estadual de Saúde. 1993. (Documento mimeografado.)
9. Kritski AL, Barroso EW, Bravo-de-Souza R, Andrade GN, Pena MLS, Castilho EA, et al. Tuberculosis and HIV infection in Rio de Janeiro, Brazil [Carta]. *AIDS* 1991;5:107–108.
10. Vieira MAMS, Kritski AL, Bernardes PMB, Bernardes AMB, Gamal AD, Silva LCNP. Risk factors for HIV infection in TB patients as seen in 10 primary health services in Rio de Janeiro, Bra-

- zil, 1989–1990 [Resumo PoC 4671]. Em: VIII Conferência Internacional sobre AIDS, Amsterdã, julho de 1992: C354.
21. Kritski AL, Werneck EB, Carvalho CES, Oliveira JR, Longo AG, Janini MCR. Tuberculosis and alcoholism among IVDUs infected or not by HIV [Resumo PoC 4695]. Em: VIII Conferência Internacional sobre AIDS, Amsterdã, julho de 1993:C358.
22. Revisión 1987 de la definición CDC/OMS de casos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). *Bol Oficina Sanit Panam* 1988;104(3):277–286.
23. Brasil, Ministério da Saúde, Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária. Diretrizes para o Programa de Controle da SIDA/AIDS, no âmbito do território nacional. Portaria nº 236: Gabinete do Ministro da Saúde; maio de 1985.
24. Brasil, Ministério da Saúde, Programa Nacional de Controle de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS. *Recomendações para prevenção e controle da infecção pelo vírus HIV (SIDA/AIDS)*. Brasília: 1987;1–27. (Normas e Manuais Técnicos).
25. Weniger B, Zacarias F. The new Caracas AIDS definition: a practical case surveillance tool developed for use in advanced developing countries [Resumo W.C. 9693]. Em: VII Conferência Internacional sobre AIDS, Florença, junho de 1991:47.
26. World Health Organization. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), workshop on AIDS in Central Africa, Bangui, 22–25 October, 1985. *Wkly Epidemiol Rec* 1985;60:342–343.
27. Kritski AL, Werneck-Barroso E, Vieira MAM, Carvalho AC, Carvalho CE, Bravo-de-Souza R, et al. HIV infection in 567 active pulmonary tuberculosis patients in Brazil. *J AIDS* 1993; 6(1008):1–12.
28. Centros para o Controle e a Prevenção de Doenças. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41(RR-7):1–19.
29. Mukadi Y, Perriens JH, St Louis ME, Brown C, Prignot J, Willame JC, et al. *Spectrum of immunodeficiency in HIV-1 infected patients with pulmonary tuberculosis in Zaire*. *Lancet* 1993;342:143–146.
30. Cayla JA, Jansa JM, Artazcoz L, Plasencia A. Predictors of AIDS in a cohort of HIV-infected patients with pulmonary or pleuro tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1993;74:113–120.
31. Sanches K, Almeida E, Pinto M, Penna ML. Frequência de tuberculose nos pacientes aidéticos notificados no Estado do Rio de Janeiro. *Rev Instituto Adolfo Lutz* (São Paulo) 1992.
32. Matida LH, Forastieri N, Domingues CSB. *Associação tuberculose e AIDS no Estado de São Paulo* [Resumo 217]. Em: XXIX Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Fortaleza, março de 1993:181.
33. Dalcolmo MP, Kritski AL. Associação da tuberculose e infecção pelo HIV. *Jornal de Pneumologia* 1993;19(2).
34. Kritski AL. Infecção pelo HIV em pacientes com tuberculose pulmonar ativa atendidos em dois sanatórios do Rio de Janeiro [tese de mestrado]. Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1992.
35. Hendrix RM, Parks DE, Campos Mello DLA, Quinnan GV, Galvão-Castro B. Lack of evidence for HIV-2 infection among at risk individuals in Brazil. *J AIDS* 1991;4:623–627.
36. Moreira ED, Ribeiro TT, Swanson P, Sampaio-Filho C, Melo A, Brites C, et al. Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus type I/II in Northeastern Brazil. *J AIDS* 1991;4:623–627.
37. Ferreira M, Pallaci M, Sales PS, Santos M, Schechtman M, Ayrosa G. Prevalence of pulmonary tuberculosis among Brazilian female inmates with respiratory symptoms. A cross-sectional study [Resumo PO-BO7–1251]. Em: IX Conferência sobre AIDS, Berlim, 1993:344.
38. Kritski AL, Costa PA, Pessoa CLC, Bertochi G, Orfaliais CTS, Lucarevski BR, et al. Tuberculosis (TB) and tuberculous infection among contacts of pulmonary tuberculosis patients infected by HIV, in Rio de Janeiro, Brazil: preliminary results [Resumo]. Em: European Respiratory Society Annual Congress, Florença, setembro de 1993.
39. Vieira, MAM. LBA em pacientes com tuberculose e infecção pelo HIV: estudo prospectivo [tese de mestrado]. Universidade Federal do Rio de Janeiro, março de 1994.

