

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação Em Medicina: Ciências Médicas

**MICOBACTERIOSE DISSEMINADA EM PACIENTES
INFECTADOS PELO HIV: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE
APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DE MORTALIDADE**

RODRIGO PIRES DOS SANTOS

Orientador: Prof. Dr. Luciano Zubaran Goldani

Tese de Doutorado

2008

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação Em Medicina: Ciências Médicas

MICOBACTERIOSE DISSEMINADA EM PACIENTES INFECTADOS PELO
HIV: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DE
MORTALIDADE

RODRIGO PIRES DOS SANTOS

Orientador: Prof. Dr. Luciano Zubaran Goldani

Tese de Doutorado

2008

AGRADECIMENTOS

Ao meu amor, Patricia Iannini, pela dedicação e alegria de viver. Estímulo e parceria. E por todos os ensinamentos nesses anos de convívio.

Aos meus pais, por serem o que são. Exemplos que permanecem para sempre.

Aos meus irmãos, por estarem sempre ao meu lado.

A Roberto Braz Iannini, pelo auxílio na versão final do texto e a toda família Iannini pelo apoio.

Ao meu Pai, Murilo, e à Patricia pela revisão da versão final do texto.

Ao meu orientador, Prof Luciano Goldani, pela oportunidade, auxílio e crédito ao trabalho, e principalmente pelo conhecimento transmitido e exemplo de postura e ética. Pela amizade e parceria.

Aos meus colaboradores,

Karin Linck Scheid pela dedicação, comprometimento e precisão na coleta de dados.

Denise Willers pelo auxílio com os dados laboratoriais e questões relacionadas ao laboratório.

Aos membros da banca examinadora Prof Sérgio Saldanha Menna Barreto, Prof Ana Lucia Peixoto de Freitas e ao Prof Ricardo de Souza Kuchembecker, pela disponibilidade de avaliação desse trabalho.

Aos Professores, Eduardo Sprinz, Jair Ferreira e Ricardo Xavier pela participação na Banca do Exame Geral de Qualificação.

Aos Professores, Afonso Barth, Edson Capp e Nêmore T Barcellos pela participação na banca de progressão para o Doutorado que forneceu contribuições importantes para o estudo.

A Nádia Mora Kuplich pelo apoio, conselhos e amizade durante os anos de convívio no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

À professora Sandra Fuchs pelas contribuições ao projeto na disciplina de Doenças Infecciosas do programa de pós-graduação.

Ao controle de infecção do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ricardo de Souza Kuchembecker, Guilherme Becker Sander, Sandra Gastal, Nádia Mora Kuplich, Loriane Rita Konkewicz, Márcia Pires, Thalita Jacoby, pelos exemplos, estímulo, motivação no convívio diário.

Ao controle de infecção do Instituto de Cardiologia de Porto Alegre,

Erci Maria O Siliprandi, Lucas Magedanz, e demais colegas.

À professora Beatriz Seligman pelo exemplo e grande oportunidade que me ofereceu de seguir o caminho do controle de infecção hospitalar.

À Fernanda Chassot e Janaína Longaray pela amizade e apoio no Hospital de Pronto Socorro de Canoas.

Aos colegas,
Ricardo Ariel Zimerman e Silvia Kelbert, pela amizade estímulo e apoio profissional.

Aos residentes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela ajuda direta ou indireta nesse trabalho.

Aos funcionários do SAMIS do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela colaboração, eficiência e simpatia de sempre.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao grupo de pós-graduação. Especialmente aos professores da pós-graduação pelo conhecimento transmitido.

SUMÁRIO

1 LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	7
2 LISTA DE FIGURAS.....	9
3 LISTA DE TABELAS.....	9
4 RESUMO DA TESE	
4.1 Resumo em Português.....	10
4.2 Abstract (resumo em Inglês)	12
5 INTRODUÇÃO.....	14
6 REVISÃO DA LITERATURA	
6.1 <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	16
6.1.1 Epidemiologia.....	16
6.1.2 Microbiologia.....	16
6.1.3 Patogenia.....	20
6.2 Micobactérias “atípicas” (MOTT – <i>Mycobacteria Other Than Tuberculosis</i>).....	22
6.2.1 Epidemiologia.....	22
6.2.2 Microbiologia.....	24
6.2.3 Patogenia.....	25
6.3 Micobacteriose disseminada em pacientes infectados pelo HIV: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e infecção por <i>Mycobacterium avium complex</i>	27
6.3.1 Febre no paciente com HIV.....	27
6.3.2 Critérios diagnósticos de infecção por Micobactérias em pacientes com SIDA.....	28
6.3.3 Manifestações Clínicas: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e infecção por <i>Mycobacterium avium complex</i> em pacientes infectados pelo HIV.....	30
6.3.4 Apresentação Laboratorial: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e infecção por <i>Mycobacterium avium complex</i> em pacientes infectados pelo HIV.....	32
6.3.5 Apresentação radiológica: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e infecção por <i>Mycobacterium avium complex</i> em pacientes infectados pelo HIV.....	35

6.3.6 Tratamento e prevenção das infecções por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e <i>Mycobacterium avium</i> <i>complex</i> em pacientes infectados pelo HIV.....	37
6.4 MORTALIDADE: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e infecção por <i>Mycobacterium avium complex</i>	39
7 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	45
8 OBJETIVOS.....	46
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47
10 ARTIGOS.....	63
10.1 Artigo 1 - Comparative radiological features of disseminated disease due to <i>Mycobacterium tuberculosis</i> vs non-tuberculosis mycobacteria among AIDS patients in Brazil.....	63
10.2 Artigo 2 – Laboratorial features for presumptive diagnosis of disseminated tuberculosis in HIV-infected patients.....	71
10.3 Artigo 3 - In-hospital mortality of HIV-Infected patients with disseminated Mycobacterial disease in Brazil.....	76
11 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	96
12 ANEXOS.....	99
12.1 Instrumento de coleta de dados.....	99
12.2 Termo de consentimento da pesquisa.....	102

1 LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT – alanina aminotransferase

AST – aspartato aminotransferase

ATS – *American Thoracic Society*

BAAR – bacilo ácido-álcool resistente

BCG – *Bacille Calmette-Guérin*

CI – confidence interval

CV – carga viral

dl - deciliter

FDA – *Food and Drug Administration*

EUA – Estados Unidos da América

E-I – Esquema 1

E-III – Esquema 3

FOO – febre de origem obscura

g - gramas

Gama-GT – gama-glutamil transferase

HAART – *Highly active antiretroviral therapy*

HBsAg – antígeno de superfície do vírus da hepatite B

HBV – vírus da hepatite B

HCV – vírus da hepatite C

HIV – Vírus da Imunodeficiência Adquirida

HR – Hazard ratio

IC – intervalo de confiança

IP – inibidor de protease

ITR – inibidor da transcriptase reversa

l - litros

LBA – lavado bronco-alveolar

LDH – desidrogenase láctica

log – logarítimo

M. - *Mycobacterium*

MAC – *Mycobacterium avium complex*

MIC – concentração inibitória mínima (*minimal inhibitory concentration*)

mm³ – milímetro cúbico

ml - mililitros

MOTT – *Mycobacteria Other Than Tuberculosis*

MTB – *Mycobacterium tuberculosis*

NAP – p-nitro-a-acetyl-amino-b-hidroxiopropiofenona

NS – não significativo

NTM – non-tuberculous mycobacteria

OMS – Organização Mundial da Saúde

OR – *odds ratio*

PCP - pneumocistose

PCR – *polimerase chain reaction* (reação em cadeia da polimerase)

RH - rifampicina, isoniazida

RHZ - rifampicina, isoniazida e pirazimanida

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

spp - *species*

TB – tuberculose

UI – Unidades Internacionais

vs – *versus*

2 LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Curva de sobrevivência de pacientes com infecção disseminada por micobactéria e seus respectivos controles. Infecção disseminada por MAC (DMAC, N=13); infecção disseminada por TB (DTB, N=21). Pacientes controles – DMAC control (n=26) e DTB control (N=21). (pg 43)

3 LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Níveis de risco de tuberculose, conforme as taxas de incidência por 100.000 habitantes, segundo Clancy e colaboradores. (pg 17)

Tabela 2. Apresentação Clínica e Laboratorial de pacientes com MAC comparado com dois grupos de pacientes controles, um com TB e outro de pacientes HIV positivos. (pg 33)

Tabela 3. Características clínicas de 38 pacientes em, 40 casos de pacientes com micobacteriose disseminada em pacientes HIV-positivos. (pg 34)

Tabela 4. Achados radiológicos de 40 casos com SIDA e infecção disseminada por micobacterias. (pg 38)

4 RESUMO DA TESE

4.1 Resumo em Português

Base teórica: A prevalência da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em 2007 foi de 32 milhões de pacientes infectados. Das infecções oportunistas as micobactérias estão entre as principais causas de febre em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), apesar de que o uso da terapia anti-retroviral de alta potência (HAART) tenha diminuído a incidência de infecções oportunistas em pacientes com HIV. Em 2007, cerca de 700.000 pacientes apresentavam a co-infecção HIV e tuberculose (TB). Em países desenvolvidos as infecções pelo *Mycobacterium avium complex* (MAC) são a principal causa de infecção bacteriana em pacientes com SIDA.

A apresentação clínica, laboratorial e radiológica das infecções por micobactéria é inespecífica. Alguns estudos têm identificado as características que podem sugerir a infecção por TB ou MOTT (*Mycobacteria Other Than Tuberculosis*). Ainda, o diagnóstico definitivo é demorado, pois depende do crescimento em cultura de um microorganismo de crescimento lento. O prognóstico destas infecções mesmo que tratadas adequadamente, é ruim. O tratamento é difícil e a mortalidade alta.

Apesar da diminuição das infecções oportunistas em pacientes com SIDA, estas continuam a ocorrer, principalmente em países em que os pacientes não têm acesso ao HAART.

Justificativa: estudos comparando a apresentação clínica de infecções por TB e MAC incluíram um número pequeno de pacientes e as conclusões foram diversas. A mortalidade das infecções por TB e MOTT em pacientes com SIDA é elevada. Para pacientes com TB disseminada fatores preditores de mortalidade não foram determinados.

Objetivos: Determinar e comparar os aspectos clínicos, laboratoriais e radiológicos em pacientes com infecção disseminada por TB e pelo MOTT, e a mortalidade hospitalar relacionada a essas infecções, identificando preditores clínicos de mortalidade.

Métodos: Através de um estudo retrospectivo de coorte revisaram-se os prontuários de todos pacientes com SIDA e micobacteriose disseminada (TB e MOTT) que internaram no HCPA entre 1996 e 2008.

Resultados: na linha de base desta coorte foram incluídos 96 pacientes para a comparação entre a apresentação clínica dos pacientes com TB (N=65) e MOTT (N=31). Pacientes com MOTT apresentavam contagem de CD4 inferiores (mediana de 12 células/mm³ vs 42 células/mm³ para TB; P=0,002). Os pacientes com TB apresentavam mais baciloscopia positiva (48,0% vs 13,6%, P=0,01). Não houve diferença estatisticamente significativa na apresentação clínica entre as duas doenças. Os pacientes com TB apresentaram níveis medianos de lactato desidrogenase - LDH - (725,0 UI/l vs 569,0 UI/l, P=0,03) e aspartato aminotransferase - AST- (69,0 UI/l vs 45,0 UI/l, P=0,02) mais elevados que os pacientes com MOTT. Com relação à apresentação radiológica, infiltrado miliar ao Raio-X de tórax foi visto somente em pacientes com TB (28,1% vs 0,0%. P=0,01); derrame pleural foi mais comum em pacientes com TB (45,6% vs 13,0%; P=0,003). Adenopatia abdominal (73,1% vs 33,3%; P=0,003) e hipodensidades esplênicas (38,5% vs 0,0%; P=0,002) ocorreram com mais freqüência em pacientes com TB.

A mortalidade foi estudada em 118 pacientes, 82 com TB e 35 com MOTT. A mortalidade hospitalar foi de 37,4%. Na análise multivariada os fatores associados à mortalidade hospitalar e TB foram: baixos níveis de albumina (P=0,01) e internação em unidade de terapia intensiva (P=0,04). Para os pacientes com MOTT, a não utilização de terapia específica foi associada com maior mortalidade hospitalar (P=0,03).

Conclusão: Níveis mais elevados de AST e LDH, infiltrado miliar e derrame pleural ao Raio-X de tórax, adenomegalias abdominais e hipodensidades esplênicas associaram-se com o diagnóstico de TB.

A infecção disseminada por micobactérias está associada com uma alta mortalidade hospitalar. A não utilização de terapia específica para pacientes com MOTT e a hipoalbuminemia em pacientes com TB foram fatores preditores de maior mortalidade.

4.2 Abstract (Resumo em Inglês)

Background: The prevalence of infection with human immunodeficiency virus (HIV), in 2007, was 32 million of people infected. Mycobacterial infections are the main causes of fever of unknown origin in patients with AIDS. In the era of highly active antiretroviral therapy (HAART) the incidence of opportunistic infections had a dramatic decline. In 2007, 700,000 people were co-infected with HIV and tuberculosis (TB). In developed countries *Mycobacterium avium complex* (MAC) infection is the leading cause of bacterial infections in patients with AIDS. The clinical, laboratory and radiological presentation of mycobacteria infections are nonspecific, because of that, the diagnosis is sometimes neglected. Treatment of these infections requires the use of drugs for long periods of time and despite of that, mortality is high. Studies comparing the clinical presentation of TB and MAC infections included a small number of patients and conclusions were diverse. The mortality rate for TB infections and MAC in patients with AIDS is high. For patients with disseminated TB, predictors of in-hospital death were not determined.

Objectives: Determine and compare clinical, laboratory and radiological features of patients with disseminated TB and MOTT (Mycobacteria Other Than Tuberculosis). Determine in-hospital mortality rate related to these infections, and identify predictors of death.

Methods: A retrospective cohort study was conducted. From 1996 to 2008 all patients with the diagnosis of HIV infection and disseminated mycobacterial disease were included.

Results: Ninety six patients were included for clinical comparison between TB (N = 65) and MOTT (N = 31). Patients with NTM had lower CD4 T cells counts (median 13.0 cells/mm³ vs 42.0 cells/mm³, P=0.002). Patients with TB had: significantly more positive acid-fast smears (48.0% vs 13.6%, P=0.01); greater median levels of aspartate aminotransferase – AST - (69.0 vs 45.0, P=0.02) and lactate dehydrogenase – LDH - (725.0 vs 569.0, P=0.03). On chest X-ray, miliary infiltrate was only seen in patients with TB (28.1% vs 0.0%, P=0.01).

Pleural effusion was more common in patients with TB (45.6% vs 13.0%, $P=0.01$). Abdominal adenopathy (73.1% vs 33.3%, $P=0.003$) and splenic hypoechoic nodules (38.5% vs 0.0%, $P=0.002$) were more common in patients with TB.

Mortality was studied in 118 patients (82 with TB and 35 with MOTT). The overall mortality rate was 37.4%. In multivariate analysis the factors associated with mortality and TB were: low levels of albumin ($P=0.01$) and hospitalization in intensive care unit ($P=0.04$). For patients with MOTT, the lack of specific therapy was associated with in-hospital death ($P = 0.03$).

Conclusion: Levels of AST and LDH, miliary infiltrate and pleural effusion in chest X-ray, abdominal adenopathy and splenic hypoechoic nodules were associated with the diagnosis of TB. Lack of specific therapy for patients with MOTT and hypoalbuminemia in patients with TB were identified as predictors of death.

5 INTRODUÇÃO

Desde os primeiros relatos de infecção relacionada ao vírus da imunodeficiência adquirida humana (HIV) no início da década de oitenta muito se evoluiu em termos do diagnóstico e manejo desta infecção [1-4]. O uso de terapia anti-retroviral de alta potência (HAART) modificou a história natural da infecção pelo HIV a partir da segunda metade da década de 90 [5]. Com o uso de inibidores da protease (IP) associados com os inibidores da transcriptase reversa (ITR), que são um dos principais componentes do esquema HAART, houve um aumento significativo da sobrevivência dos pacientes, associada a uma melhora progressiva na qualidade de vida [6, 7].

As infecções por micobactérias atípicas (do grupo MOTT – *Mycobacteria Other Than Tuberculosis*), cuja principal agente infectante em pacientes com SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida Humana) é o *Mycobacterium avium-intracelulare complex* (MAC), acomete pacientes com níveis de CD4 muito baixos, inferiores a 50 células/mm³. Enquanto que as infecções por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) podem acometer pacientes com imunidade mais elevada [1-4, 8].

O MAC em países desenvolvidos é considerado uma importante causa de infecção bacteriana em pacientes com SIDA [3, 4]. Sua prevalência em países em desenvolvimento pode variar de 0 a 45% [9-11]. Com o HAART houve uma diminuição na incidência de infecções oportunistas nesses pacientes [1, 2, 5-7]. Dessa forma, infecções pelo MAC, diminuíram significativamente na era pós-HAART [1].

Por outro lado, nas infecções por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) esta redução não foi tão dramática na era pós-HAART, quando comparados com pacientes com diagnóstico de infecção por MAC. Alguns estudos observacionais demonstraram o efeito protetor do HAART contra tuberculose (TB) em pacientes infectados pelo HIV [7, 12]. O acesso universal ao HAART no Brasil fez com que o risco de infecção por MTB em pacientes infectados pelo HIV diminuísse [13, 14], embora esta infecção ainda seja endêmica em nosso país [15, 16].

A prevalência global da infecção por TB foi de 32% (1,86 bilhões) em 1997, ano em que 0,18% da população mundial (10,7 milhões de pessoas)

apresentavam co-infecção por TB e HIV [17]. Em 2006, 9,2 milhões de casos novos foram notificados mundialmente pela Organização Mundial da Saúde (OMS), atingindo-se 1,7 milhões de óbitos por TB. Relativamente aos pacientes infectados pelo HIV houve 0,7 milhões de casos, com 0,2 milhões de óbitos por TB [16].

O diagnóstico precoce destas infecções é difícil, pois depende da identificação em meio de cultura de uma bactéria de crescimento lento [18, 19]. Além disso, o diagnóstico baseado somente nos aspectos clínicos é pouco preciso em decorrência da pouca especificidade das apresentações clínica, laboratorial e radiológica [20-26]. Este diagnóstico é fundamental, pois o tratamento das duas infecções é distinto [27-29] e a mortalidade é elevada mesmo após a instituição do tratamento adequado [30, 31].

Fatores de risco relacionados à mortalidade por doença disseminada por micobactérias são bem melhor determinados para o MAC em pacientes com SIDA. Para os pacientes com HIV e TB, estudos sobre esses fatores de risco são escassos e não há dados em pacientes com doença disseminada [32-35].

6 REVISÃO DA LITERATURA

6.1 *Mycobacterium tuberculosis*

6.1.1 Epidemiologia

A maioria dos casos de TB está concentrada nos países em desenvolvimento [16, 17]. A TB é a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo, especialmente na África e na Ásia. Em 2006 a estimativa era de 14,4 milhões de casos prevalentes. Globalmente 9,2 milhões de novos casos e 1,7 milhões de óbitos por TB ocorreram em 2006, destes, 0,7 milhões (8% do total) de casos e 0,2 milhões de óbitos ocorreram em pacientes infectados pelo HIV [36]. Índia, China, Indonésia, África do Sul e Nigéria são os cinco primeiros países no mundo em número absoluto de casos. A África tem a maior incidência per capita: 363 casos/100.000 habitantes.

De modo geral, os casos de TB no mundo estão aumentando. O número de casos estabilizou-se ou diminuiu no oeste e centro da Europa, América do norte e do sul e no oriente médio. Por outro lado, vem aumentando na antiga União Soviética e na África subsaariana. A infecção pelo HIV é a principal causa para o aumento de casos de tuberculose nas regiões com alta prevalência de TB [36-38].

No Brasil a prevalência de TB é de 77 casos/100.000 habitantes com incidência de 60 casos/100.000 habitantes/ano. A prevalência de co-infecção com o HIV na população adulta é de 17%, segundo boletim da OMS em 2007 [16]. Na cidade de Porto Alegre a incidência de TB no ano de 2004 foi de 102 casos/100.000 habitantes [39], um nível de alto risco segundo a classificação de Clancy, 1991 (incidência > 100 casos/100.000 hab) [40] – tabela 1.