30. Barreto JA, Palaci M, Ferrazoli L, Martins MC, Suleiman J, Lourenço R, et al. Isolation of *Mycobacterium avium* complex from bone marrow aspirates of AIDS patients in Brazil. *J Infect Dis* 1993;168:777-779.
31. Carvalho CES, Conde MH, Vieira MAMS, Carvalho ACC, Lopes MM, Carneiro FCP, et al. Peripheral tuberculous adenopathy in patients infected and noninfected by HIV in Rio de Janeiro, Brazil [Resumo]. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(4):A392.
32. Mendonça JS, Hanna G, Yanaguti DC. Liver biopsy evaluation in HIV patients [Sinopse MC3252]. Em: VIII Conferência Internacional sobre AIDS, Amsterdã, julho de 1992:361.
33. Moreira EC, Silva N, Brites C, Carvalho EM, Bina JC, Johnson Jr W. Characteristics of the acquired immunodeficiency syndrome in Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1993;48(5):687-692.
34. Saad MH, Kritski AL, Werneck-Barroso E, Fonseca LS. Use of the mycobacterial antigens for the serodiagnosis of tuberculosis in HIV+ and HIV- individuals [Resumo]. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(4):A266.
35. Vieira MAMS, Kritski AL, Werneck-Barroso E, Janini MCR, Carvalho CES, Oliveira JR, et al. Evaluation of knowledge, attitudes and practices (KAP) about tuberculosis associated to HIV/AIDS among health care workers (HCWs) from primary health services (PHS), a chest hospital and an infectious diseases department in Rio de Janeiro, Brazil [Resumo Th.B.493]. Em: VII Conferência Internacional sobre AIDS, Florença, junho de 1991:245.
36. Sumartojo E, Hale BE, Geiter L. Physician practices in preventing and treating tuberculosis: results of a national survey. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(4):A722.
37. Dalcolmo MP, Passman LJ. World AIDS Foundation: an educational Program to Promote Early Detection of and Intervention in HIV and Tuberculosis Coinfection in Brazil [Projeto, 1992-1993].
38. Brasil, Ministério da Saúde. Co-infecção TB/HIV/AIDS - Linhas e diretrizes para o diagnóstico, quimioprofilaxia e tratamento dos casos de TM em pessoas infectadas pelo HIV. *Boletim Epidemiológico AIDS* 1993;6(9):outubro.
39. Vitti W, Souza A, Caldas Mesquita F, Carvalho AC, Vieira MAM, Werneck EB, et al. Retrospective study of short-course anti-TB therapy in HIV-infected IVDUs, Santos, Brazil [Resumo Pub 7577]. Em: VIII Conferência Internacional sobre AIDS, Amsterdã, julho de 1992:145.
40. Kritsky AL, Silva RA, Boechat N, Werneck EB, et al. Association between tuberculosis and AIDS in 135 patients: an overview [Resumo]. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(4):A147.
41. Ribeiro SA, Ribeiro CEV, Cendom SP, Moura SMT, Osiro K. Avaliação clínico-epidemiológica de pacientes com tuberculose e SIDA [Resumo]. *Jornal de Pneumologia* 1990;16(supl 1):142.
42. Fiuza de Melo FA, Oliveira MLV, Waldman CCS. Tuberculose e sorologia anti-HIV positiva - revisão de 32 casos internados num hospital geral [Resumo]. *Jornal de Pneumologia* 1990;16(supl 1):92.
43. Hehn LA, Costa RD, Lerina EC, Berger C, Oliveira MB, Kronfeld M, et al. Tuberculose e SIDA: análise de 56 casos [Resumo]. *Jornal de Pneumologia* 1990;16(156)(supl 1):96.
44. Barreto AMW, Martins FM. Estudo da resistência primária no Brasil no período de 1986 a 1988. *Boletim da Campanha Nacional contra a Tuberculose* 1988;2(1):21-25.
45. Barreto AMW, Martins FM, Campos CED, Dalcomo, MMP, Oliveira FJA. Resistência primária em pacientes com tuberculose, virgens de tratamento e seropositivos para o vírus da imunodeficiência adquirida [Resumo nº 422]. *Jornal de Pneumologia* 1992;18(2):111.
46. Silva EAM, Sato DN, Telles MAS, Martins MC, Ueki SYM. Perfil de resistência do *Mycobacterium tuberculosis* no Estado de São Paulo, 1986 a 1990. *Rev Instituto Adolfo Lutz* (São Paulo) 1992; 52(1/2):37-40.
47. Janini MCR, Sales LHM, Carreira MN, Carneiro VM, Barroso EW, Kritski AL. Esquema RIP 10 anos de padronização nacional. Resistência inicial nos últimos 10 anos [Resumo nº 348]. *Jornal de Pneumologia* 1990;16(1):89.
48. Marques MJO, Vieira MAMS, Kritski AL. Predictors of noncompliance and poor development of TB treatment in patients with pulmonary tuberculosis on retreatment, Rio de Janeiro, Brazil [Resumo]. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(4):A815.