6.1.2 Microbiologia

Mycobacterium tuberculosis é um dos membros do grupo *Mycobacterium tuberculosis complex* (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canettii*). É um bacilo de crescimento lento, com tempo

de geração de 15 a 20 horas. Período prolongado se comparado com menos de uma hora de tempo de geração para a maioria das bactérias. O crescimento visível da micobactéria em meio de cultura sólido demora em torno de três a seis semanas. Na baciloscopia o MTB se comporta como um Gram positivo fraco ou como bastões sem coloração, denominados “ghosts”. A presença da ácido-álcool resistência (capacidade de resistência à descoloração da fucsina com uma composição de álcool-ácido) é praticamente sinônimo de identificação de micobactéria, apesar de que *Nocardia* spp e outros organismos também podem ser identificados como ácido-álcool resistentes ao exame direto [41].

Tabela 1. Níveis de risco de tuberculose, conforme as taxas de incidência por 100.000 habitantes, segundo Clancy e colaboradores [40].

Coeficiente de Incidência	Risco de Tuberculose
>1.000/100.000	Epidemia
>100/100.000	Alto Risco
~10/100.000	Baixo risco
1/100.000	Em eliminação
0,1/100.000	Eliminada

A micobactéria em meio líquido tende a crescer em grupos paralelos, produzindo uma característica de colônia de crescimento em cordões [41]. O crescimento em cordões serve como um guia para utilização de técnicas moleculares de PCR (*polimerase chain reaction*) para identificação da micobactéria e definição de sua espécie [42].

Vários autores [43-45] têm reportado o elevado valor preditivo positivo para a presença de cordões em meio de cultura e o diagnóstico de MTB. No estudo de McCarter [43], o valor preditivo positivo e o negativo para a identificação de MTB foi de 97,4% e 96,5% em laboratórios com prevalência de 25% de culturas positivas para MTB. No entanto, os valores preditivos positivo e negativo foram respectivamente de 53,0% e 85,4%, para a prevalência de 1%; 95,2% e 99,9%, para a prevalência de 5%; e 99,4% e 98,1%, para a

prevalência de 15% de culturas positivas para MTB. É importante lembrar que algumas espécies de MOTT podem formar pseudo-cordões que podem ser interpretados como cordões pelo microscopista inexperiente [46].

A cultura é o padrão ouro para diagnóstico das infecções por micobactérias. Três meios de cultura são utilizados usualmente para identificação: meio sólido a base de ovo (*Löwenstein Jensen*), meio sólido a base de agar (*Middlebrook 7H11*) e o meio líquido (*Middlebrook 7H12*). Os meios líquidos usualmente levam de uma até três semanas para identificação do microorganismo, em comparação com três a oito semanas dos meios sólidos. Apesar disso, com o meio sólido é possível fazer uma quantificação do crescimento, observar a morfologia da micobactéria e observar o crescimento de algumas espécies que não crescem em meio líquido. Por isso recomenda-se padronização dos meios sólidos e líquidos para diagnóstico da infecção [41, 47]. Os meios líquidos automatizados (*BACTEC 460 TB*, *BACTEC 960*) são os mais comumente utilizados. Os métodos de centrifugação e lise para identificação de patógenos intracelulares não oferecem vantagens com relação ao sistema *BACTEC* [48].

Com relação aos métodos moleculares para o diagnóstico, dois kits comercializados são aprovados pelo FDA (*Food and Drug Administration*) americano, o *Direct test* (*Gen probe, San Diego CA*) empregado na identificação das espécies de micobactérias e o *AMPLICOR Mycobacterial Test* (*Roche Diagnostic Systems, Basel, Switzerland*) empregado na detecção de micobactérias. A sensibilidade dos métodos moleculares é intermediária em relação à sensibilidade dos métodos de exame direto (baciloscopia) e cultura. Em pacientes com baciloscopia negativa esta sensibilidade varia de 40%-77% e a especificidade é de mais de 95%, enquanto que nos pacientes com baciloscopia positiva a sensibilidade e especificidade são superiores a 95% [49-52].

Para diferenciação entre as espécies de *Mycobacterium tuberculosis complex* e outras micobactérias pelos métodos de cultivo necessita-se utilização de um composto intermediário da síntese do cloranfenicol (p-nitro- α -acetyl-amino- β -hidroxipropiofenona), conhecido como NAP. Este composto é capaz de inibir o crescimento das micobactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, mas não inibe o crescimento das micobactérias atípicas, as

MOTT. Quando o crescimento é inibido na presença do NAP, a produção do CO₂ também é inibida, sendo indicada por um índice de crescimento constante ou decrescente, enquanto que as MOTT, com a produção de CO₂, apresentam um índice de crescimento crescente. O NAP tem uma correlação de aproximadamente 100% para diferenciação entre *Mycobacterium tuberculosis complex* e MOTT, quando comparados com testes bioquímicos tradicionais de identificação de micobactérias [53].

Com relação aos testes de susceptibilidade para a tuberculose, há uma referência internacional para padronização destes testes – Global Network of Supranational Reference Laboratories (SRLs) – que serve de parâmetro para controle de qualidade dos testes de susceptibilidade. Há a padronização de resistência para isoniazida, rifampicina, etambutol e estreptomicina. Para pirazinamida não há uma definição, refletindo a dificuldade de se ter uma medida confiável de resistência para este agente [54].

As mutações de resistência para a rifampicina ocorrem em uma taxa de 1/10¹⁰ divisões celulares e para isoniazida na taxa de 1/10⁷-10⁹ divisões celulares. O que corresponde a uma frequência de resistência de 1/10⁸ para rifampicina e 1/10⁶ para isoniazida. Como uma cavidade pulmonar por tuberculose pode conter 10⁷ bacilos, espontaneamente pode ocorrer uma mutação de resistência, mais comumente para isoniazida, sem que haja pressão seletiva de tuberculostáticos.

A Organização Mundial da Saúde e a *International Union Against Tuberculosis* criaram as definições para resistência microbiana para tuberculose e três categorias de exames foram padronizadas:

- O método de concentração absoluta (MIC – concentração inibitória mínima);
- O método de razão de resistência;
- O método de proporção;

No método de concentração absoluta a droga é incorporada ao meio sólido e a resistência é definida como a menor concentração capaz de inibir o crescimento da micobactéria (<20 colônias). A variação no tamanho do inóculo é a principal fonte de erros nesta técnica. O método de razão de resistência é um refinamento da técnica anterior, em que diferentes concentrações inibitórias

mínimas são controladas quando o isolado é testado em diferentes lotes de meios contendo a droga. A razão é feita com o MIC testado dividido pelo MIC de uma amostra susceptível padrão. Se esta razão é de dois ou menos o isolado é sensível se oito ou mais, altamente resistente. No método de proporção o isolado é considerado susceptível se há uma proporção de bactérias resistentes abaixo de um limiar crítico que varia de droga para droga. Para isoniazida e rifampicina, por exemplo, esta proporção é menor que 1%.

Com a utilização de métodos não-radiométricos automatizados para cultivo da micobactéria, estudos de resistência utilizando este método de cultivo têm sido realizados. Este método nada mais é que uma modificação do método de proporção adaptado para este tipo de cultivo.

Novos métodos moleculares para detecção de resistência, têm oferecido vantagens em termos de tempo e necessidade mínima do cultivo da micobactéria. As desvantagens deste método primeiramente são os custos elevados, a presença de genes de mutação que não necessariamente se correlacionam com não resposta ao tratamento e a aplicabilidade clínica do método [54].

6.1.3 Patogenia

A transmissão da TB ocorre pela dispersão no ar de partículas provenientes do trato respiratório. As gotículas de 1-5 μm de diâmetro contendo a micobactéria ficam suspensas em dispersão, podendo ficar no ar por horas após a expectoração pelo indivíduo com tuberculose pulmonar ou laríngea [41]. A partícula, quando inalada, chega aos alvéolos distais. A micobactéria é então fagocitada pelos macrófagos alveolares, iniciando o processo chamado de complexo primário (contenção da infecção) ou o processo de doença progressiva primária. Os macrófagos infectados levam a micobactéria para as cadeias de linfonodos locais e a partir daí pela via hematogênica são disseminados pelo corpo. O risco de desenvolvimento de doença varia de acordo com a idade e imunidade do indivíduo, mas é estimado que seja de 10%, sendo que metade desse risco ocorre nos primeiros dois anos após a infecção [37]. Durante a fase pré-alérgica (antes de conversão tuberculínica)

alguns tecidos favorecem a retenção e a multiplicação da micobactéria, tais como linfonodos, rins, epífises distais de ossos longos, corpos vertebrais, meninges e, principalmente, zonas posteriores dos lobos superiores dos pulmões [41].

A imunidade celular se desenvolve em torno de 2-8 semanas após a infecção. Linfócitos T e macrófagos conseguem conter as micobactérias em granulomas com centro necrótico dotados de micobactérias mortas. Esta fase coincide com o teste tuberculínico positivo. Quando esta contenção não ocorre pode haver o desenvolvimento de doença ativa, que é mais comum em crianças com menos de cinco anos, ou em pacientes infectados pelo HIV, principal fator de risco para doença ativa em adultos [37, 55].

A doença crônica pulmonar em adultos se caracteriza por acometimento e retenção das micobactérias nas porções posteriores dos ápices pulmonares devido ao ambiente hiper-oxigenado e à deficiência de fluxo linfático, facilitando a multiplicação bacilar nessas regiões. Este é o principal sitio de acometimento em pacientes adultos [37, 41].

Após a infecção primária, a doença pode reaparecer por reativação ou nova infecção. Principalmente pacientes submetidos a um estado de imunossupressão que incluem a infecção pelo HIV, uso de corticóides e quimioterápicos, transplantes, neoplasias, têm um risco maior de reativação. No entanto, em alguns contextos epidemiológicos como os que ocorrem em países com precárias condições sócio-econômicas e níveis endêmicos de infecção, os pacientes podem apresentar uma alta probabilidade de nova infecção, tornando às vezes difícil a diferenciação entre re-infecção e reativação [56-58].

A infecção por TB, especialmente pulmonar, pode ocorrer em um momento precoce da infecção pelo HIV, geralmente antes de outras infecções oportunistas, tanto que tuberculose pulmonar em paciente infectado pelo HIV não é uma doença definidora de SIDA [58]. À medida em que a imunossupressão avança nos pacientes infectados pelo HIV, o risco de doença extra-pulmonar e bacteremia aumenta [59]. Frequentemente os pacientes com bacteremia apresentam outros sinais e sintomas característicos de doença disseminada [21].

6.2 Micobactérias “atípicas” (MOTT – *Mycobacteria Other Than Tuberculosis*)

6.2.1 Epidemiologia

O aparecimento da pandemia de SIDA levou a um melhor entendimento das infecções por MOTT, especialmente o MAC. Essas micobactérias raramente causavam doença, mesmo em pacientes imunossuprimidos. A deficiência de imunidade celular grave e prolongada dos pacientes infectados pelo HIV trouxe a possibilidade de que microorganismos praticamente sem virulência fossem causadores de doenças graves [3, 4].

O MAC causa doença disseminada grave em pacientes com SIDA [60], sendo a principal infecção bacteriana em países desenvolvidos, podendo afetar 15% a 40% dos pacientes com SIDA [3]. A incidência de infecção por MAC em pacientes HIV-positivos é de aproximadamente 20% no primeiro ano e 43% após dois anos do diagnóstico de SIDA. O desenvolvimento de doença está relacionado com o nível de CD4 e não com fatores como idade, sexo ou etnia. Dessa forma, a incidência de MAC foi de 39% nos pacientes com CD4 < 10 células/mm³, 30% em pacientes com 10-19 células/mm³, 20% com CD4 entre 20-39 células/mm³, 15% com CD4 entre 40-59 células/mm³, 8% entre 60-99 células/mm³ e 3% naqueles pacientes com CD4 entre 100-199 células/mm³, no trabalho de Nightingale e colaboradores [4].

Em Buenos Aires, no estudo de Di Lonardo e colaboradores [61], a prevalência de infecção por MAC em pacientes HIV-positivos foi de 5,8% de 2521 amostras enviadas para cultura. Cinquenta e cinco por cento das culturas eram de sítios extra-pulmonares e 100% dos pacientes com MAC foram identificados pelo método de cultura.

Em São Paulo, Hadad e colaboradores [62] avaliaram 1032 culturas de micobactéria entre 1995 e 1998. Em 1995, na era pré-HAART, a prevalência de hemocultura positiva para MAC foi de 59,2% contra 28,6% de positividade para o MTB. Esta relação se inverteu em 1998 no pós-HAART, 28,6% de positividade para MAC e 64,3% de positividade para MTB. Inversão muito provavelmente relacionada à proteção do HAART sobre as micobactéria atípicas, revelando a maior virulência das infecções por MTB que podem

ocorrer em indivíduos com o sistema imunológico mais preservado. Esta diminuição na prevalência de infecções por MOTT foi confirmada por outros autores [31, 63]. Nakatani e colaboradores estudaram a prevalência de *Mycobacterium avium* e MTB em culturas de sangue de pacientes com SIDA, febre e $CD4 \leq 100$ células/mm³. De 80 pacientes brasileiros estudados, 15% tiveram hemoculturas positivas, sendo que MAC foi identificado em 8,8%, em pacientes com uma média de linfócitos CD4 de 48,5 células/mm³ e, o *M. tuberculosis* foi identificado em 6,2%, em pacientes com CD4 médio de 80,0 células/mm³ [63].

Em Porto Alegre, Pasqualotto e colaboradores, revelaram uma prevalência de 1,5% de positividade para MOTT em cultura de diversas amostras enviadas ao laboratório e revisadas retrospectivamente [64]. Esta baixa prevalência ocorreu porque apenas 51% dos pacientes desse estudo eram HIV positivos, 80,4% das amostras era proveniente do trato respiratório e apenas 1% eram amostras de medula óssea. Amostras de sangue não foram relatadas no estudo.

A constatação de que a incidência de infecções por MAC é menor em países em desenvolvimento fez surgir a hipótese de que infecções por MTB poderiam ser um fator protetor contra infecções por MAC [65]. No estudo de Fordham von Reyn e colaboradores [66] ocorreu menor incidência de MAC em pacientes com SIDA em países em desenvolvimento (Trinidad e Quênia), quando comparado com países desenvolvidos (Estados Unidos da América e Finlândia), sugerindo que as causas que contribuíram para esse fato estariam relacionadas à intensidade do grau de exposição à micobactéria e ao grau de imunidade dos pacientes acometidos. Sterling e colaboradores [67] demonstraram uma incidência semelhante de infecções por MAC em pacientes HIV-positivos com infecção prévia por MTB, comparada com pacientes sem infecção por MTB. De 30 pacientes com infecção ativa por MTB, oito desenvolveram, posteriormente à TB, infecção disseminada por MAC, enquanto que, de 1148 pacientes sem infecção prévia por MTB, 208 pacientes desenvolveram infecção por MAC (RR 1,5; IC 0,8-2,7; P=0,2), contrariando a hipótese de que infecções por TB atuariam como um fator de proteção contra infecções pelo MAC.

6.2.2 Microbiologia

As micobactérias atípicas ou micobactérias não-tuberculosas perfazem um grupo grande de bactérias, que incluem o *M. abscessus*, *M. avium*, *M. celatum*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. genavense*, *M. gordonae*, *M. haemophilum*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. simiae*, *M. szulgai* e *M. xenopi*. Os mais importantes causadores de doença pulmonar e infecção disseminada em pacientes HIV-positivos são *M. avium* e *M. intracellulare* (*M. avium complex*). Outras espécies importantes de MOTT passíveis de causar doença em pacientes com SIDA são o *M. kansasii*, *M. gordonae*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* [65].

Com relação ao tempo de crescimento, o MAC, *M. kansasii*, *M. xenopi* apresentam crescimento lento (14-21 dias ou mais em meios usuais); *M. fortuitum*, *M. chelonae* e *M. abscessus*, apresentam crescimento rápido (3-7 dias); e *M. gordonae* e *M. marinum* apresentam crescimento intermediário (7-10 dias) nos meios de cultura [68].

A forma de identificação desse grupo de micobactérias segue a mesma rotina de identificação de *Mycobacterium tuberculosis* que consiste no meio sólido à base de ovo (*Löwenstein-Jensen*), meio sólido à base de agar (*Middlebrook 7H11*) e o meio líquido (*Middlebrook 7H12*). Os meios sólidos são mais demorados para identificar o crescimento do MAC (até 30 dias), ao passo que os meios líquidos podem identificá-lo em 14 dias [69].

Enumeram-se em seguida os métodos de hemocultura mais utilizados para identificação de MOTT:

- *ISOLATOR 10*, centrifugação e lise em que há a inspeção visual do sangue processado em meio sólido;
- Sistema *BACTEC 13A*, em que há inspeção intermitente (duas vezes por semana) de material inoculado em meio líquido;
- Métodos automatizados de detecção e determinação contínua como o *BacT/ALERT MB*, *MYCO/F LYTIC*.

Os métodos automatizados (monitorizados continuamente) *BacT/ALERT MB* e *MYCO/F LYTIC*, quando comparados com métodos manuais (*ISOLATOR 10* e *BACTEC 13A*), são capazes de identificar as diversas espécies micobactérias atípicas com um menor tempo de incubação (12 a 15 dias). Os

meios de cultura que identificaram mais rapidamente as micobactérias foram em ordem crescente de tempo para identificação: *BacT/ALERT MB*, *MYCO/F LYTIC*, *BACTEC 13A* e o *ISOLATOR 10* [19].

6.2.3 Patogenia

As micobactérias atípicas, especialmente o MAC, raramente causam infecção em pacientes imunocompetentes. Seu fator de virulência não está bem definido e o isolamento do MAC em cultura deve ser considerado de baixa virulência. As infecções em pacientes imunocompetentes são na maioria das vezes autolimitadas. Portanto, essas micobactérias são dependentes da deficiência na imunidade celular para tornarem-se patogênicas.

Esta infecção acomete com frequência pacientes com SIDA com contagens de linfócitos CD4 inferior a 50 células/mm³ [3, 4]. Nesses pacientes estes organismos têm um poder replicativo maior que no ambiente [70].

Esta infecção é adquirida do ambiente e não é disseminada de pessoa para pessoa. A infecção pode ser iniciada a partir da inalação da micobactéria ou ingestão da mesma, resultando em infecção pulmonar ou do trato gastrintestinal, respectivamente. A doença ocorre após uma infecção primária [71], ao contrário da TB, que além da infecção primária, pode surgir por reativação de uma infecção passada [56-58]. Em pacientes com SIDA a infecção ocorre após a aquisição recente da micobactéria, a reativação de uma colonização antiga é rara.

O MAC inicialmente coloniza o trato gastrintestinal ou respiratório para em seguida causar doença disseminada. Nas séries clínicas, o trato gastrintestinal foi a porta de entrada para infecção em mais de 90%. A bactéria penetra pela mucosa do trato gastrintestinal e é fagocitada por macrófagos da lâmina própria, disseminando-se pelo tecido submucoso. Frequentemente apenas um organismo solitário é encontrado na lâmina própria sem aparente anormalidade da mucosa. Nos pacientes infectados em que os mecanismos de defesa locais estão comprometidos, há uma produção reduzida de citocinas o que diminui a ativação de macrófagos na destruição destes microorganismos. Além disso, com a deficiência de imunidade celular a destruição de macrófagos

infectados também está reduzida nestes pacientes. Por fim, a formação de granulomas, um terceiro mecanismo de defesa contra a micobactéria nos tecidos, está muito comprometida nestes pacientes. Metade deles não forma granulomas e aqueles em que há alguma formação deste, o fazem de forma defeituosa.

Replicação local do microorganismo leva a formação de um foco localizado no trato gastrointestinal que pode ser visualizado, endoscopicamente, por lesões puntiformes de 2-4 mm, marca registrada da infecção por MAC no trato gastrointestinal. A doença pode ocorrer em qualquer ponto do trato gastrointestinal, mas o duodeno é a porção mais acometida. A multiplicação não controlada da micobactéria pode levar a um espessamento da mucosa do intestino, que pode ser detectada pela radiografia.

Os linfáticos levam a micobactéria aos gânglios, onde as micobactérias novamente escapam da ação dos macrófagos e após, o microorganismo entra na corrente sanguínea, sendo transportado via células monocitárias. A disseminação hematogênica pode ocorrer até vários sítios. As bactérias são captadas pelas células fagocitárias e órgãos do sistema reticuloendotelial, sendo o baço, a medula óssea e o fígado seus locais preferenciais. Embora o MAC possa ser encontrado em virtualmente qualquer órgão.

A entrada do MAC na corrente sanguínea é provavelmente a causa da febre e suores noturnos, principais sintomas relacionados à infecção, que são mediados por níveis elevados de fator de necrose tumoral e interleucina 6. Estes níveis elevados de interleucinas não se relacionam a um controle da infecção e sim refletem uma resposta disfuncional de um sistema imunológico incompetente. A destruição tecidual é rara e a maioria dos sinais e sintomas relacionados à infecção por MAC está relacionada à produção destas citocinas [70].

Se não tratada a infecção progride, podendo acometer todo o trato gastrointestinal levando as síndromes de má absorção, tornando sobrevida dos pacientes, curta. O óbito geralmente ocorre em associação com outras infecções oportunistas.

6.3 Micobacteriose disseminada em pacientes infectados pelo HIV: *Mycobacterium tuberculosis* e infecção por *Mycobacterium avium* complex

6.3.1 Febre no paciente com HIV

As infecções são as principais causas de febre de origem obscura (FOO) em pacientes infectados pelo HIV, ao contrário do que ocorre em pacientes HIV negativos com FOO [72-74]. Nos pacientes HIV positivos com febre, a causa da FOO é identificada em aproximadamente 90% dos casos e o principal agente etiológico é a infecção por micobactérias [72, 75-84].

Classicamente a febre de origem obscura é definida como febre (temperatura >38° C) por mais de três semanas, ou duas visitas ao consultório ou três dias de internação hospitalar. Para os pacientes com HIV a definição é a mesma: febre por mais de três semanas na comunidade ou por mais de três dias durante internação com sorologia positiva para o HIV e sem foco infecciosos definido após investigação inicial [85].

Para investigação de FOO na revisão sistemática de artigos publicados entre 1996 e 2000, Mourad e colaboradores [86] idealizaram uma seqüência diagnóstica para pacientes HIV-negativos com FOO. Após uma avaliação clínica inicial, e a exclusão de medicamentos como causa de febre, o primeiro exame diagnóstico recomendado é a tomografia computadorizada de abdome. Seguem-se os exames de cintilografia, ecocardiograma, exame de eco-doppler de membros inferiores, chegando ao final até biópsia hepática, se a causa não for definida com os exames anteriores. Para os pacientes com HIV os exames de imagem também são de auxílio no diagnóstico de FOO [76, 83].

Nos anos 2000 com a consolidação da terapia HAART, principalmente em países desenvolvidos, ocorreu uma diminuição nos casos de FOO em pacientes HIV-positivos, no entanto a etiologia continuou a ser a mesma [87]: as infecções por micobactérias. Com o advento do HAART uma nova entidade como causa de febre tornou-se mais evidente em pacientes HIV positivos, a síndrome de reconstituição imunológica pós-terapia anti-retroviral [88-92]. As deteriorações clínicas, laboratoriais ou radiológicas algumas semanas após o início da terapia anti-retroviral, com a recuperação do CD4 e diminuição da

carga viral, são reconhecidas como síndrome de reconstituição imunológica em pacientes infectados pelo HIV. Aproximadamente 10-25% dos pacientes que iniciam anti-retrovirais podem apresentar a síndrome [88]. Dentre os fatores de risco para síndrome de reconstituição imunológica incluem-se: pacientes jovens, nível de CD4 baixo, presença de uma infecção latente e forte recuperação de CD4 e controle de carga viral [88, 89].

Tuberculose e infecções por MAC estão entre as principais causas da síndrome de reconstituição imunológica [90-92]. Em pacientes com TB e síndrome de reconstituição imunológica as principais manifestações clínicas são: febre, linfadenopatias, piora dos sintomas respiratórios. Ainda podem ocorrer perda de função renal, síndrome da resposta inflamatória sistêmica e tuberculomas cerebrais em pacientes com doença disseminada. Para os pacientes com MAC esses sintomas são principalmente relacionados à adenomegalias com ou sem formação de abscessos e supuração. Outras manifestações menos comuns são: insuficiência respiratória, piomiosites, doença intra-abdominal [93].

Considerando a alta prevalência das infecções por micobactéria como causa de FOO em pacientes HIV positivos, a alta frequência do acometimento abdominal com formação de granulomas, adenomegalias ou abscessos em pacientes com diagnóstico de tuberculose disseminada e doença por MAC [94-99], o exame de imagem do abdome torna-se uma importante ferramenta diagnóstica para elucidação de febre de origem obscura em pacientes com HIV.

6.3.2 Critérios diagnósticos de infecção por micobactérias em pacientes com SIDA

Os métodos diagnósticos de infecção por TB ou MAC em pacientes com SIDA não diferem dos utilizados para pacientes sem infecção pelo HIV.

Considerando que o MOTT pode ser um colonizante do trato respiratório especialmente em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, o critério diagnóstico microbiológico de pacientes com infecção por MOTT em pacientes

HIV positivos e negativos obedece às diretrizes da American Thoracic Society (ATS) [100]:

1. Cultura positiva de pelo menos dois escarros expectorados; ou
2. Cultura positiva em pelo menos um lavado bronco-alveolar (LBA); ou
3. Biópsia transbrônquica ou pulmonar com evidência histopatológica de infecção (presença de granulomas ou bacilos ácido-álcool resistentes) e cultura positiva para MOTT; ou
4. Biópsia com histopatologia positiva e cultura positiva para MOTT no escarro ou LBA.

O diagnóstico de infecção disseminada pelo MAC em pacientes com SIDA, é feita usualmente pela hemocultura [31]. Uma cultura única de sangue tem sensibilidade de 90% [100]. É recomendado que uma cultura seja realizada, com repetição do exame quando o resultado for negativo.

Os critérios diagnósticos para tuberculose podem variar conforme a localidade. Pacientes com tosse prolongada (por mais de duas semanas) em locais endêmicos para TB devem ser pesquisados para doença por tuberculose. A cultura é o teste diagnóstico necessário para confirmar a doença. Com relação ao exame baciloscópio, a sensibilidade varia de 50 a 80%. Em países de alta endemicidade uma baciloscopia positiva tem como causa a TB em 95% dos casos [37].

Para o diagnóstico de doença disseminada por TB recomenda-se [101, 102]:

1. Isolamento da micobactéria em cultura de sangue, medula óssea ou fígado; ou
2. Identificação da micobactéria em dois sítios não contíguos; ou
3. Isolamento de MTB em um órgão e demonstração histológica de granulomas caseosos em medula óssea, fígado ou outro sítio não contíguo; ou
4. Isolamento de MTB em um órgão mais infiltrado micronodular ao Rx.

A sensibilidade das hemoculturas para detecção do MTB é menor que os hemocultivos para identificação de MAC, ficando em torno de 60% [103].

6.3.3 Manifestações Clínicas: *Mycobacterium tuberculosis* e infecção por *Mycobacterium avium complex* em pacientes infectados pelo HIV

A apresentação clínica das infecções disseminadas causadas por MTB e MAC em pacientes com SIDA é pouco específica. Pacientes com tuberculose e HIV têm como principal manifestação, além do acometimento pulmonar, a presença de doença extra-pulmonar com envolvimento de linfonodos e doença disseminada [99]. Febre, sudorese noturna, emagrecimento, inapetência, diarreia, linfadenopatias são manifestações clínicas mais comuns de tuberculose disseminada [20]. As infecções por MAC em pacientes com SIDA caracterizam-se principalmente por manifestações sistêmicas que incluem anemia, febre, perda de peso, sudorese noturna e fadiga muitas vezes associadas com diarreia e elevação da fosfatase alcalina, com evidência de comprometimento do sistema retículo-endotelial como o fígado, baço, e medula óssea [20, 104].

Gonzales e colaboradores compararam a apresentação clínica de tuberculose pulmonar e tuberculose extra-pulmonar em pacientes HIV positivos e negativos em Houston [105]. Os pacientes com diagnóstico de HIV apresentavam mais manifestações extra-pulmonares que os pacientes HIV negativos (131/538 pacientes vs 211/1340; $P < 0,001$). Dos 538 pacientes com doença extra-pulmonar as manifestações clínicas mais comuns foram: tremores (74%), febre (56%), tosse (49%), anorexia e perda de peso (44%), sudorese (39%), fadiga (29%) e dispnéia (24%). Sudorese (51% vs 39%), perda de peso (59% vs 44%), tosse (82% vs 49%), anorexia (61% vs 44%), fadiga (37% vs 29%), dispnéia (30% vs 24%), hemoptise (20% vs 4%) foram significativamente mais comuns em pacientes com tuberculose pulmonar. Dor abdominal (9% vs 6%) e diarreia (10% vs 8%) foram significativamente mais comuns nos pacientes com doença extra-pulmonar. Outras variáveis associadas com doença extra-pulmonar nesse estudo foram: raça negra (OR 1,86), cirrose hepática (OR 2,33) e infecção pelo HIV (OR 3,11). Ainda, foram identificados como fatores protetores contra TB extra-pulmonar: idade maior que 18 anos (OR 0,48), nascimento fora dos EUA (OR 0,59), menor renda (OR 0,69), fumo (OR 0,54), encarceramento (OR 0,62), contato sabido com

tuberculose (OR 0,67), história prévia de tuberculose (OR 0,29), situação de aglomeração (OR 0,70).

As manifestações clínicas de TB em pacientes HIV positivos e negativos também foram estudadas por Kassu e colaboradores [106]. De 257 pacientes, 134 (52,1%) infectados pelo HIV, os sintomas mais comuns foram: febre baixa (93%), perda de peso (90%), tosse (82%), dor torácica (37%), hemoptise (20%) e diarreia (10%). Os sinais clínicos mais comuns foram em ordem decrescente: crepitação, linfadenopatia, hidrotórax, consolidações, cavitações, infecção por herpes zoster e organomegalias. Os pacientes infectados pelo HIV tiveram significativamente mais perda de peso (OR 1,8), tosse por menos de cinco meses (OR 3,3), crepitação (OR 1,8), diarreia crônica (OR 2,9), infecção por herpes zoster (OR 17,7). Em conclusão, estas manifestações clínicas ajudaram a diagnosticar tuberculose em pacientes HIV positivos.

Considerando as infecções por TB e MAC em pacientes com HIV: em um estudo retrospectivo de 271 pacientes com HIV e tuberculose, as manifestações clínicas mais comuns na apresentação foram: febre baixa, tosse, perda de peso e linfadenopatia [107]; Roos e colaboradores estudaram retrospectivamente vinte pacientes com HIV e infecção por MAC. As manifestações clínicas mais comuns foram: febre (78%), perda de peso (56%), diarreia (21%), tosse (29%), dor abdominal (16%), sudorese noturna (14%) [108].

Rolla e colaboradores [109] compararam a apresentação clínica de 52 pacientes com MAC e HIV contra 50 controles HIV positivos sem infecção por MAC e com $CD4 < 50$ células/mm³. Neste estudo os pacientes com MAC apresentaram mais frequentemente sintomas respiratórios e digestivos quando comparados aos controles sem infecção por MAC ($P < 0,001$).

Pettipher e colaboradores [22] estudaram pacientes com MAC e tuberculose em pacientes com SIDA na África do Sul. Vinte e um pacientes tiveram o diagnóstico de MAC e 54 pacientes o diagnóstico de TB – tabela 2. Os pacientes com MAC apresentaram mais diarreia (13 de 14 pacientes com MAC vs 15 de 34 pacientes com TB; $P = 0,03$), e os pacientes com tuberculose apresentaram mais frequentemente adenomegalias (15 de 53 pacientes com TB vs 0 de 17 pacientes com MAC; $P = 0,01$). Não houve diferença entre os grupos com relação à perda de peso ($P = 1,0$), febre ($P = 0,2$), sudorese noturna

(P=1,0), dor abdominal (P=0,09), candidíase oral (P=0,1), hepatomegalia (P=0,77) e esplenomegalia (P=0,4). A conclusão do estudo foi que a apresentação clínica não foi suficiente para distinção entre doença disseminada por tuberculose ou MAC.

De 1994 até 1997 um estudo realizado em Taiwan [21] comparou 22 pacientes com tuberculose disseminada e 15 pacientes com MAC disseminado – Tabela 3. As apresentações clínicas mais comuns foram: febre, sudorese noturna, diarreia, adenopatias, hepatomegalia, esplenomegalia e hepato-esplenomegalia. Os pacientes com tuberculose apresentaram mais sudorese noturna (68,2% vs 26,7%; P=0,02), mais adenopatias (68,2% vs 6,7%; P<0,001) que os pacientes com MAC. Esplenomegalia (46,7% vs 2,9%; P=0,02) e hepato-esplenomegalia (33,3% vs 0,0%; P=0,01) foram mais frequentes nos pacientes com MAC. Não houve diferença com relação à febre, perda de peso, diarreia e hepatomegalia entre os dois grupos. Além disso, a mediana de idade (36 anos para TB e 33 anos para MAC; P=0,7) e a distribuição entre os sexos foi igual (22 homens com TB vs 13 homens com MAC; P=0,16). A conclusão foi que tuberculose disseminada pode ser diferenciada de infecção disseminada por MAC pelas características clínicas. Estas características podem facilitar o diagnóstico precoce e instituição presuntiva de terapia adequada.

6.3.4 Apresentação laboratorial: *Mycobacterium tuberculosis* e infecção por *Mycobacterium avium complex* em pacientes infectados pelo HIV

Ross e colaboradores [108] estudaram uma série de 80 pacientes infectados pelo HIV com infecção por MAC. Estes pacientes apresentaram uma mediana de CD4 de 9,5 células/mm³, níveis medianos de hemoglobina de 10,2 g/dl, 3,1 g/l de leucócitos, 32 g/l de albumina, 40 UI/l de alanina aminotransferase (ALT) e 120,5 UI/l de fosfatase alcalina.

Tabela 2. Apresentação Clínica e Laboratorial de pacientes com MAC comparado com dois grupos de pacientes controles, um com TB e outro de pacientes HIV positivos [22].

Apresentação Clínica ou Laboratorial (sim/não)	Número de pacientes		P	Pacientes sem infecção por micobactéria	
	MAC (n=21)	TB (n=54)		P	P
Perda de peso	21/0	54/0	1,0	36/0	1,0
Febre	15/3	41/12	0,74	22/12	0,2
Sudorese noturna	7/5	37/14	0,48	21/12	1,0
Diarréia	13/1	15/19	0,03	15/9	0,06
Dor abdominal	6/2	12/11	0,11	7/14	0,09
Candidíase oral	16/2	42/10	0,7	28/6	0,7
Linfadenopatia	0/17	15/38	0,01	8/28	0,01
Hepatomegalia	8/11	21/33	1,0	13/23	0,77
Esplenomegalia	3/16	4/50	0,37	3/33	0,4
Anemia	16/5	40/14	1,0	23/13	0,38
Leucopenia	14/7	18/36	0,02	15/21	0,25
Trombocitopenia	6/15	10/44	0,36	9/27	0,76
Pancitopenia	3/18	5/49	0,67	6/30	1,0

TB – tuberculose; MAC – *Mycobacterium avium complex*;

Os pacientes com MAC, do estudo de Rolla e colaboradores, tiveram menores níveis de hemoglobina (média de 9,8 g/dl vs 12,3 g/dl; $P < 0,001$) e CD4 (15 células/mm³ vs 21 células/mm³; $P = 0,02$) e maiores níveis de lactado desidrogenase - LDH (456 UI/l vs 379 UI/l; $P < 0,001$) que o grupo controle de HIV positivos sem MAC. Níveis de leucócitos, plaquetas, gama-GT, fosfatase alcalina, AST, ALT, beta2-microglobulina foram semelhantes nos dois grupos [109].

Tabela 3. Características clínicas de 38 pacientes, em 40 casos de pacientes com micobacteriose disseminada em pacientes HIV-positivos [21].

Variáveis	Todos os			P
	Casos (n=40)	TB (n=22)	MAC (n=15)	
Mediana de idade (anos)	35	36	33	0,7
Sexo (n)				0,16
Masculino	36	22	13	
Feminino	2	0	2	
Mediana de CD4 (x 10 ⁶ /l)	16	23	5	0,08
Proporção de CD4 < 50 x 10 ⁶ /l células [n/total (%)]	32/40 (80)	15/22 (68,2)	14/15 (93,3)	0,11
Mediana da razão de CD4/CD8	0,05	0,05	0,03	0,16
Sinais e sintomas [n (%)]				
Febre	38 (95)	21(95,5)	14 (93,3)	1,0
Sudorese noturna	21 (52,5)	15 (68,2)	4 (26,7)	0,02
Perda de peso	23 (57,5)	10 (45,5)	11 (73,3)	0,18
Diarréia	13 (32,5)	5 (22,7)	7 (46,7)	0,16
Linfadenopatia	17 (42,5)	15 (68,2)	1 (6,7)	<0,001
Hepatomegalia	10 (25)	3 (13,6)	6 (40)	0,11
Esplenomegalia	10 (25)	2 (9,1)	7 (46,7)	0,02
Hepatoesplenomegalia	6 (15)	0 (0,0)	5 (33,3)	0,01

TB – tuberculose; MAC – *Mycobacterium avium complex*;

Caracteristicamente infecções disseminadas por MAC acometem pacientes com maior grau de imunossupressão e maiores níveis de carga viral [110, 111]. As infecções por MAC acometem em sua maioria pacientes com CD4 menores que 50 células/mm³, enquanto que as infecções por TB em pacientes com SIDA podem ocorrer em pacientes com CD4 mais elevado [59]. A mediana de CD4 no estudo de Hsieh e colaboradores [21] foi de 5 células/mm³ para os pacientes com MAC e 23 células/mm³ nos pacientes com

TB disseminada (P=0,08). Pettipher e colaboradores [21] encontraram uma média de 18,9 células/mm³ de CD4 para pacientes com MAC contra 36,6 células/mm³ nos pacientes com tuberculose (P=0,014).

Nesses dois estudos [21, 22] os pacientes com MAC apresentaram significativamente mais leucopenia: média de 3,9 x 10⁹ leucócitos/l vs 6,0 x 10⁹ leucócitos/l (P<0,05) que os pacientes com TB. Ainda, 100% dos pacientes com MAC apresentaram leucócitos abaixo de 4000 x 10⁶ células/l comparado com 45,5% no grupo com TB (P<0,001). Além disso, as medianas de fosfatase alcalina (656 UI/l vs 350UI/l; P=0,01), e gama-GT (181UI/l vs 118 UI/l; P=0,04) foram mais elevadas nos pacientes com MAC quando comparados com TB. Níveis de LDH, hemoglobina, plaquetas foram semelhantes nos dois grupos.

Os níveis de LDH têm sido estudados em pacientes com tuberculose. Em um estudo comparando, níveis de LDH em tuberculose, infecção bacteriana e infecção por *Pneumocystis jiroveci*, os pacientes com tuberculose disseminada apresentavam os maiores níveis de LDH: média de 569 UI/l em pacientes com TB disseminada, 547 UI/l em pacientes com pneumocistose – PCP - (P=NS), 331 UI/l em pacientes com pneumonia bacteriana e 258 UI/l em pacientes com tuberculose pulmonar (P<0,05). Dessa forma, não foi possível considerar os níveis de LDH como critério para diferenciar o diagnóstico de pneumocistose ou tuberculose, mas houve diferença na comparação de TB disseminada com TB pulmonar e pneumonia bacteriana [112]. Outro estudo comparando pacientes com MAC e histoplasmose com relação ao nível de LDH demonstrou que os pacientes com histoplasmose apresentavam significativamente níveis mais elevados de LDH (>500 UI/l; RR 42; P<0.001) quando comparados com pacientes com MAC. Níveis elevados de LDH combinado com fosfatase alcalina e nível de leucócitos demonstraram especificidade de 91% para o diagnóstico de histoplasmose [113].

6.3.5 Apresentação Radiológica: *Mycobacterium tuberculosis* e infecção por *Mycobacterium avium complex* em pacientes infectados pelo HIV

Vários estudos têm demonstrado a importância dos exames de imagem no diagnóstico de doença disseminada por micobactéria e seu envolvimento

torácico e abdominal [20, 21, 23-26, 94-98, 114]. Nos exames de imagem as principais manifestações em pacientes com tuberculose disseminada são: infiltrados pulmonares, derrame pleural, adenomegalias torácicas e intraabdominais e abscessos esplênicos. Para os pacientes com MAC, infiltrados pulmonares, adenomegalias torácicas e abdominais são os achados mais comuns.

A apresentação radiológica de pacientes com tuberculose e HIV foi comparada em pacientes com CD4 menor que 200 células/mm³ e pacientes com níveis maiores que 200 células/mm³. Os pacientes com maior estrato de CD4 apresentavam significativamente mais anormalidades relacionadas à tuberculose pós-primária (cavitação e infiltração em campos superiores dos pulmões, opacidade fibronodular e disseminação broncogênica) que os pacientes com CD4 menor (OR 21,88; P=0,002) [115]. Pacientes com CD4 < 200 células/mm³ apresentaram mais freqüentemente adenomegalias ao Rx de tórax (30% vs 7%; P=0,01). Contagens maiores que 200 células/mm³ de CD4 tiveram uma tendência de associação com cavitação pulmonar ao Rx de tórax (20% vs 7%; P=0,08) [116].