49. Werneck-Barroso E, Vieira MAMS, Almeida LH, Carvalho CES, Texeira AK, Gontijo PP, Kritski AL. Tuberculosis and drug resistance in HIV infected patients in Brazil: a prospective study. [Resumo PO BO7-1148]. Em: IX Conferência Internacional sobre AIDS, Berlim, junho de 1992:327.
50. Zajdenverg R, Vale SOR, Silva DRFF, Baptista AA, Schechter M. Reactivity to purified protein derivative and the risk of tuberculosis in HIV-infected Brazilian patients. [Carta]. *Chest* 1993;194(2):646.
51. Passman LJ, Mercers RN. A incidência de tuberculose em portadores do HIV e de AIDS acompanhados ambulatorialmente no Rio de Janeiro [Resumo nº 434]. *Jornal de Pneumologia* 1992; 18(supl 2):109.
52. Brasil, Ministério de Saúde, Programa Nacional de DST/AIDS. *Co-infecção TB/HIV/AIDS: Manual de normas*. Brasília, 1994:1-20.
53. Division Unit/Division of Communicable Diseases/WHO. Guidelines for tuberculosis treatment in adults and children in National Tuberculosis Programs. (WHO/TUB/91.161:1-24).
54. Styblo K. *Epidemiologia de la tuberculosis*. Washington, D.C.: Organización Pan-Americana da Saúde; 1989. (Documento PNSP 89-06). □

J. Torres Goitia Torres comparte el premio Sasakawa de la Salud

El premio Sasakawa de la Salud, 1995, fue entregado durante la 48ª Asamblea Mundial de la Salud al pediatra boliviano J. Torres Goitia Torres por su trabajo innovador en el desarrollo de la salud. Compartió el galardón el dermatólogo vietnamita Le Kinh Due por su labor en la lucha contra la lepra.

Se reconocieron así los méritos del doctor Torres en la mejora de la política sanitaria y de la prestación de servicios de salud en Bolivia. Entre sus logros más importantes figuran haber impulsado la participación comunitaria en el control de las parasitosis, en las campañas de vacunación en masa para eliminar la poliomielitis y el sarampión y en la reducción de la prevalencia del bocio. El doctor Torres contribuyó a la organización de las primeras campañas bolivianas de lucha contra los vectores de la enfermedad de Chagas y a la puesta en marcha de una red de varios miles de unidades de rehidratación oral que redujo la mortalidad infantil por diarrea. Mediante su creación del Instituto Nacional de Su-
ministros Médicos, se fomentó el uso racional de medicamentos, los precios de los fármacos se redujeron a una décima parte y su distribución se expandió a las zonas rurales.

(Fuente: Oficina de Prensa de la OMS, Comunicado de prensa WHA/7, 4 de mayo de 1995.)