Em pacientes imunossuprimidos é comum a apresentação radiológica atípica ao Rx de tórax na TB. Infiltrado intersticial é a manifestação mais comum em pacientes infectados pelo HIV e TB [21]. O pulmão não é o órgão mais acometido em pacientes com MAC e HIV e o padrão miliar que é mais comum em pacientes com TB, raramente é encontrado em pacientes com MAC [20, 24, 117, 118]. Apesar disto, consolidações, infiltrados nodulares, infiltrado intersticial, massas pulmonares e cavitações podem ser vistas em pacientes com MAC [119].

No estudo de Hsieh e colaboradores – Tabela 4 [21], infiltrado pulmonar foi a apresentação mais comum em pacientes com micobacteriose disseminada, sendo encontrada em 35,8% de pacientes com TB e 20% dos pacientes com MAC (P=0,49); lesão cavitária não foi vista em nenhum dos grupos; massa pulmonar ocorreu em 6,7% dos pacientes com MAC e nenhum paciente com TB (P=0,41); alargamento de mediastino foi identificado em 50% dos pacientes com TB e 13,3% dos pacientes com MAC (P=0,04); infiltrado em padrão miliar foi visto em 13,6% dos pacientes com TB e nenhum paciente com MAC (P=0,26); derrame pleural em 9,1% dos pacientes com TB e nenhum

paciente com MAC (P=0,51); qualquer anormalidade pulmonar foi encontrada em 81,8% dos pacientes com TB e 40,0% dos pacientes com MAC (P=0,02).

Estudos demonstraram a associação de adenopatia abdominal e infecção por tuberculose [25, 97]. No estudo de Monill-Serra e colaboradores, em 76 pacientes com TB, 27 apresentaram adenopatias retroperitoneais e mesentéricas à ecografia de abdome [97]. Outros autores relataram que virtualmente 100% dos pacientes com HIV e MAC apresentam adenopatias abdominais [26, 96]. Na revisão de Carucci e Halvorsen [26] a melhor forma de distinção de adenomegalias abdominais entre TB e MAC é a presença de baixa densidade ou necrose central em linfonodos de pacientes com TB. A maioria dos pacientes com TB apresenta sinal de baixa atenuação após a injeção do meio de contraste na tomografia de abdome. Os linfonodos nos pacientes com MAC são menores ou são encontrados em agrupamentos de tamanho normal quando comparados com as adenopatias relacionadas à TB, nos pacientes com HIV e doença disseminada.

Ainda, pode ocorrer acometimento hepático, esplênico e intestinal. Hepato-esplenomegalia é mais comum em pacientes com MAC [120], embora os pacientes com TB e acometimento destes órgãos tenham mais freqüentemente lesões focais [96] do que nos pacientes com MAC devido aos melhores níveis de CD4 em pacientes com TB.

6.3.6 Tratamento e prevenção das infecções por *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium avium complex* em pacientes infectados pelo HIV

A incidência de infecções por MAC em pacientes sem tratamento anti-retroviral e profilaxia específica pode variar de 20-40% em pacientes HIV-positivos [3, 4]. Para prevenção de infecções por MAC os pacientes adultos com CD4 inferior a 50 células/mm³ devem receber quimioprofilaxia. Azitromicina ou claritromicina são os agentes profiláticos de escolha [121, 122]. A quimioprofilaxia deve ser mantida até haver resposta ao tratamento com HAART, ou seja, recuperação de CD4 acima de 100 células/mm³ por mais de três meses [123, 124].

O tratamento de infecções por MAC deve ser feito com duas ou mais drogas. Claritromicina e etambutol são as duas opções de primeira escolha [125]. Para prevenção da recorrência os pacientes com MAC devem receber quimioprofilaxia com claritromicina e etambutol, até a recuperação imunológica após o uso de HAART. O risco de recorrência é baixo após 12 meses de uso de terapia anti-MAC, em pacientes que se mantêm assintomáticos, e que tenham aumento sustentado de CD4 (> 100 células/mm³) por seis meses ou mais [123, 126]. Nesse caso, pode-se suspender o uso preventivo de claritromicina e etambutol.

Tabela 4. Achados radiológicos de 40 casos com SIDA e infecção disseminada por micobactérias [21].

Anormalidades Radiográficas	Número (%) de casos com alterações ao Rx			
	Todos	TB	MAC	P
Infiltrado Pulmonar	12 (30)	8 (36,4)	3 (20)	0,49
Lesão Cavitária	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Massa pulmonar	1 (2,5)	0 (0)	1 (6,7)	0,41
Alargamento Hilar	14 (35)	11 (50)	2 (13,3)	0,04
Padrão Miliar	3 (7,5)	3 (13,6)	0 (0)	0,26
Derrame Pleural	2 (5)	2 (9,1)	0 (0)	0,51
Qualquer anormalidade	26 (65)	18 (81,8)	6 (40)	0,02

TB – tuberculose; MAC – *Mycobacterium avium complex*;

Com relação à TB, pacientes infectados pelo HIV devem ser testados para infecção latente independente do risco local de infecção por TB [125]. Testagem anual para infecção latente é recomendada para pacientes em alto risco de infecção por MTB. Para diagnóstico de infecção latente o teste tuberculínico é recomendado. Indurações maiores ou iguais a cinco milímetros são indicativas de infecção em pacientes com HIV. Mais recentemente a pesquisa de interferon-gama tem tido maior especificidade para o diagnóstico (92%-97%) [127]. Aqueles pacientes com infecção latente devem receber isoniazida diariamente ou duas vezes por semana por nove meses [128].

Para o tratamento de infecções por TB a diretriz americana recomenda [125] uso de isoniazida, rifampicina ou rifabutina, pirazinamida e etambutol por seis meses. As diretrizes brasileiras recomendam uso do Esquema 1 (E-I) para tratamento de pacientes com TB, ou seja, dois meses de RHZ (rifampicina, isoniazida e pirazimanida) e quatro meses de RH (rifampicina e isoniazida), e um esquema de segunda linha (E-III), em caso de falência do primeiro esquema (E-I), consistindo de três meses de estreptomicina, etionamida, etambutol e pirazinamida, seguido de 9 meses de etambutol e etionamida [129].

6.4 MORTALIDADE: *Mycobacterium tuberculosis* e infecção por *Mycobacterium avium complex*

Com o uso de HAART a partir da segunda metade da década de noventa, houve uma redução na incidência das infecções oportunistas e uma conseqüente redução de mortalidade em pacientes com SIDA. [1-7, 130]. Apesar disto a infecção pelo HIV continua a ser uma importante causa de mortalidade em países subdesenvolvidos sem acesso ao HAART [131].

No Brasil a introdução do HAART resultou em uma dramática redução da morbidade e mortalidade relacionada à infecção pelo HIV [13, 132, 133]. Grinsztejn e colaboradores compararam a resposta ao HAART com o desfecho de CD4, carga viral e desenvolvimento de alguma doença definidora de AIDS entre o Brasil e os Estados Unidos (EUA) [134]. Não houve diferença com relação ao nível de CD4 (aumento de 116 células/mm³ no Rio de Janeiro vs 122 células/mm³ em Baltimore) e carga viral atingidos ao final do estudo (CV<400 cópias/ml: 47% no Rio de Janeiro e 51% em Baltimore) e relativamente ao desenvolvimento de uma infecção oportunista entre os dois países. A infecção oportunista mais comum nos EUA foi candidíase esofágica (37% dos pacientes) e no Brasil tuberculose (28% dos pacientes).

Considerando apenas infecções por micobactérias, houve uma diminuição significativa das infecções por MAC [1]. Na coorte Suíça a diminuição da taxa de infecção por MAC foi de 8,8 infecções por 100 pessoas-

ano, na era pré-HAART, para 1,4 infecções por 100 pessoas-ano na era pós-HAART ($P < 0,001$) [135].

Com relação à TB essa redução não foi tão dramática se comparada a dos pacientes com MAC. A TB é a segunda causa de óbito por infecção no mundo, perdendo apenas para o HIV [37]. Estudos observacionais demonstraram o efeito protetor do HAART em pacientes infectados pelo HIV [7, 12]. O acesso universal ao HAART no Brasil fez com que o risco de infecção por TB em pacientes infectados pelo HIV diminuísse [13, 14], embora essa infecção ainda seja endêmica em nosso país [15, 16].

Além da morbidade causada pela infecção por MAC, esta tem como consequência: maior admissão hospitalar, maior toxicidade e custos com o tratamento, além de por si só diminuir a sobrevida dos pacientes. As infecções por MAC estão associadas com uma maior mortalidade independente do nível de CD4 (HR – 2,56), provavelmente porque a doença é um marcador de imunodeficiência e a imunossupressão traz outros efeitos mórbidos [136, 137].

Para a infecção por MAC fatores preditores de mortalidade são bem mais conhecidos [32, 138, 139, 140]. Dentre eles: diagnóstico prévio de AIDS, tratamento com quatro vs três drogas, doses elevadas de claritromicina no tratamento, infecção concomitante não controlada, ausência de profilaxia para PCP, profilaxia prévia com rifabutina, escore elevado de gravidade (Escore de Karnofsky) foram correlacionados com maior ocorrência de morte, na análise multivariada da coorte canadense [138].

A mortalidade causada por infecções por TB é muito variada, pois depende da apresentação clínica, presença de infecção disseminada ou infecção pulmonar localizada, infecção pelo HIV e estado imunológico do paciente. Na África, a mortalidade de pacientes com tuberculose pode variar de 30-60%, níveis elevados que possivelmente estejam relacionados à severidade da doença, grau de imunossupressão e dificuldades diagnósticas [141-143]. Um estudo, realizado em Roma, evidenciou mortalidade entre 21-48% em pacientes infectados pelo HIV e TB pulmonar confirmada [144]. Hung e colaboradores estudaram pacientes com TB e HIV em Taiwan, a mortalidade foi de 36%, sendo que em 6,4% dos pacientes a morte foi devido à TB [145]. Leonard e colaboradores demonstraram uma diminuição na mortalidade de

pacientes com tuberculose entre 1991-2000. A taxa de sobrevivência ao final de um ano era de 58% em 1991, 81% em 1994 e 83% em 1997 ($P < 0,001$) [146].

No Brasil a mortalidade por tuberculose é de 8,1 mortes/100.000 pessoas/ano, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) [16]. A mortalidade foi de 2,8% entre 2001—2003 em um estudo em Recife [147].

Hsieh e colaboradores [21] compararam as curvas de sobrevivência de pacientes com TB disseminada, MAC e controles HIV positivos, internados no mesmo período, com idade, sexo, CD4 e terapia HAART similares. Não houve diferença de sobrevivência entre pacientes com TB e os seus controles ($P = 0,6$; Teste *log rank*), mas a mortalidade foi maior para pacientes com MAC quando comparados com TB ($P = 0,008$; teste *log rank*) e com os seus controles ($P = 0,007$; teste *log rank*) – Figura 1.

Com relação aos fatores de risco relacionados à mortalidade em pacientes com TB, a pesquisa de BAAR (bacilos ácido-álcool resistentes) tem se relacionado com mortalidade. Pacientes com BAAR negativo têm se associado com maior risco de morte, podendo chegar a 60% em um estudo africano [142].

Sulfametoxazol+trimetoprim foi um fator protetor com relação à mortalidade em pacientes infectados por TB [148]. A mortalidade em seis meses nos pacientes que utilizaram sulfametoxazol+trimetoprim profilático foi reduzida em 29%, mostrando que este antimicrobiano é um importante agente adjuvante na prevenção de novas infecções em pacientes infectados por TB em área rural da África do Sul.

O uso de HAART e mortalidade um ano após o diagnóstico de tuberculose foram estudados em pacientes com TB e $CD4 < 200$ células/mm³. O maior benefício em termos de mortalidade ocorreu quando a terapia anti-retroviral foi iniciada em até dois meses (grupo de início precoce) do diagnóstico de TB, quando comparada com início em mais de dois meses e menos de seis meses (grupo de início tardio) do diagnóstico ou com os pacientes que receberam HAART após o término do tratamento da TB (grupo sem HAART) [149]. Houve 33 mortes no grupo de terapia com HAART precoce, 48 mortes no grupo que recebeu HAART tardiamente e 147 mortes em um ano no grupo que não recebeu HAART em 1000 pacientes desta coorte.

No estudo brasileiro de de Albuquerque e colaboradores, de 1396 pacientes com tuberculose (87% com tuberculose pulmonar) a mortalidade durante o tratamento foi de 3,1% (44 óbitos). Idade avançada, baixa renda, atraso na instituição da terapia, infecção pelo HIV se associaram com maior mortalidade na análise multivariada [147]. Nesse estudo, apenas 30% dos pacientes aceitaram coletar sorologia para o HIV.

Outros fatores relacionados à maior mortalidade em tuberculose identificados em outros estudos foram: tratamento inadequado, atraso no diagnóstico e presença de tuberculose multirresistente [33, 150, 151].

Com relação a preditores de mortalidade hospitalar em tuberculose três estudos identificaram alguns desses fatores:

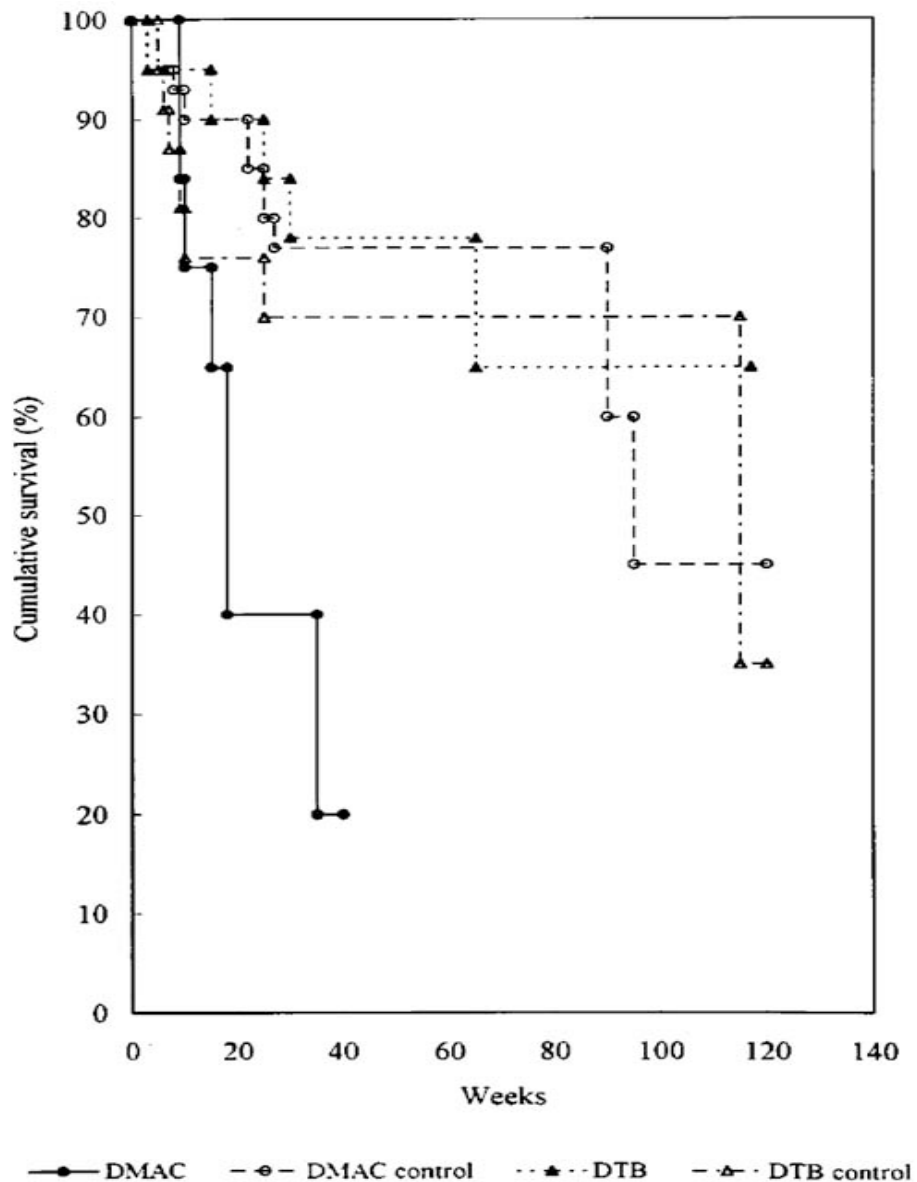
Sacks and Pendle, na África do Sul [34], identificaram sexo feminino ($P<0,01$), baixo peso ($P<0,01$) e baixos níveis de hemoglobina ($P<0,01$) como preditores de mortalidade hospitalar em um estudo de oito casos (óbitos) e 80 controles sobreviventes. Neste estudo, metade dos pacientes era infectada pelo HIV e, dos 138 pacientes com HIV, 25% apresentava doença disseminada.

Hansel e colaboradores determinaram, através de dados administrativos, a mortalidade hospitalar de pacientes infectados por TB [152]. Os autores encontraram uma mortalidade de 4,9%, mas apenas 3,3% dos pacientes estudados eram infectados pelo HIV e não havia dados sobre o nível de CD4 desses pacientes. Nos indivíduos com diagnóstico prévio de HIV e subsequente desenvolvimento de tuberculose a mortalidade não foi diferente do grupo com diagnóstico de tuberculose, mas sem infecção pelo HIV ($P=0,88$). Pacientes com idade mais elevada ($P=0,001$), presença de comorbidades ($P<0,001$) e internação via serviço de emergência ($P=0,001$) apresentaram na análise multivariada maior risco de morte.

Carvalho e colaboradores estudaram a mortalidade de pacientes com tuberculose pulmonar e baciloscopia positiva em 86 pacientes de janeiro de 1995 até agosto de 1997, no hospital Clementino Fraga filho no Rio de Janeiro [153]. Destes 12% eram pacientes infectados pelo HIV. Após 350 dias de acompanhamento a sobrevida foi de 80% entre os pacientes HIV-negativos, mas apenas de 49% entre os pacientes HIV-positivos ($P<0,001$). Na análise multivariada, idade e infecção pelo HIV correlacionaram-se com maior

mortalidade. Pacientes infectados pelo HIV apresentavam um risco de cinco vezes mais para morte (HR 5,4; IC 2,3-12,9) e idade maior ou igual de 50 anos um risco de 4 vezes mais para óbito (HR 4,1; IC 1,6-10,2).

Figura 1. Curva de sobrevida de pacientes com infecção disseminada por micobactéria e seus respectivos controles. Infecção disseminada por MAC (DMAC, N=13); infecção disseminada por TB (DTB, N=21). Pacientes controles – DMAC control (n=26) e DTB control (N=21) [21].



Matos e Lemos estudaram os efeitos da hipoalbuminemia na mortalidade hospitalar em 373 pacientes com diagnóstico de TB em uma coorte prospectiva na Bahia [35]. A mortalidade durante a internação hospitalar foi de 12,1% (N=45). Na análise multivariada níveis baixos de albumina ($\leq 2,7$ g/dl) foram associados com maior mortalidade durante a internação (OR 3,38; IC 95% 1,51-7,59; P=0,001). Neste estudo apenas 9,1% dos 353 pacientes testados eram infectados pelo HIV.

Recentemente, Villamor e colaboradores estudaram o efeito de suplementação da dieta com micronutrientes (vitamina A, B, C, E e Selênio) em pacientes que iniciam terapia anti-tuberculosa em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado na Tanzânia [154]. Essa suplementação resultou em redução da recorrência de doença em 67% nos pacientes com HIV (IC 95%, 8-85%; P=0,02). Houve uma tendência de 64% de redução de mortalidade em pacientes infectados pelo HIV (IC 95%, - 14%-88%; P=0,08). A suplementação com micronutrientes, aumentou significativamente o CD4, reduziu o risco de disseminação de doença, reduziu efeitos adversos como neuropatia periférica. Em conclusão, a suplementação de micronutrientes juntamente com o tratamento da tuberculose melhorou os desfechos dos pacientes com doença por MTB.

7 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Com base na revisão apresentada sobre as micobacterioses em pacientes infectados pelo HIV, as infecções por MOTT e principalmente TB são prevalentes no Brasil. No entanto, a prevalência de MOTT em nosso país é muito variável, pois dependente especialmente da amostra estudada e dos métodos diagnósticos utilizados para identificação da micobactéria.

As características clínicas, laboratoriais e radiológicas foram abordadas em estudos com um número pequeno de pacientes e as conclusões foram diversas. No Brasil, apesar da endemicidade das infecções por TB, não há nenhum estudo comparando a apresentação clínica de pacientes com TB disseminada e MOTT.

A mortalidade das infecções por TB e MOTT em pacientes com SIDA é elevada. Para pacientes com TB alguns estudos identificaram fatores preditores de mortalidade, mas para pacientes que apresentavam somente infecção disseminada por tuberculose, estes fatores preditores não foram estudados.

Levando-se em conta esses fatores, propõe-se a realização de um estudo retrospectivo para avaliar a frequência, a mortalidade, e as características clínicas, laboratoriais e radiológicas capazes de fornecer subsídios para diagnóstico de MOTT e tuberculose em pacientes infectados pelo HIV, com micobacteriose disseminada.

8 OBJETIVOS

Descrever e comparar as principais características clínicas, laboratoriais e radiológicas das infecções disseminadas por *Mycobacterium tuberculosis* e micobactérias não-tuberculosas em pacientes com SIDA atendidos Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Determinar e comparar a mortalidade hospitalar relacionada à infecção disseminada por micobactérias (TB e MOTT) em pacientes com SIDA, atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Identificar os fatores de risco associados com mortalidade por doença disseminada por micobactérias (TB e MOTT) em pacientes com SIDA.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60.
2. Forrest DM, Seminari E, Hogg RS, et al. The incidence and spectrum of AIDS-defining illness in persons treated with antiretroviral drugs. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1379-85.
3. Chaisson RE, Moore RD, Richman DD, Keruly J, Creagh T. Incidence and natural history of *Mycobacterium avium*-complex in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:285-9.
4. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, Jockusch JD, Cal SX, Wynne BA. Incidence of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Infect Dis* 1992; 165:1082-5.
5. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30:S5-14.
6. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997; 11:1731-8.
7. Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999; 282:2220-6.
8. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. 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* 2005; 191:150-8.
9. Bacha HA, Cimerman S, de Souza SA, Hadad DJ, Mendes CM. Prevalence of mycobacteremia in patients with AIDS and persistent fever. *Braz J Infect Dis* 2004; 8:290-5.

10. Gadelha A, Accacio N, Grinzstejn B, et al. Low incidence of colonization and no cases of disseminated *Mycobacterium avium* Complex infection (DMAC) in Brazilian AIDS patients in the HAART era. *Braz J Infect Dis* 2002; 6:252-7.
11. de C Ramos M, Villares MC, Jacques de Moraes M, Calusni AL, Roscani GN, Picolli Alves E. A retrospective bacteriological study of mycobacterial infections in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Braz J Infect Dis* 2000; 4:86-90.
12. Girardi E, Antonucci G, Vanacor P, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. *AIDS* 2000; 14:1985-91.
13. Marins JR, Jamal LF, Chen SY, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS* 2003; 17:1675-82.
14. Santoro-Lopes G, de Pinho AM, Harrisson LH, Schechter M. Reduced risk of tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infections treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 34:543-6.
15. Hijjar MA, Oliveira MJPR, Teixeira GM. A tuberculose no Brasil e no mundo. *Bol Pneumol Sanit* 2001; 9:9-16.
16. WHO report 2007. Global tuberculosis control. www.who.int. Acessado em Janeiro/2008.
17. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999; 282:677-86.
18. Kiehn TE, Cammarata R. Laboratory diagnosis of mycobacterial infections in patients with acquired syndrome. *J Clin Microbiol* 1986; 24:708-11.
19. Crump JA, Tanner DC, Mirrett S, McKnight CM, Reller LB. Controlled comparison of BACTEC 13A, MYCO/F LYTIC, BacT/ALERT MB, and ISOLATOR 10 systems for detection of mycobacteremia. *J Clin Microbiol* 2003; 41:1987-90.
20. El-Solh AA, Nopper J, Abdul-Khoudoud MR, Sherif SM, Aquilina AT, Grant BJ. Clinical and radiographic manifestations of uncommon

- pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in AIDS. *Chest* 1998; 114:138-45.
21. Hsieh SM, Hung CC, Chen MY, Hsueh PR, Chang SC, Luh KT. Clinical features and outcome in disseminated mycobacterial diseases in AIDS patients in Taiwan. *AIDS* 1998; 12:1301-7.
 22. Pettipher CA, Karstaedt AS, Hopley M. Prevalence and clinical manifestations of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in South Africans with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2001; 33:2068-71.
 23. Bankier AA, Stauffer F, Fleischmann D, et al. Radiographic findings in patients with acquired immunodeficiency syndrome, pulmonary infection, and microbiologic evidence of *Mycobacterium xenopi*. *J Thorac Imaging* 1998;13:282-8.
 24. Fishman JE, Schwartz DS, Sais GJ. *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection in patients with AIDS: spectrum of chest radiographic findings. *Radiology*. 1997; 204:171-5.
 25. Koh DM, Burn PR, Mathews G, et al. Abdominal computed tomographic findings of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* intracellulare infection in HIV seropositive patients. *Can Assoc Radiol J* 2003; 54:45-50.
 26. Carucci LR, Halvorsen RA. Abdomen and pelvic CT in HIV-positive population. *Abdom imaging* 2004; 29:631-42.
 27. Cohn DL, Fisher EJ, Peng GT, et al. A prospective randomized trial of four three-drug regimens in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in AIDS patients: excess mortality associated with high-dose clarithromycin. Terry Bein Community programs for Clinical Research on AIDS. *Clin Infect Dis* 1999; 29:125-33.
 28. Dautzemberg B, Saint Marc T, Meyohas MC, et al. Clarithromycin and other antimicrobial agents in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Int Med* 1993; 153:368-72.
 29. Horsburgh CR Jr, Feldman S, Ridzon R. Practice guidelines for the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2000; 31:633-9.

30. Perneger TV, Sudre P, Lundgren JD, Hirschel B. Does the onset of tuberculosis in AIDS predict shorter survival? Results of a cohort study in 17 European countries over 13 years. *BMJ* 1995; 311:1468-71.
31. Horsburgh CR, Gettings J, Alexander LN, Lennox JL. Disseminated *Mycobacterium avium* complex disease among patients infected with human immunodeficiency virus, 1985-2000. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1938-43.
32. Horsburgh CR Jr, Metchock B, Gordon SM, Havlik JA, McGowan JE, Thompson SE. Predictors of survival in patients with AIDS and disseminated *Mycobacterium avium* complex disease. *J Infect Dis* 1994; 170:573-7.
33. Pablos-Méndez A, Sterling TR, Frieden TR. The relationship between delayed or incomplete treatment and all-cause mortality in patients with tuberculosis. 1996 *JAMA*; 276:1223-8.
34. Sacks LV; Pendle S. Factors related to in-hospital deaths in patients with tuberculosis. *Arch Int Med* 1998; 158:1916-22.
35. Mattos ED, Lemos ACM. Association between serum albumin levels and in-hospital deaths due to tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:1360-6;
36. WHO report 2008. Global Tuberculosis control. Surveillance, planing and financing.
http://data.unaids.org/pub/Report/2008/who2008globaltbreport_en.pdf.
Acessado em setembro/2008.
37. Frieden TR, Sterling TR, Munssiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet* 2003; 362:887-99.
38. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis. Global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003; 163:1009-21.
39. Boletim epidemiológico. Equipe de controle epidemiológico. Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre. Número 27. Setembro/2005.
40. Clancy L, Rieder HL, Enarson DA, Spinaci S. Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries. *Eur Respir J* 1991; 4:1288-95.

41. Daniel F, Haas DW. *Mycobacterium tuberculosis*. In Mandell of Infectious Disease. Sixth edition. Pág 2852-86. 2005.
42. Kaminski DA, Hardy DJ. Selective utilization of DNA probes for identification of *Mycobacterium* species on the basis of cord formation in primary 12B cultures. *J Clin Microbiol* 1995; 33:1548-50.
43. Mcarter YS, Rarkievicz IN, Robinson A. Cord formation in BACTEC medium is a reliable, rapid method for presumptive identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *J Clin Microbiol* 1998; 36:2769-71.
44. Yagupski PV, Kaminski DA, Palmer KM, Nolte FS. Cord formation in BACTEC 7H12 medium, for rapid presumptive identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *J Clin Microbiol* 1990; 28:1451-53.
45. Badak FZ, Goksel S, Sertoz R, Guzelant A, Kizirgil A, Bilgic A. Cord formation in MB/BacT medium is a reliable criterion for presumptive identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex in laboratories with high prevalence of *M. tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 1999; 37:4189-91.
46. Yagupsky PV, Kaminski DA, Palmer KM, Nolte FS. Cord formation in BACTEC 7H12 medium for rapid, presumptive identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *J Clin Microbiol* 1990; 28:1451-3.
47. Hale YM, Pfyffer GE, Salfinger M. Laboratory diagnosis of mycobacterial infections: new tools and lessons learned. *Clin Infect Dis* 2001; 33:834-46.
48. Hanna BA, Ebrahimzadeh A, Elliott LB, et al. Multicenter evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for recovery of mycobacteria. *J Clin Microbiol* 1999; 37:748-52.
49. Pfyffer GE, Kissling P, Jahn EM et al. Diagnostic performance of amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test with cerebrospinal fluid, other nonrespiratory, and respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 1996; 34:834-41.
50. O'Sullivan CE, Miller DR, Scheneider PS, Roberts GD. Evaluation of Gen-Probe amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test by using respiratory and nonrespiratory specimens in a tertiary care center laboratory. *J Clin Microbiol* 2002; 40:1723-27.
51. Barnes PF. Rapid diagnostic test for tuberculosis – Progress but no gold standard. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155:1497-98.

52. el-Sayed Zaki M, Abou-el Hassan S. Clinical evaluation of Gen-Probe's amplified mycobacterium tuberculosis direct test for rapid diagnosis of Mycobacterium tuberculosis in Egyptian children at risk for infection. Arch Pathol Lab Med 2008; 132:244-7.
53. Morgan MA, Doerr KA, Hempel HO, Goodman NL, Roberts GD. Evaluation of the p-nitro-alpha-acetylamino-beta-hydroxypropionophenone differential test for identification of Mycobacterium tuberculosis complex. J Clin Microbiol 1985; 21:634-5.
54. Drobniewski F, Rüscher-Gerdes S, Hoffner S, et al. Antimicrobial susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis (EUCAST document E.DEF 8.1)--report of the Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing of Mycobacterium tuberculosis of the European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Clin Microbiol Infect 2007;13:1144-56.
55. American Thoracic Society, Center for Disease Control and Prevention. Target tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Resp Crit Care Med 2000; 161:S221-47.
56. Vynnycky E, Fine PE. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. Epidemiol Infect 1997; 119:183-201.
57. Jansa JM, Serrano J, Cayla JA, Vidal R, Ocana I, Espanol T. Influence of the human immunodeficiency virus in the incidence of tuberculosis in a cohort of intravenous drug users: effectiveness of anti-tuberculosis chemoprophylaxis. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2:140-6.
58. Badri M, Ehrlich R, Pulerwitz T, Wood R, Maartens G. Tuberculosis should not be considered an AIDS-defining illness in areas with a high tuberculosis prevalence. Int J Tuberc Lung Dis 2002; 6:231-7.
59. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. Am Rev Respir Dis 1993; 148:1292-7.

60. Greene JB, Sidhu GS, Lewin S, et al. Mycobacterium avium-intracellulare: a cause of disseminated life-threatening infection in homosexuals and drug abusers. *Ann Intern Med* 1982; 97:539-46.
61. Di Lonardo M, Isola NC, Ambroggi M, Rybko A, Poggi S. Mycobacteria in HIV-infected patients in Buenos Aires. *Tuber Lung Dis* 1995; 76:185-9.
62. Hadad DJ, Palaci M, Pignatari AC, et al. Mycobacteraemia among HIV-1-infected patients in Sao Paulo, Brazil: 1995 to 1998. *Epidemiol Infect* 2004;132:151-5.
63. Nakatani SM, Messias-Reason IJ, Burger M, Cunha CA. Prevalence of Mycobacterium avium and Mycobacterium tuberculosis in blood cultures of Brazilian AIDS patients after introduction of highly active retroviral therapy. *Braz J Infect Dis* 2005; 9: 459-63.
64. Pasqualotto AC, Rosa DD, Fontoura PC, Targa-Ferreira RL, Santos BR. Retrospective study of 668 cultures for mycobacteria in a reference hospital for AIDS in southern Brazil. *Braz J Infect Dis* 2003; 7:126-8.
65. Horsburgh CR Jr, Selik RM. The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:4-7.
66. Fordham von Reyn C, Arbeit RD, Tosteson AN, et al. The international epidemiology of disseminated Mycobacterium avium complex infection in AIDS. International MAC Study Group. *AIDS* 1996; 10:1025-32.
67. Sterling TR, Moore RD, Graham NM, Astemborski J, Vlahov D, Chaisson RE. Mycobacterium tuberculosis infection and disease are not associated with protection against subsequent disseminated M. avium complex disease. *AIDS* 1998; 12:1451-7.
68. Brown-Elliott BA, Wallace Jr RJ. Infections caused by Nontuberculous Mycobacteria. In *Mandell of Infectious Disease*. Sixth edition. Pág 2909-15. 2005.
69. Salfinger M, Stool EW, Piot D, et al. Comparison of three methods for recovery of Mycobacterium avium complex, from blood specimens. *J Clin Microbiol* 1998; 26:1225-6.
70. Horsburgh CR. The pathophysiology of disseminated Mycobacterium avium complex disease in AIDS. *J Infect Dis* 1999; 179:S461-5.

71. Jacobson MA, Hopewell PC, Yajko DM, et al. Natural history of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. *J Infect Dis* 1991; 164:994-8.
72. Barbado FJ, Gómez-Cerezo J, Peña JM, et al. Fever of unknown origin: classic and associated with human immunodeficiency virus infection: a comparative study. *J Med* 2001; 32:152-62.
73. Bryan CS. Fever of unknown origin: the evolving definition. *Arch Intern Med* 2003; 163:1033-41.
74. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003; 253:263-75.
75. Barba R, Gómez-Rodrigo J, Marco J, et al. Fever of unknown origin in HIV positive patients. *An Med Interna* 2001; 18:181-6.
76. Mayo J, Collazos J, Martínez E. Fever of unknown origin in the setting of HIV infection: guidelines for a rational approach. *AIDS Patient Care STDS* 1998; 12:373-8.
77. Lambertucci JR, Rayes AA, Nunes F, Landazuri-Palacios JE, Nobre V. Fever of undetermined origin in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Brazil: report on 55 cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1999; 41:27-32.
78. Fernández-Avilés F, Ribera JM, Romeu J. The usefulness of the bone marrow examination in the etiological diagnosis of prolonged fever in patients with HIV infection. *Med Clin (Barc)* 1999; 112:641-5.
79. García-Ordóñez MA, Colmenero JD, Jiménez-Oñate F, Martos F, Martínez J, Juárez C. Diagnostic usefulness of percutaneous liver biopsy in HIV-infected patients with fever of unknown origin. *J Infect* 1999; 38:94-8.
80. Armstrong WS, Katz JT, Kazanjian PH. Human immunodeficiency virus-associated fever of unknown origin: a study of 70 patients in the United States and review. *Clin Infect Dis* 1999; 28:341-5.
81. Chang YG, Chen PJ, Hung CC, Chen MY, Lai MY, Chen DS. Opportunistic hepatic infections in AIDS patients with fever of unknown origin. *J Formos Med Assoc* 1999; 98:5-10.

82. Benito N, Núñez A, de Górgolas M, et al. Bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of unknown origin in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1997; 157:1577-80.
83. Riera M, Altés J, Homar F, et al. Fever of unknown origin in patients with HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 14:581-5.
84. Knobel H, Supevia A, Salvadó M, et al. Fever of unknown origin in patients with human immunodeficiency virus. Study of 100 cases. *Rev Clin Esp* 1996; 196:349-53.
85. A. Mackowiak PA, Durack DT. Fever of Unknown Origin. In *Mandell of Infectious Disease*. Sixth edition. Pág 718-29. 2005.
86. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003; 163:545-51.
87. Lozano F, Torre-Cisneros J, Santos J, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on fever of unknown origin in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:137-9.
88. Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis* 2006; 42:418-27.
89. Crum-Cianflone NF. Immune reconstitution inflammatory syndromes: what's new? *AIDS Read* 2006; 16:199-206.
90. Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005; 19:399-406.
91. Jevtovic DJ, Salemovic D, Ranin J et al. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2005; 6: 140–3.
92. Shelburne SA 3rd, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 213–27.
93. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther* 2007; 4:9.

94. Solomon A, Feldman C, Kobilski SA. Abdominal findings in AIDS-related pulmonary tuberculosis correlated with associated CD4 levels. *Abdom Imaging* 1998; 23:573-7.
95. Bernabeu-Wittel M, Villanueva JL, Pachon J, et al. Etiology, clinical features and outcome of splenic microabscesses in HIV-infected patients with prolonged fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999, 18:324-329.
96. Radin DR. Intraabdominal Mycobacterium tuberculosis vs Mycobacterium avium-intracellulare infections in patients with AIDS: distinction based on CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1991, 156:487-491.
97. Monill-Serra JM, Martinez-Noguera A, Montserrat E, Maideu J, Sabaté JM. Abdominal ultrasound findings of disseminated tuberculosis in AIDS. *J Clin Ultrasound* 1997; 25:1-6.
98. Koh DM, Burn PR, Mathews G, Nelson M, Healy JC. Abdominal computed tomographic findings of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium intracellulare infection in HIV seropositive patients. *Can Assoc Radiol J* 2003, 54:45-50.
99. Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, Quale JM. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70:384-97.
100. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:367-416.
101. Crump JA, Reller LB. Two decades of disseminated tuberculosis at a university medical center: the expanding role of mycobacterial blood culture. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1037-43.
102. Wang JY, Hsueh PR, Wang SK. Disseminated tuberculosis: a 10-year experience in a medical center. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:39-46.
103. Pacios E, Alcalá L, Ruiz-Serrano MJ, et al. Evaluation of bone marrow and blood cultures for the recovery of mycobacteria in the diagnosis of disseminated mycobacterial infections. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:734-7.
104. Gordin FM, Cohn DL, Sullam PM, Schoenfelder JR, Wynne BA, Horsburgh CR Jr. Early manifestations of disseminated Mycobacterium

- avium complex disease: a prospective evaluation. *J Infect Dis* 1997; 176:126-32.
105. Gonzalez OY, Adams G, Teeter LD, Bui TT, Musser JM, Graviss EA. Extra-pulmonary manifestations in a large metropolitan area with a low incidence of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7:1178-85.
 106. Kassu A, Mengistu G, Ayele B, et al. Coinfection and clinical manifestations of tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected and -uninfected adults at a teaching hospital, northwest Ethiopia. *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40:116-22.
 107. Putong NM, Pitisuttithum P, Supanaranond W, et al. Mycobacterium tuberculosis infection among HIV/AIDS patients in Thailand: clinical manifestations and outcomes. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002; 33:346-51.
 108. Roos F, Flepp M, Figueras G, Bodmer T, Furrer H. Clinical manifestations and predictors of survival in AIDS patients with disseminated Mycobacterium avium infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:428-30.
 109. Rolla V, Jacomet C, Salause B, et al. Clinical and laboratory findings of disseminated Mycobacterium avium complex infection (DMAC) in a pair matched case-control study. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1999; 41:273-7.
 110. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons--2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51:1-52.
 111. Kaplan JE, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS. Viral load as an independent risk factor for opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *AIDS* 2001; 15:1831-6.
 112. Quist J, Hill AR. Serum lactate dehydrogenase (LDH) in Pneumocystis carinii pneumonia, tuberculosis, and bacterial pneumonia. *Chest* 1995; 108:415-8.
 113. Graviss EA, Vanden Heuvel EA, Lacke CE, Spindel SA, White AC Jr, Hamill RJ. Clinical prediction model for differentiation of disseminated

- Histoplasma capsulatum and Mycobacterium avium complex infections in febrile patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:30-6.
114. Jasmer RM, Gotway MB, Creasman JM, Webb WR, Edinburgh KJ, Huang L. Clinical and radiographic predictors of the etiology of the computed tomography-diagnosed intrathoracic lymphadenopathy in HIV-infected patients. *Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:291-298.
 115. Garcia GF, Moura AS, Ferreira CS, Rocha MO. Clinical and radiographic features of HIV-related pulmonary tuberculosis according to the level of immunosuppression. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40:622-6.
 116. Perlman DC, el-Sadr WM, Nelson ET, et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. *Clin Infect Dis* 1997; 25:242-6.
 117. MacDonell KB, Glassroth J. Mycobacterium avium complex and other nontuberculous mycobacteria in patients with HIV infection. *Semin Respir Infect* 1989; 4:123-132.
 118. Pursner M, Haller JO, Berdon WE. Imaging features of Mycobacterium avium-intracellulare complex (MAC) in children with AIDS. *Pediatr Radiol* 2000, 30:426-429.
 119. Kalayjian RC, Toossi Z, Tomashefski JF Jr, et al. Pulmonary disease due to infection by Mycobacterium avium complex in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1186-94.
 120. Wu CM, Davis F, Fishman EK. Radiologic evaluation of the acute abdomen in the patient with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): the role of CT scanning. *Semin Ultrasound CT MR* 1998; 19:190-9.
 121. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, et al., Prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med* 1996; 335:392-8.
 122. Benson CA, Williams PL, Cohn DL, et al. Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of Mycobacterium avium complex disease in patients with AIDS: A randomized, double-blind,

- placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group 196/Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS 009 Protocol Team. *J Infect Dis* 2000; 181:1289-97.
123. Currier JS, Williams PL, Koletar SL, et al. Discontinuation of *Mycobacterium avium* complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trials Group 362 Study Team. *Ann Intern Med* 2000; 133:493-503.
 124. Furrer H, Telenti A, Rossi M, et al. Discontinuing or withholding primary prophylaxis against *Mycobacterium avium* in patients on successful antiretroviral combination therapy. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 2000; 14:1409-12.
 125. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53:1-112.
 126. Aberg JA, Yajko DM, Jacobson MA. Eradication of AIDS-related disseminated *mycobacterium avium* complex infection after 12 months of antimycobacterial therapy combined with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998; 178:1446-9.
 127. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: Areas of uncertainty and recommendations for research *Ann Intern Med* 2007; 146:340-54.
 128. American Thoracic Society and CDC, Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49:1-51.
 129. Castelo Filho A, Kritski AL, Barreto AW, et al. Il consenso brasileiro de tuberculose. Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. *J. bras. Pneumol* 2004; 30: S57-86.
 130. Candiani TM, Pinto J, Cardoso CA. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of opportunistic infections, hospitalizations and mortality among children and adolescents living with

- HIV/AIDS in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2007; 23:S414-23.
131. Todd J, Glynn JR, Marston M, et al. Time from HIV seroconversion to death: a collaborative analysis of eight studies in six low and middle-income countries before highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2007; 21:S55-63.
 132. Guerreiro MF, Kerr-Pontes LR, Mota RS, Franca MC Jr, Tavora FF, Caminha I. Survival of adult AIDS patients in a reference hospital of a metropolitan area in Brazil. *Rev Saude Publica* 2002; 36:278-84.
 133. Campos DP, Ribeiro SR, Grinsztejn B, et al. Survival of AIDS patients using two case definitions, Rio de Janeiro, Brazil, 1986-2003. *AIDS* 2005; 19:S22-6.
 134. Grinsztejn B, Veloso VG, Pilotto JH, Campos DP, Keruly JC, Moore RD. Comparison of clinical response to initial highly active antiretroviral therapy in the patients in clinical care in the United States and Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45:515-20.
 135. Rossi M, Flepp M, Telenti A, et al. Disseminated *M. avium* complex infection in the Swiss HIV Cohort Study: declining incidence, improved prognosis and discontinuation of maintenance therapy. *Swiss Med Wkly* 2001; 131:471-7.
 136. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of opportunistic disease in an HIV-infected urban clinical cohort. *Ann Intern Med* 1996; 124:633-42.
 137. Chaisson RE, Gallant JE, Keruly JC, Moore RD. Impact of opportunistic disease on survival in patients with HIV infection. *AIDS* 1998;12:29-33.
 138. Singer J, Thorne A, Phillips P, et al. Predictors of survival and eradication of *Mycobacterium avium* complex bacteremia (MAC) in AIDS patients in the Canadian randomized MAC treatment trial. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. *AIDS* 1999; 3:575-82.
 139. Kerlikowske KM, Katz MH, Chan AK, Perez-Stable EJ. Antimycobacterial therapy for disseminated *mycobacterium avium* complex infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1992; 152:813-7.

140. Chaisson RE, Benson CA, Dube MP, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. AIDS Clinical Trials Group Protocol 157 Study Team. *Ann Intern Med* 1994; 121:905-11.
141. Harries AD, Nyangulu DS, Kang'ombe C, et al. Treatment outcome of an unselected cohort of tuberculosis patients in relation to human immunodeficiency virus serostatus in Zomba Hospital, Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92:343-7.
142. Kang'ombe C, Harries AD, Banda H, et al. High mortality rates in tuberculosis patients in Zomba Hospital, Malawi, during 32 months of follow-up. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94:305-9.
143. Banda H, Kang'ombe C, Harries AD, et al. Mortality rates and recurrent rates of tuberculosis in patients with smear-negative pulmonary tuberculosis and tuberculous pleural effusion who have completed treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4:968-74.
144. Girardi E, Palmieri F, Cingolani A, et al. Changing clinical presentation and survival in HIV-associated tuberculosis after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26:326-31.
145. Hung CC, Chen MY, Hsiao CF, Hsieh SM, Sheng WH, Chang SC. Improved outcomes of HIV-1-infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17:2615-22.
146. Leonard MK, Larsen N, Drechsler H, et al. Increased survival of persons with tuberculosis and human immunodeficiency virus infection, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1002-7.
147. de Albuquerque Mde F, Ximenes RA, Lucena-Silva N, et al. Factors associated with treatment failure, dropout, and death in a cohort of tuberculosis patients in Recife, Pernambuco State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2007 ; 23:1573-82.
148. Grimwade K, Sturm AW, Nunn AJ, Mbatha D, Zungu D, Gilks CF. Effectiveness of cotrimoxazole prophylaxis on mortality in adults with tuberculosis in rural South Africa. *AIDS* 2005; 19:163-8.

149. Schiffer JT; Sterling TR. Timing of antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients with AIDS: A decision analysis. *JAIDS* 2007; 44:229-34.
150. Connolly C, Reid A, Davies G, Sturm W, McAdam KP, Wilkinson D. Relapse and mortality among HIV-infected and uninfected patients with tuberculosis successfully treated with twice weekly directly observed therapy in rural South Africa. *1999 AIDS*; 13:1543-7.
151. Falqués Casanovas M, Langohr K, Gómez Melis G, et al. Survival of patients with HIV-related tuberculosis. Study of mortality during the first 9 months of treatment. *Rev Esp Salud Publica* 1999; 73:549-62.
152. Hansel NN, Merriman BA, Haponik EF, Diette GB. Hospitalizations for tuberculosis in the United States in 2000: Predictors of in-hospital mortality. *Chest* 2004; 126:1079-86.
153. Carvalho AC, Nunes ZB, Martins M, et al. Clinical presentation and survival of smear-positive pulmonary tuberculosis patients of a university general hospital in a developing country. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002;97:1225-30.
154. Villamor E, Mugusi F, Urassa W, et al. A trial of the effect of micronutrient supplementation on treatment outcome, T cell counts, morbidity, and mortality in adults with pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 2008; 197:1499-505.

10. ARTIGOS

10.1 Artigo 1 - Comparative radiological features of disseminated disease due to *Mycobacterium tuberculosis* vs non-*tuberculosis* mycobacteria among AIDS patients in Brazil.

Rodrigo P dos Santos, Karin L Scheid, Denise MC Willers, Luciano Z Goldani.

BMC Infectious Diseases 2008, **8**:24.

Research article

Open Access

Comparative radiological features of disseminated disease due to *Mycobacterium tuberculosis* vs non-tuberculosis mycobacteria among AIDS patients in Brazil

Rodrigo P dos Santos*[†], Karin L Scheid[†], Denise MC Willers[†] and Luciano Z Goldani[†]

Address: Section of Infectious Diseases, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

Email: Rodrigo P dos Santos* - rpsrodrigo@gmail.com; Karin L Scheid - karinscheid@terra.com.br; Denise MC Willers - dwillers@hcpa.ufrgs.br; Luciano Z Goldani - rsf4805@via-rs.net

* Corresponding author [†]Equal contributors

Published: 29 February 2008

Received: 15 June 2007

BMC Infectious Diseases 2008, 8:24 doi:10.1186/1471-2334-8-24

Accepted: 29 February 2008

This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/8/24>

© 2008 dos Santos et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Background: Disseminated mycobacterial disease is an important cause of morbidity and mortality in patients with HIV-infection. Nonspecific clinical presentation makes the diagnosis difficult and sometimes neglected.

Methods: We conducted a retrospective cohort study to compare the presentation of disseminated Mycobacterial tuberculosis (MTB) and non-tuberculous Mycobacterial (NTM) disease in HIV-positive patients from 1996 to 2006 in Brazil.

Results: Tuberculosis (TB) was diagnosed in 65 patients (67.7%) and NTM in 31 (32.3%) patients. Patients with NTM had lower CD4 T cells counts (median 13.0 cells/mm³ versus 42.0 cells/mm³, P = 0.002). Patients with tuberculosis had significantly more positive acid-fast smears (48.0% vs 13.6%, P = 0.01). On chest X-ray, miliary infiltrate was only seen in patients with MTB (28.1% vs. 0.0%, P = 0.01). Pleural effusion was more common in patients with MTB (45.6% vs. 13.0%, P = 0.01). Abdominal adenopathy (73.1% vs. 33.3%, P = 0.003) and splenic hypoechoic nodules (38.5% vs. 0.0%, P = 0.002) were more common in patients with TB.

Conclusion: Miliary pulmonary pattern on X-ray, pleural effusion, abdominal adenopathy, and splenic hypoechoic nodules were imaging findings associated with the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients. Recognition of these imaging features will help to distinguish TB from NTM in AIDS patients with fever of unknown origin due to disseminated mycobacterial disease.

Background

The use of highly active antiretroviral (HAART) therapy has been associated with a marked decrease in the incidence of opportunistic disease in patients with AIDS [1,2]. The incidence of non-tuberculous mycobacteria especially

Mycobacterium avium complex (MAC) infections, the most common mycobacterial disease among immune compromised patients in developed countries [3,4], has dramatically declined since 1995 because of HAART [1,5]. For *Mycobacterial tuberculosis* (MTB) infections, this reduction

was not so dramatic [6], but observational studies have demonstrated a protective effect of HAART in patients infected with MTB [7,8].

Universal access to antiretroviral medications has reduced the risk of tuberculosis in patients with AIDS in developing countries such as Brazil [9,10]. However, infections with MTB have reached endemic levels and continue to be a major public health problem in these countries [11,12]. Although previous mycobacterial infection has been associated with protection against subsequent mycobacterial infection [13], this is not always the rule [14]. On the other hand, the diagnosis of *non-tuberculous mycobacterial* (NTM) disease is still neglected in these settings considering its variable prevalence [3,4,13,15]. In Brazil, the rate of NTM disease can vary from 0% to 45% [11,16-18]. *Mycobacterium avium* complex is the major NTM specie identified in Brazil [19].

Rapid laboratorial detection of *Mycobacterial* species is difficult due to its dependence on the growth of usually slow growing mycobacteria. Speciation of a *Mycobacterium* isolate using these standard methods is a lengthy process based on subjective data interpretation. Commercially available molecular methods for speciation represent a useful and promising tool but are expensive and do not cover the number of mycobacteria that can be reliably identified in clinical laboratories. In addition, diagnosis based solely on the clinical presentation is unreliable considering that most HIV-infected patients with disseminated disease present systemic symptoms, such as fever, weight loss, and anorexia [20,21].

Abdominal and chest imaging are the initial steps in the investigation of fever of unknown origin (FUO) [22]. Considering that mycobacterial infections are the most common cause of FUO in patients with AIDS [23,24], radiological manifestations might be an important clue for the early diagnosis of tuberculosis (TB) or NTM disease in HIV-infected patients.

The goal of our study was to determine the most common radiological findings in patients with AIDS and disseminated mycobacterial disease caused by NTM and MTB in a tertiary care-hospital in Brazil.

Methods

We performed a retrospective cohort study at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a 735-bed accommodation tertiary-care hospital located in southern Brazil. From 1996 to 2006 all patients with the diagnosis of HIV infection and disseminated mycobacterial disease were included in the study. Patients were selected by the review of data from the records of microbiology laboratory.

Disseminated disease was characterized when we had a positive identification of MTB or NTM in either one of the following cultures: blood, bone marrow, or liver biopsies. For isolation of *Mycobacterium* sp. a radiometric system (BACTEC 460 TB – Becton & Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, MD, USA), and non-radiometric systems (BACTEC 9240 – Becton & Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, MD, USA; and, BacT/Alert 240 – bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France) were used. For identification of MTB or NTM, *NAP* (*p*-nitro-*alpha*-acetylamino-*beta*-hydroxypropionophenone) test was performed [25,26]. This test is highly specific for the identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex (99%) [27]. In cases which *NAP* test could not be done, the identification of species were made by the visualization of the aspect of the colony – presence or absence of cord formation in liquid media – due to the high sensitivity and specificity of this method [28,29]. We did not use DNA probes for speciation of mycobacteria.

We included for analysis, the most recent CD4 lymphocyte count and HIV viral load test in a six-month period before the hospital arrival.

The imaging studies included – chest X-ray, abdominal ultrasound or computerized tomography (CT) – referred only to exams performed during the first 21 days of the patient's hospital stay.

A descriptive analysis of all the variables collected from each patient was performed. The chi-squared test or Fisher's exact test was used for univariate analysis of selected variables. Associations were considered statistically significant when P value was < 0.05. Data were compiled using Epi-Info 6.04 version and analyzed in SPSS 11.5 version program.

The ethic committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre approved the study. The authors signed a written commitment to guarantee the confidentiality of the data retrospectively collected.

Results

One-hundred and seven patients with disseminated mycobacterial disease were identified from 1996 to 2006. Eleven patients were excluded from the comparative analysis: six (5.6%) for incomplete data registry, three (2.8%) for simultaneous diagnosis of TB and NTM disease, and two (1.9%) because of lack of species identification. From the 96 remaining patients, disseminated TB was diagnosed in sixty-five patients (67.7%), and thirty-one (32.3%) had NTM disease.

The characteristics of patients with TB and NTM are shown in Table 1. A lower CD4 lymphocyte count was

Table 1: Demographic characteristics of the HIV-infected patients with disseminated Mycobacterial disease

	All Patients ¹ (n = 96)	MTB (n = 65)	NTM (n = 31)	P
Age	32.0	32.0	34.0	.43
Men	71 (74.0)	49 (75.4)	22 (71.0)	.83
Race ²				.05
White	63 (66.3)	39 (60.9)	24 (77.4)	
Black	23 (24.2)	20 (31.3)	3 (9.7)	
Other	9 (9.5)	5 (7.8)	4 (12.9)	
HIV exposure				.34
Sexual	46 (57.5)	28 (52.8)	18 (56.7)	
IV drug use	34 (42.5)	25 (47.2)	9 (33.3)	
Previous ART	35 (36.4)	17 (25.8)	18 (57.6)	.004
Median CD4 (cells/mm ³) (No. of patients)	(53)	42.0 (34)	13.0 (19)	.002
Median viral load (log/mL) (No. of patients)	5.2 (11)	4.7 (5)	5.4 (6)	.83
Anti-HCV positive	26 (35.6)	18 (37.5)	8 (32.0)	.83
HBsAg positive	6 (8.8)	4 (8.5)	2 (9.5)	.74

Note. Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated. MTB, *Mycobacterium tuberculosis*; NTM, *non-tuberculous mycobacteria*; IV, intravenous; ART, antiretroviral therapy.

¹ Patients diagnosed with tuberculosis and *non-tuberculous mycobacteria* infection.

² P value related to black and white race groups comparison.

associated with NTM infection. Black race was associated with the diagnosis of TB. Patients with NTM were more exposed or were on use of HAART than patients with TB (57.6% versus 25.8%; $P = 0.004$). There was no significant difference between TB group and NTM group with respect to any other parameter. None of the patients were on MAC chemoprophylaxis. And none of the patients had the diagnosis of IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome).

Our study confirms the high sensitivity and specificity of the presence of cord formation [28,29]. Considering the culture as the gold standard, sixty-four of 65 patients with TB had the presence of cord formation (sensitivity of 98%) and 30 of 31 patients with NTM disease had non-cord formation (specificity of 96%) by the visualization of the aspect of the colony.

There was no statistical significant difference comparing the clinical presentation in both groups of patients. The most common clinical symptoms were as follows: weight loss (92.7%), fever (89.6%), respiratory symptoms (75.0%), such as cough, hemoptysis, shortness of breath, and chest pain, and gastrointestinal manifestations (68.8%).

Only 27 patients had positive results on acid-fast smear on sputum or bronchoalveolar lavage, of these, twenty-four (48.0%) in the TB group and three (13.6%) in NTM infection group ($P = 0.01$).

The chest films and abdominal ultrasound or CT findings are shown in Table 2 and 3, respectively. The chest X-ray was normal in ten (13.2%) patients, while in abdominal image the result was normal in five (7.7%). There was no

Table 2: Chest X-ray abnormalities in HIV-infected patients with disseminated mycobacterial disease

	All Patients ¹ (n = 80)	MTB (n = 57)	NTM (n = 23)	P
Diffuse infiltrate	41 (51.3)	28 (49.1)	13 (56.5)	.72
Consolidation	30 (37.5)	21 (36.8)	9 (39.1)	.92
Pleural effusion	29 (36.3)	26 (45.6)	3 (13.0)	.001
Adenopathy	25 (31.3)	21 (36.8)	4 (17.4)	.15
Miliary infiltrate	16 (20.0)	16 (28.1)	0 (0.0)	.001
Atelectasis	3 (3.8)	2 (3.5)	1 (4.3)	.63
Cardiomegaly	3 (3.8)	2 (3.5)	1 (4.3)	.63
Cavitation	3 (3.8)	3 (5.3)	0 (0.0)	.63
Nodules	3 (3.8)	3 (5.3)	0 (0.0)	.63

Note. Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated. MTB, *Mycobacterium tuberculosis*; NTM, *non-tuberculous mycobacteria*.

¹ Patients diagnosed with tuberculosis, and *non-tuberculous mycobacteria* infection.

Table 3: Abdominal imaging by ultrasound or abdominal CT in HIV-infected patients with disseminated mycobacterial disease

	All patients ¹ (n = 73)	MTB (n = 52)	NTM (n = 21)	P
Adenopathy	45 (61.6)	38 (73.1)	7 (33.3)	.003
Hepatomegaly	30 (41.1)	19 (36.5)	11 (52.4)	.32
Ascites	25 (34.2)	18 (34.6)	7 (33.3)	.86
Splenic hypodensities	20 (27.4)	20 (38.5)	0 (0.0)	.002
Hepatosplenomegaly	20 (27.4)	15 (28.8)	5 (23.8)	.88
Biliary tract alterations	19 (26.0)	12 (23.1)	7 (33.3)	.54
Splenomegaly	18 (24.7)	13 (25.0)	5 (23.8)	.84
Liver echotexture alteration	13 (17.8)	7 (13.5)	6 (28.6)	.86
Liver hypodensities	8 (11.0)	5 (9.6)	3 (14.3)	.74
Pancreatic lesions	3 (4.1)	3 (5.8)	0 (0.0)	.63
Intestinal abnormalities	2 (2.7)	2 (3.8)	0 (0.0)	.90
Abdominal Abscess	1 (1.4)	1 (1.9)	0 (0.0)	.63

Note. Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated. MTB, *Mycobacterium tuberculosis*; NTM, *non-tuberculous mycobacteria*.

¹ Patients diagnosed with tuberculosis, and *non-tuberculous mycobacteria* infection.

difference in terms of presence or absence of positive findings on chest X-ray or abdominal imaging comparing the patients with MTB or NTM disease. Seven patients (24.0%) with NTM infection and five (8.0%) patients with tuberculosis had normal chest X-ray findings ($P = 0.07$). One patient (4.5%) with NTM and three patients (5.5%) with MTB infection had normal abdominal findings on ultrasound or CT ($P = 0.68$).

The most common findings on chest X-ray of HIV-infected patients with disseminated mycobacterial disease were pulmonary interstitial infiltrate (51.3%), consolidation (37.5%), pleural effusion (36.3%), and adenopathy (31.3%). On abdominal image, adenopathy (61.6%), hepatomegaly (41.1%), ascites (34.2%), and splenic hypodense lesions (27.4%) were the most common abnormalities described. Micronodular infiltrate was identified in sixteen patients (28.1%) with MTB infection and in none with NTM disease ($P = 0.01$). Pleural effusion was more common in patients with TB (45.6% vs 13.0%. $P = 0.01$). Other chest X-ray abnormalities were similar in both groups. Abdominal adenopathy was more frequent in patients with disseminated TB (73.1%, $n = 38$) than patients with NTM disease (33.3%, $n = 7$; $P = 0.003$). Only patients with MTB infection presented splenic hypodense lesions (38.5%; $n = 20$; $P = 0.002$). Other abdominal findings were associated with neither TB nor NTM infection.

When patients were stratified for the lowest CD4 lymphocyte count strata ($CD4 \leq 50$ cels/mm³), all the imaging abnormalities previously associated to the diagnosis of disseminated TB (miliary infiltrate, pleural effusion, abdominal adenopathy, and splenic hypodense nodules) remained statistically significant for this diagnosis.

Discussion

We identified relevant imaging features that could help to distinguish TB from NTM in patients with AIDS and dis-

seminated mycobacterial disease. The presence splenic hypoechoic nodules or micronodules suggestive of splenic microabscesses on abdominal ultrasound and CT scan were highly specific for TB in HIV-patients with disseminated mycobacterial disease, considering it was not seen in patients with NTM infection. Studies have demonstrated a higher prevalence of splenic lesions in HIV-infected patients with disseminated TB compared with those with disseminated NTM [30,31]. Bernabeu-Wittel et al have shown, in 36 patients with HIV infection and splenic microabscesses, that TB and NTM were the aetiology of 43% and 15% of patients respectively [30]. Radin found that 30% of patients with tuberculosis and 7% of patients with MAC had focal lesions in the spleen [31].

Previous non-comparative studies [32,33] have shown the association between TB and abdominal adenopathy. Monill-Serra, for instance, found that out of 76 patients with TB, twenty-seven had the presence of retroperitoneal and mesenteric adenopathy on sonographic imaging. Although some authors have advocated that virtually 100% of HIV-infected patients with MAC presented abdominal adenopathy [31,34,35], in our population the presence of adenopathy were predominantly seen in HIV-infected patients with TB.

Considering intrathoracic adenopathy, Jasmer et al [36] evaluated the imaging features of 318 HIV-infected patients, mostly with disseminated mycobacterial disease. The majority of HIV-infected patients (74%) diagnosed with TB had intrathoracic adenopathy on chest CT scan compared with 50% of the patients with NTM infection. The data did not demonstrate statistically significant difference in our patients, probably because we evaluated only the chest X-rays in contrast to CT scan, which has a higher sensitivity for the detection of intrathoracic adenopathy.

Miliary infiltrate was highly associated with diagnosis of TB. Considering that our HIV-infected patients with NTM did not present miliary pattern on chest X-ray. Hsieh et al [37] have found that none of their HIV-infected patients with MAC presented miliary pattern on chest X-ray. However, three HIV-infected patients with TB presented with miliary infiltrate on chest x-ray.

In patients with AIDS, atypical radiographic presentation of TB in severe immunosuppressed patients seems to occur frequently, and an interstitial diffuse infiltrate is one of the most common radiographic abnormality [37], as described in our patients. Significant pulmonary involvement has not been seen commonly in disseminated MAC infection [38], and a miliary pattern on X-ray is rarely seen in these patients [39-42]. It has been mostly reported in patients with infection by non-tuberculous mycobacteria other than MAC such as patients with *Mycobacterium xenopi* infection [43]. However, consolidations or nodular infiltrates, interstitial infiltrate, pulmonary mass and cavitation have been occasionally reported in HIV-infected patients with MAC infection [42]. In patients with AIDS and disseminated mycobacterial infection, the presence of pulmonary disease and miliary changes on X-ray strongly suggests the diagnosis of TB.

We have found that pleural effusion was associated with the diagnosis of TB. In contrast to disseminated MAC disease, pleural effusions have been frequently described in patients with disseminated TB. In fact, Hsieh et al, found no patient with MAC and pleural effusion in their study [37].

Infections due to MAC are related to more immunosuppressed states [44,45]. Whereas MTB infections can affect patients with higher levels of CD4 counts, and is associated with a greater inflammatory response and granuloma formation. In our study, HIV-infected patients with disseminated TB had a higher median CD4 lymphocyte count compared with patients with disseminate NTM. However when we controlled our results for the lowest CD4 count strata (CD4 < 50 cels/mm³), all the imaging differences associated with the diagnosis of TB remained statistically significant. Some have advocated that the manifestations of TB in abdomen are related to the immunologic state of the patient [34,35], our data suggest that even in the lowest strata of CD4 counts, patients with TB still seem to have more exuberant disease presentation with abdominal adenopathy and granuloma formation than NTM disease.

Of interest, the sensitivity of acid-fast smears for the diagnosing disseminated disease was low in our patients with disseminated NTM and tuberculosis mycobacteria. Smith et al. have shown that positive acid-fast smears were fre-

quently found in patients with disseminated tuberculosis disease and HIV (96%), and there was no difference related to HIV-status or level of immunosuppression to the yield of acid-fast sputum smears [46]. Samb et al. evaluated factors associated with negative sputum smears in patients with disseminated TB and pulmonary involvement: absence of cavitation, lack of cough, HIV seropositivity, CD4 count above 200 cels/mm³, and age over 40 years was associated with smear negativity [47]. In disseminated MAC infection, the sensitivity of acid-fast smears and cultures from the respiratory tract is characteristically low [48]. Besides the low sensitivity for diagnosing TB and MAC in HIV-infected patients, the specificity of the acid-fast smear for the diagnosis of TB in our study was 83%, compared to patients with NTM disease.

Conclusion

In summary, miliary pulmonary pattern, pleural effusion, abdominal adenopathy, and splenic hypoechoic nodules were imaging findings associated with the diagnosis of disseminated *tuberculosis* in HIV-infected patients. Although the retrospective source of data, our results emphasize the importance of imaging studies as valuable tool to help differentiate MTB and NTM disseminated infections in HIV-infected patients, considering the similar clinical presentation of both diseases. Recognition of these imaging features can lead to a tentative diagnosis so that appropriate therapy can be instituted before the results of mycobacterial cultures become available.

Competing interests

The author(s) declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

RPS: conceived of the study, participated in the design of the study, participated in data collection and wrote the manuscript.

KLS: participated in data collection and helped to draft the manuscript.

DMCW: helped to draft the manuscript.

LZG: conceived of the study, participated in the design and coordination of the study, helped to draft the manuscript.

All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

We would like to thank FIPE (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil) for partial support of this study.

References

- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD: **Declining morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators.** *N Engl J Med* 1998, **338**:853-860.
- Forrest DM, Seminari E, Hogg RS, Yip B, Raboud J, Lawson L, Phillips P, Schechter MT, O'Shaughnessy MV, Montaner JS: **The incidence and spectrum of AIDS-defining illness in persons treated with antiretroviral drugs.** *Clin Infect Dis* 1998, **27**:1379-1385.
- Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, Jockusch JD, Cal SX, Wynne BA: **Incidence of Mycobacterium avium-intracellulare complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients.** *J Infect Dis* 1992, **165**:1082-1085.
- Chaisson RE, Moore RD, Richman DD, Keruly J, Creagh T: **Incidence and natural history of Mycobacterium avium-complex in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group.** *Rev Respir Dis* 1992, **146**:285-289.
- Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML, Holmberg S, Jones JL: **Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy.** *Clin Infect Dis* 2000, **30**:S5-14.
- Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB: **Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy.** *AIDS* 1997, **11**:1731-1738.
- Ledergerber B, Egger M, Erard V, Weber R, Hirschel B, Furrer H, Battegay M, Vernazza P, Bernasconi E, Opravil M, Kaufmann D, Sudre P, Francioli P, Telenti A: **AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study.** *JAMA* 1999, **282**:2220-2226.
- Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, Libanore M, Errante I, Matteelli A, Ippolito G, Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS (GISTA): **Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection.** *AIDS* 2000, **14**:1985-1991.
- Marins JR, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, Chequer P, Teixeira PR, Hearst N: **Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients.** *AIDS* 2003, **17**:1675-1682.
- Santoro-Lopes G, de Pinho AM, Harrison LH, Schechter M: **Reduced risk of tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infections treated with highly active antiretroviral therapy.** *Clin Infect Dis* 2002, **34**:543-546.
- Bacha HA, Cimerman S, de Souza SA, Hadad DJ, Mendes CM: **Prevalence of mycobacteremia in patients with AIDS and persistent fever.** *Braz J Infect Dis* 2004, **8**:290-295.
- DeRiemer K, Soares EC, Dias SM, Cavalcante SC: **HIV testing among tuberculosis patients in the era of antiretroviral therapy: a population-based study in Brazil.** *Int J Tuberc Lung Dis* 2000, **4**:519-527.
- Fordham von Reyn C, Arbeit RD, Tosteson AN, Ristola MA, Barber TW, Waddell R, Sox CH, Brindle RJ, Gilks CF, Ranki A, Bartholomew C, Edwards J, Falkingham JO 3rd, O'Connor GT: **The international epidemiology of disseminated Mycobacterium avium complex infection in AIDS. International MAC Study Group.** *AIDS* 1996, **10**:1025-1032.
- Sterling TR, Moore RD, Graham NM, Astemborski J, Vlahov D, Chaisson RE: **Mycobacterium tuberculosis infection and disease are not associated with protection against subsequent disseminated Mycobacterium complex disease.** *AIDS* 1998, **12**:1451-1457.
- Crump JA, Reller LB: **Two decades of disseminated tuberculosis at a university medical center: the expanding role of Mycobacterium tuberculosis complex in culture.** *Clin Infect Dis* 2003, **37**:1037-1043.
- Ferreira RM, Saad MH, Silva MG, Fonseca Lde S: **Non-tuberculous mycobacteria I: one year clinical isolates identification in Tertiary Hospital AIDS Reference Center, Rio de Janeiro, Brazil, in pre highly active antiretroviral therapy era.** *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002, **97**:725-729.
- Gadelha A, Accacio N, Grinzstein B, Veloso V, da Silveira LB, Fandinho F, Saad MH, Lourenço MC, Rolla V: **Low incidence of colonization and no cases of disseminated Mycobacterium avium Complex infection (DMAC) in Brazilian AIDS patients in the HAART era.** *Braz J Infect Dis* 2002, **6**:252-257.
- de C Ramos M, Vilares MC, Jacques de Moraes M, Calusni AL, Roscani GN, Piccoli Alves E: **A retrospective bacteriological study of mycobacterial infections in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS).** *Braz J Infect Dis* 2000, **4**:86-90.
- Ferreira RM, Saad MH, Silva MG, Fonseca Lde S: **Non-tuberculous mycobacteria I: One year clinical isolates identification in tertiary hospital AIDS reference center, Rio de Janeiro, Brazil, in pre highly active antiretroviral therapy era.** *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002, **97**:725-729.
- Goodman PC: **Mycobacterial disease in AIDS.** *J Thorac Imaging* 1991, **6**:22-27.
- Horsburgh CR Jr, Gettings J, Alexander LN, Lennox JL: **Disseminated Mycobacterium avium complex disease among patients infected with human immunodeficiency virus, 1985-2000.** *Clin Infect Dis* 2001, **33**:1938-1943.
- Mourad O, Palda V, Detsky AS: **A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin.** *Arch Intern Med* 2003, **163**:545-551.
- Armstrong VVS, Katz JT, Kazanjian PH: **Human immunodeficiency virus-associated fever of unknown origin: a study of 70 patients in the United States and review.** *Clin Infect Dis* 1999, **28**:341-345.
- Lambertucci JR, Rayes AA, Nunes F, Landazuri-Palacios JE, Nobre V: **Fever of undetermined origin in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Brazil: report on 55 cases.** *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1999, **41**:27-32.
- Kiehn TE, Cammarata R: **Laboratory diagnosis of mycobacterial infections in patients with acquired syndrome.** *J Clin Microbiol* 1986, **24**:708-711.
- Crump JA, Tanner DC, Mirrett S, McKnight CM, Reller LB: **Controlled comparison of BACTEC 13A, MYCO/F LYTIC, BacT/ALERT MB, and ISOLATOR 10 systems for detection of mycobacteremia.** *J Clin Microbiol* 2003, **41**:1987-1990.
- Morgan MA, Doerr KA, Hempel HO, Goodman NL, Roberts GD: **Evaluation of the p-Nitro- α -Acetylamino- β -Hydroxypropionophenone differential test for identification of Mycobacterium tuberculosis complex.** *J Clin Microbiol* 1985, **21**:634-635.
- Koksalan OK, Aydin MD, Eraslan S, Bekiroglu N: **Reliability of cord formation in BACTEC 12B/13A media for presumptive identification of Mycobacterium tuberculosis complex in laboratories with a high prevalence of Mycobacterium tuberculosis.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002, **21**:314-317.
- Badak FZ, Goksel S, Sertoz R, Guzelant A, Kizirgil A, Bilgic A: **Cord formation in MB/BacT medium is a reliable criterion for presumptive identification of Mycobacterium tuberculosis complex in laboratories with high prevalence of M. tuberculosis.** *J Clin Microbiol* 1999, **37**:4189-4191.
- Bernabeu-Wittel M, Villanueva JL, Pachon J, Alarcón A, López-Cortés LF, Viciano P, Cadaval F, Talegón A: **Etiology, clinical features and outcome of splenic microabscesses in HIV-infected patients with prolonged fever.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999, **18**:324-329.
- Radin DR: **Intraabdominal Mycobacterium tuberculosis vs Mycobacterium avium-intracellulare infections in patients with AIDS: distinction based on CT findings.** *AJR Am J Roentgenol* 1991, **156**:487-491.
- Monill-Serra JM, Martínez-Noguera A, Montserrat E, Maideu J, Sabaté JM: **Abdominal ultrasound findings of disseminated tuberculosis in AIDS.** *J Clin Ultrasound* 1997, **25**:1-6.
- Monill JM, Franquet T, Sambaat MA, Martínez-Noguera A, Villalba J: **Mycobacterium genavense infection in AIDS: imaging findings in eight patients.** *Euro Radiol* 2001, **11**:193-196.
- Koh DM, Burn PR, Mathews G, Nelson M, Healy JC: **Abdominal computed tomographic findings of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium intracellulare infection in HIV seropositive patients.** *Can Assoc Radiol J* 2003, **54**:45-50.
- Carucci LR, Halvorsen RA: **Abdomen and pelvic CT in HIV-positive population.** *Abdom imaging* 2004, **29**:631-642.
- Jasmer RM, Gotway MB, Creasman JM, Webb WR, Edinburgh KJ, Huang L: **Clinical and radiographic predictors of the etiology of the computed tomography-diagnosed intrathoracic lymphadenopathy in HIV-infected patients.** *Acquir Immune Defic Syndr* 2002, **31**:291-298.
- Hsieh SM, Hung CC, Chen MY, Hsueh PR, Chang SC, Luh KT: **Clinical features and outcome in disseminated mycobacterial diseases in AIDS patients in Taiwan.** *AIDS* 1998, **12**:1301-307.

38. MacDonell KB, Glassroth J: **Mycobacterium avium complex and other nontuberculous mycobacteria in patients with HIV infection.** *Semin Respir Infect* 1989, **4**:123-132.
39. El-Solh AA, Nopper J, Abdul-Khoudoud MR, Sherif SM, Aquilina AT, Grant BJ: **Clinical and radiographic manifestations of uncommon pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in AIDS.** *Chest* 1998, **114**:138-145.
40. Fishman JE, Schwartz DS, Sais GJ: **Mycobacterium kansasii spectrum of pulmonary infection in patients with AIDS: chest radiographic findings.** *Radiology* 1997, **204**:171-175.
41. Pursner M, Haller JO, Berdon VE: **Imaging features of Mycobacterium avium-intracellulare complex (MAC) in children with AIDS.** *Pediatr Radiol* 2000, **30**:426-429.
42. Kalayjian RC, Toossi Z, Tomashefski JF Jr, Carey JT, Ross JA, Tomford JW, Blinkhorn RJ Jr: **Pulmonary disease due to infection by Mycobacterium avium complex in patients with AIDS.** *Clin Infect Dis* 1995, **20**:1186-1194.
43. Bankier AA, Stauffer F, Fleischmann D, Kreuzer S, Strasser G, Mossbacher U, Mallek R: **Radiographic findings in patients with acquired immunodeficiency syndrome, pulmonary infection, and microbiologic evidence of Mycobacterium xenopi.** *J Thorac Imaging* 1998, **13**:282-288.
44. Karakousis PC, Moore RD, Chaisson RE: **Mycobacterium avium complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy.** *Lancet Infect Dis* 2004, **4**:557-565.
45. Williams PL, Currier JS, Swindells S: **Joint effects of HIV-1 RNA levels and CD4 lymphocytes cells on the risk of specific opportunistic infections.** *AIDS* 1999, **13**:1035-1044.
46. Smith RL, Yew K, Berkowitz KA, Aranda CP: **Factors affecting the yield of acid-fast sputum smears in patients with HIV and tuberculosis.** *Chest* 1994, **106**:684-686.
47. Samb B, Sow PS, Kony S, Maynard-Badiane M, Diouf G, Cissokho S, Bâ D, Sané M, Klotz F, Faye-Niang MA, Mboup S, Ndoye I, Delaporte E, Hane AA, Samb A, Coulaud JP, Coll-Seck AM, Larouzé B, Murray JF: **Risk factors for negative sputum acid-fast smears in pulmonary tuberculosis: results from Dakar, Senegal, a city with low HIV seroprevalence.** *Int J Tuberc Lung Dis* 1999, **3**:330-336.
48. Poropatich CO, Labriola AM, Tuazon CU: **Acid-fast smear and culture of respiratory secretions, bone marrow, and stools as predictors of disseminated Mycobacterium avium complex infection.** *J Clin Microbiol* 1987, **25**:929-930.

Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:

<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/8/24/prepub>

Publish with **BioMed Central** and every scientist can read your work free of charge

"BioMed Central will be the most significant development for disseminating the results of biomedical research in our lifetime."

Sir Paul Nurse, Cancer Research UK

Your research papers will be:

- available free of charge to the entire biomedical community
- peer reviewed and published immediately upon acceptance
- cited in PubMed and archived on PubMed Central
- yours — you keep the copyright

Submit your manuscript here:
http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp



10.2 Artigo 2 – Laboratorial Features for Presumptive Diagnosis of Disseminated Tuberculosis in Hiv-Infected Patients.

Rodrigo P dos Santos, Karin L Scheid, Luciano Z Goldani.

Int J Tuberc Lung Dis 12(10):1-4.

Laboratory features for presumptive diagnosis of disseminated tuberculosis in HIV-infected patients

R. P. dos Santos, K. L. Scheid, L. Z. Goldani

Section of Infectious Diseases, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

SUMMARY

Rapid diagnosis is crucial for adequate treatment of disseminated mycobacteriosis. We conducted a retrospective cohort study to identify clinical and laboratorial features of disseminated mycobacteriosis in human immunodeficiency virus (HIV) infected patients that could help to differentiate tuberculosis (TB) from non-tuberculous mycobacteria (NTM) disease. All patients diagnosed from 1996 to 2006 were reviewed. TB was diagnosed

in 65 patients and NTM in 31. Patients with TB had higher median levels of aspartate aminotransferase (AST) (69.0 vs. 45.0, $P = 0.02$) and lactate dehydrogenase (LDH) (725.0 vs. 569.0, $P = 0.03$). AST and LDH may be valuable tools in differentiating disseminated TB from NTM in HIV-infected patients.

KEY WORDS: mycobacteria; AIDS; tuberculosis; non-tuberculous mycobacteria

MYCOBACTERIAL DISEASE is an important cause of morbidity and mortality in patients with the acquired immune-deficiency syndrome (AIDS).¹ In immunosuppressed human immunodeficiency virus (HIV) infected persons, tuberculosis (TB) and non-tuberculous mycobacteriosis (NTM) often present in a disseminated form that is difficult to differentiate on clinical presentation. Rapid laboratory diagnosis is crucial for adequate treatment; however, diagnosis depends on the growth of a slow growing microorganism, and complex methods such as DNA tests may not be feasible for developing countries.

Considering that mycobacterial infections are the most common cause of fevers of unknown origin in patients with AIDS in low-resource countries,² specific laboratory features of TB and NTM disease might be important clues in the early diagnosis of HIV-infected patients with disseminated mycobacteriosis. The goal of our study was to identify relevant laboratory markers in HIV-infected patients with disseminated TB and NTM disease.

MATERIALS AND METHODS

We performed a retrospective cohort study at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a 735-bed tertiary care hospital in southern Brazil. From 1996 to 2006, patients with AIDS and disseminated mycobacterial

disease were reviewed. The ethics committee of the hospital approved the study.

Disseminated mycobacterial disease was diagnosed by identification of *Mycobacterium tuberculosis* or NTM in blood, bone marrow or liver biopsy cultures.

For isolation of *Mycobacterium sp.*, a radiometric system (BACTEC 460 TB, Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, MD, USA) and two non-radiometric systems (BACTEC 9240, Becton Dickinson, and BacT/Alert 240, BioMérieux, Marcy-l'Etoile, France) were used. For species identification, the *p*-nitro- α -acetylaminob- β -hydroxypropionophenone (NAP) test was used.^{3,4} In cases where the NAP test could not be performed, species identification was performed by visualisation of the aspect of the colony, and presence or absence of cord formation.⁵

Laboratory analyses included complete blood count, blood electrolytes, aminotransferase, bilirubins, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase (LDH), creatinine, albumin and serology for hepatitis C and B. The data were collected within 7 days of the hospitalisation of the patient. The CD4 lymphocyte count and HIV viral loads were collected within a 6-month period before hospitalisation.

A descriptive analysis for the variables was performed. The χ^2 test or Fisher's exact test was used for univariate analysis. Associations were considered statistically significant when $P < 0.05$. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated.

Correspondence to: Rodrigo Pires dos Santos, Infectious Disease Unit/Infection Control Department, Hospital das Clínicas de Porto Alegre, Room 2225, Ramiro Barcelos 2350, 90035-003 Porto Alegre, Brazil. Tel: (+55) 51 2101 8643. Fax: (+55) 51 2101 8000. e-mail: rpsrodrigo@gmail.com

Article submitted 5 February 2008. Final version accepted 17 June 2008.

Table 1 Demographic characteristics of HIV-infected patients with disseminated mycobacterial disease

	All patients* (N = 96) n (%)	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (n = 65) n (%)	Non-tuberculous mycobacteria (n = 31) n (%)	P value
Median age, years	32.0	32.0	34.0	0.43
Men	71 (74.0)	49 (75.4)	22 (71.0)	0.83
Race†				0.05
White	63 (66.3)	39 (60.9)	24 (77.4)	
Black	23 (24.2)	20 (31.3)	3 (9.7)	
Other	9 (9.5)	5 (7.8)	4 (12.9)	
HIV exposure				0.34
Sexual	46 (57.5)	28 (52.8)	18 (56.7)	
Intravenous drug use	34 (42.5)	25 (47.2)	9 (33.3)	
Hepatitis C serology	26 (35.6)	18 (37.5)	8 (32.0)	0.83
Hepatitis B serology	6 (8.8)	4 (8.5)	2 (9.5)	0.74

*Patients diagnosed with TB and non-tuberculous mycobacterial infection.

†P value related to a comparison of Black and White race groups.

HIV = human immunodeficiency virus.

RESULTS

One hundred and seven HIV-infected patients with disseminated mycobacterial disease were identified from 1996 to 2006. Eleven patients were excluded from the comparative analysis: six (5.6%) due to incomplete data registry, three (2.8%) because of simultaneous diagnosis of TB and NTM disease and two (1.9%) because speciation was not performed for technical reasons. Of the 96 remaining patients, 65 (67.7%) had disseminated TB and 31 (32.3%) had NTM disease.

The baseline characteristics of the patients are shown in Table 1.

There was no statistical significant difference when comparing the clinical presentations of HIV-infected patients with disseminated TB and those with NTM. The most common clinical manifestations were weight loss (92.7%), fever (89.6%), respiratory symptoms (75.0%) and gastrointestinal manifestations (68.8%).

Laboratory data of patients are shown in Table 2.

Patients with disseminated NTM disease were more immunosuppressed than those with TB (median CD4 lymphocyte count 13 vs. 42 cells/mm³, $P = 0.002$).

HIV-infected patients with disseminated TB had higher median levels of aspartate aminotransferase (AST) (69.0 vs. 45.0 U/l, $P = 0.02$) and LDH (725.0 vs. 569.0 U/l, $P = 0.03$), and lower median albumin levels (2.5 vs. 2.8 g/dl, $P = 0.05$).

If we consider a cut-off point of 45 international units (IUs)/l for AST, the sensitivity and specificity for the diagnosis of TB is respectively 77% and 48%. For LDH, a cut-off point of 850 IU/l resulted in a sensitivity of 35% and specificity of 84% in the diagnosis of TB. If these cut-off points are taken together (AST > 45 U/l and LDH > 850 U/l), the sensitivity for the diagnosis of TB is 59% and specificity 80%; the OR for TB diagnosis was 3.64 (95%CI 1.3–10.6, $P = 0.01$).

When we stratified the patients for the lowest CD4 lymphocyte count strata (CD4 ≤ 50 cells/mm³), higher

Table 2 Laboratory results of HIV-infected patients and disseminated mycobacterial infection

	All patients*		<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		Non-tuberculous mycobacteria		P value
	Median (range)	n	Median (range)	n	Median (range)	n	
Alkaline phosphatase, U/l	603.0 (75–8224)	89	579.5 (75–4991)	58	778.0 (189–8224)	29	0.24
ALT, U/l	38.0 (7–429)	91	41.0 (9–429)	60	34.0 (7–229)	29	0.37
LDH, U/l	608.0 (111–2329)	89	725.0 (172–2329)	57	569.0 (111–1537)	30	0.03
AST, U/l	64.0 (12–1575)	95	69.0 (12–1575)	62	45.0 (18–724)	31	0.02
Bilirubin, mg/dl	1.0 (0.3–8.1)	94	1.0 (0.3–8.1)	61	0.9 (0.3–5.8)	31	0.80
Haematocrit, %	26.0 (8–46)	98	26.0 (8–43)	65	25.0 (17–46)	31	0.88
Haemoglobin, g/dl	8.5 (4.6–14.8)	98	8.7 (4.6–13.4)	65	7.8 (5.3–14.8)	31	0.47
Leucocytes, cells/μl	4205.0 (250–16400)	98	4420.0 (490–12650)	65	3800.0 (250–16400)	31	0.14
Creatinine, mg/dl	0.8 (0.1–3.2)	96	0.8 (0.2–2.9)	64	0.7 (0.1–3.2)	30	0.42
Albumin, g/dl	2.6 (1.4–4.0)	81	2.50 (1.4–4.0)	53	2.80 (1.8–4.0)	26	0.05
Median CD4, cells/mm ³	28.0	53	42.0	34	13.0	19	0.002
Median viral load, log/ml	5.2	11	4.7	5	5.4	6	0.83

*Patients diagnosed with TB and non-tuberculous mycobacterial infection.

HIV = human immunodeficiency virus; ALT = alanine aminotransferase; LDH = lactate dehydrogenase; AST = aspartate aminotransferase.

AST and LDH serum levels were still observed more often in HIV-infected patients with disseminated TB than in patients with NTM disease. The median albumin levels were no longer statistically different.

DISCUSSION

Previous studies have investigated the use of laboratory parameters as a tool to differentiate TB from NTM infection in HIV patients. In the study by Hsieh et al., a prospective cohort of 37 patients with disseminated mycobacterial disease, elevated levels of serum alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase and leucopaenia favoured the diagnosis of *M. avium* complex (MAC).⁶ Rolla et al. reported that higher levels of LDH were associated with the diagnosis of disseminated MAC infection in their case-control study; however, this study did not compare disseminated MAC disease and TB.⁷

In our study, HIV-infected patients with disseminated TB infection had higher levels of AST and LDH compared with patients with disseminated NTM, with a specificity of 84% for LDH and sensitivity of 74% for AST levels. Higher levels of AST and LDH, which are present in many organs (lung, kidney, heart, pancreas, muscle), may be a consequence of widespread tissue involvement in patients with disseminated TB, in contrast to MAC, where bacteraemia diagnosis may precede tissue spread.⁸

Tissue necrosis is also a characteristic feature of TB granulomas and may explain the higher values of LDH in this disease. In one study, necrosis was observed in most tissue samples of patients with disseminated TB.⁹ The higher levels of LDH in TB disseminated disease may reflect the greater burden of the disease and granuloma formation, and a greater propensity of the liver, spleen and bone marrow to release the enzyme.¹⁰

Our results emphasise the importance of specific laboratory features such as AST and LDH levels as valuable tools to help differentiate TB and NTM disseminated infection in HIV-infected patients, considering the variable clinical presentation of both diseases.

Recognition of these features can lead to a tentative diagnosis so that appropriate treatment can be instituted before the results of mycobacterial culture become available.

Acknowledgement

The authors would like to thank the Fundo de Incentivo a Pesquisa (FIPE), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, for partial support of this study.

References

- 1 Armstrong W S, Katz J T, Kazanjian P H. Human immunodeficiency virus-associated fever of unknown origin: a study of 70 patients in the United States and review. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 341–345.
- 2 Lambertucci J R, Rayes A A, Nunes F, Landazuri-Palacios J E, Nobre V. Fever of undetermined origin in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Brazil: report on 55 cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1999; 41: 27–32.
- 3 Crump J A, Tanner D C, Mirrett S, McKnight M, Reller L B. Controlled comparison of BACTEC 13A, MYCO/F LYTIC, BacT/ALERT MB and ISOLATOR 10 systems for detection of mycobacteremia. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1987–1990.
- 4 Morgan M A, Doerr K A, Hempel H O, Goodman N L, Roberts G D. Evaluation of the *p*-nitro- α -acetylaminino- β -hydroxypropiophenone differential test for identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *J Clin Microbiol* 1985; 21: 634–635.
- 5 Koksalan O K, Aydin M D, Eraslan S, Bekiroglu N. Reliability of cord formation in BACTEC 12B/13A media for presumptive identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex in laboratories with a high prevalence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 314–317.
- 6 Hsieh S M, Hung C C, Chen M Y, Hsueh P R, Chang S C, Luh K T. Clinical features and outcome in disseminated mycobacterial diseases in AIDS patients in Taiwan. *AIDS* 1998; 12: 1301–1307.
- 7 Rolla V, Jacomet C, Salause B, et al. Clinical and laboratory findings of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection (DMAC) in a pair matched case-control study. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1999; 41: 273–277.
- 8 Torriani F J, McCutchan J A, Bozzette S A, Grafe F R, Havlir D V. Autopsy findings in AIDS patients with *Mycobacterium avium* complex bacteremia. *J Infect Dis* 1994; 170: 1601–1605.
- 9 Hill A R, Premkumar S, Brustein S, et al. Disseminated tuberculosis in the acquired immunodeficiency syndrome era. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1164–1170.
- 10 Kagawa F T, Kirsch C M, Yenokida G G, Levine M L. Serum lactate dehydrogenase activity in patients with AIDS and *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest* 1998; 94: 1031–1033.

RÉSUMÉ

Un diagnostic rapide est essentiel pour le traitement adéquat des mycobactérioses disséminées. Nous avons mené une étude rétrospective de cohorte pour identifier les caractéristiques cliniques et de laboratoire des mycobactérioses disséminées chez les patients séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) afin d'aider à la différenciation entre la tuberculose (TB) et la maladie due aux mycobactéries non tuberculeuses (NTM). On a revu tous les patients diagnostiqués entre 1996 et 2006.

On a diagnostiqué la TB chez 65 patients et une NTM chez 31 patients. Chez les patients TB, les niveaux médians d'aspartate aminotransférase (AST) et de déshydrogénase lactique (LDH) étaient plus élevés (respectivement 69,0 vs. 45,0 ; $P = 0,02$ et 725,0 vs. 569,0 ; $P = 0,03$). L'AST et la LDH pourraient constituer un outil valable pour aider à différencier une TB disséminée et une NTM chez les patients infectés par le VIH.

RESUMEN

En el tratamiento adecuado de la enfermedad micobacteriana diseminada es primordial el diagnóstico precoz. Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de cohortes con el fin de determinar las características clínicas y de laboratorio que diferencian la tuberculosis (TB) diseminada de la enfermedad por micobacterias atípicas (NTM), en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se estudiaron todos los pacientes con diagnóstico establecido de enfermedad micobacteriana dis-

eminada entre 1996 y 2006. Hubo 65 pacientes con diagnóstico de TB y 31 pacientes con enfermedad por NTM. Los pacientes con TB presentaron una concentración mediana más alta de aspartato-aminotransferasa (AST) (69,0 vs. 45,0 ; $P = 0,02$) y de lactato deshidrogenasa (LDH) (725,0 vs. 569,0 ; $P = 0,03$). La determinación de AST y de LDH podría constituir una herramienta valiosa en la diferenciación entre TB y enfermedad por NTM en pacientes infectados por el VIH.

10.3 Artigo 3 - In-hospital mortality of HIV-Infected patients with disseminated Mycobacterial disease in Brazil.

Rodrigo P dos Santos, Karin L Scheid, Luciano Z Goldani.

Formato para o International Journal of Tuberculosis and Lung Disease

Title page

**In-hospital mortality of HIV-Infected patients with disseminated
Mycobacterial disease in Brazil**

Running title: Disseminated mycobacteriosis mortality.

Keywords: Mortality, Mycobacteria, HIV, AIDS, Tuberculosis.

Text word count: 2142 words.

Address correspondence to:

Rodrigo Pires dos Santos, M.D

Comissão de Controle de Infecção

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos 2350, Porto Alegre, 90035-003 RS – Brazil

e-mail: rpsantos@hcpa.ufrgs.br

§Corresponding author

SUMMARY

Introduction. Disseminated mycobacterial disease is a cause of morbidity and mortality in patients with AIDS. Risk factors associated with death are not well established in patients with disseminated tuberculosis.

Materials and Methods. We conducted a retrospective cohort study to identify risk factors for in-hospital mortality in AIDS patients and disseminated mycobacterial disease. From 1996 to 2008 all patients with disseminated mycobacterial disease were included.

Results. In-hospital overall mortality was 37.4% for disseminated mycobacteriosis (N=44). Twenty-eight patients (35.0%) with tuberculosis (TB) died while 15 patients (42.9%) with non-tuberculous mycobacterial (NTM) disease died (P= 0.55). Factors associated with mortality on univariate analysis were: low hematocrit (P= 0.01), hemoglobin (P= 0.008), and albumin levels (P= 0.001), intensive care unit (ICU) stay (P< 0.001) and inadequate specific therapy (P< 0.001). On multivariate analysis factors associated with death in TB patients were: lower albumin levels (P= 0.01) and ICU stay (P= 0.04). For patients with NTM inadequate specific therapy was associated with in-hospital death (P= 0.03).

Conclusions. Disseminated TB was associated with a high in-hospital mortality rate irrespective of adequate therapy or a state-of-the-art diagnosis and care. Low albumin levels were associated with increased in-hospital mortality in patients with disseminated tuberculosis and HIV infection.

INTRODUCTION

Mycobacterial disease is a potentially fatal complication in HIV infected patients (1-3). The advent of highly active antiretroviral therapy (HAART) has changed the natural history of most opportunistic infections and reduced mortality rates (4).

The incidence of non-tuberculous mycobacteria (NTM) especially *Mycobacterium avium complex* (MAC) infections, has dramatically declined since 1995 because of HAART (5). For *Mycobacterial tuberculosis* (MTB) infections, this reduction was not so dramatic (6) but observational studies have demonstrated a protective effect of HAART in patients infected with MTB (7-8).

Several factors are associated with elevated risk of death in mycobacterial disease. For tuberculosis (TB), advanced age, drug resistance, delayed specific therapy, rifampicin use, inadequate therapy, and HIV infection, are associated with higher mortality rates (9-13). For disseminated MAC infections, those who had previous rifabutin prophylaxis, previous AIDS diagnosis, unstable HIV disease, higher level of bacteremia, higher levels of alkaline phosphatase, were not receiving antiretroviral therapy or antimycobacterial therapy, or pneumocystis prophylaxis, and longer time from onset of AIDS to diagnosis of disseminated MAC had reduced survival time (14, 15). However, risk factors for mortality in disseminated TB are poorly understood. The goal of our study was to determine predictors of in-hospital mortality in patients with AIDS and disseminated mycobacterial disease, especially for disseminated TB.

MATERIALS AND METHODS

We performed a retrospective cohort study at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a 735-bed accommodation tertiary-care hospital located in southern Brazil. From 1996 to 2008 all patients with the diagnosis of HIV infection and disseminated mycobacterial disease were included in the study. The study was approved by the ethic committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Disseminated disease was characterized when we had a positive identification of MTB or NTM in either one of the following cultures: blood, bone marrow, or liver biopsies.

For isolation of mycobacteria, a radiometric system (BACTEC 460 TB - Becton & Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, MD, USA), and non-radiometric systems (BACTEC 9240 - Becton & Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, MD, USA; and, BacT/Alert 240 - bioMérieux, Marcy-Etoile, France) were used. For identification of MTB or NTM, *NAP* (*p*-nitro-*alpha*-acetylaminobeta-hydroxypropionophenone) test was performed (16, 17). This test has specificity of 99% the identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex (18). In cases which *NAP* test could not be done, the identification of species were made by the visualization of the aspect of the colony – presence or absence of cord formation – due to the high sensitivity and specificity of this method (19, 20).

Demographic, laboratorial, treatment and survival information was collected by the review of patient's medical records. Laboratorial data was included if it was collected until the first seven days of hospitalization. CD4 cell count and viral loads were recorded if they had been determined 6 months before or during hospitalization. Antiretroviral therapy was considered the use of one or more drugs with activity against HIV. HAART use was considered the combination of three or more antiretroviral drugs for HIV therapy. Adequate antimycobacterial therapy was considered the use of a combination of at least two active drugs against NTM or three active drugs against TB, at any time during hospital stay.

A descriptive analysis of all the variables collected from each patient was performed. Categorical variables were reported as proportions and continuous variables are shown as median values and the dispersion measurement as range values. The chi-squared test or Fisher's exact test was used for univariate analysis of selected variables. Associations were considered statistically significant when P value was < 0.05. Multivariate hazard ratios (HR), along with 95% confidence intervals (CI) were calculated using the Cox proportional hazards regression model. We included to the final model the variables with P-value < 0.05 in univariate analysis. Survival analysis was

based on Kaplan-Meier method and comparisons of survival curves were made by the log-rank test. Data were analyzed in SPSS 14.0 version program.

RESULTS

One-hundred and twenty patients with disseminated mycobacterial disease were identified from 1996 to 2008. Two patients (1.6%) were excluded from the outcome analysis for lack of data. Eighty patients (67.8%) had the diagnosis of TB and 36 (30.5%) had NTM disease.

The characteristics of patients with TB and NTM are shown in Table 1. The median time of hospitalization was 31 days. Patients with NTM were more experienced with HAART, had a lower median CD4 counts, and greater median time from presentation to death or discharge. Patients with NTM disease were more prone to have not received adequate therapy or had a delayed institution of specific therapy compared to patients with TB.

Fifty-five (68.7%) patients with tuberculosis were tested for resistance to antituberculous drugs. One patient was resistant to rifampicin and pirazinamide, another patient was resistant to isoniazid and streptomycin, and 4 patients were resistant to streptomycin. None of the patients had multidrug resistant tuberculosis (resistance to isoniazid and rifampicin). Any drug resistance was not associated with increased patient mortality ($P= 0.67$).

In-hospital overall mortality was 37.4% ($N=43$). Twenty-eight patients (35.0%) with TB died while 15 patients (42.9%) with NTM disease died during hospitalization ($P= 0.55$). In one patient with NTM disease the definition of in-hospital death could not be done, because of transfer to day care center.

Table 2 shows the univariate analysis related to in-hospital death. Patients with lower levels of hematocrit ($P= 0.01$) and hemoglobin ($P= 0.008$), albumin ($P= 0.001$), and those who had been on intensive care unit (ICU) during hospitalization ($P< 0.001$) or who have not received adequate specific therapy for mycobacterium infection ($P< 0.001$) had significant higher rates of in-hospital death.

Considering only patients with the diagnosis of TB on univariate analysis, the median levels of albumin (2.2 vs 2.7 g/dl; $P< 0.001$), hematocrit (23.0 vs 27.0%; $P= 0.01$), hemoglobin (7.6 vs 8.9 g/dl; $P= 0.01$), and bilirubin levels (1.3

vs 0.7 mg/dl; P= 0.01), ICU stay (77.8 vs 22.2% of deaths; P< 0.001) were related to in-hospital death. Adequate specific therapy (31.5 vs 68.5% of deaths; P= 0.04) was a protector factor.

For the patients with NTM disease the variables associated to in-hospital death on univariate analysis included ICU stay (75.0 vs 25.0% of deaths; P= 0.05) and inadequate specific therapy for mycobacteriosis (80.0 vs 20.0% of deaths; P= 0.004). Albumin (2.8 vs 2.7 g/dl; P= 0.51), hematocrit (25.0 vs 25.5%; P= 0.61), haemoglobin (7.7 vs 8.4 g/dl; P= 0.45), and bilirubin levels (1.1 vs 0.6 mg/dl; P= 0.93) were not associated with in-hospital death for patients with NTM disease.

After adjustments, the variables associated with more risk of death are shown by the Cox regression analysis in Table 3. The variables included in the model were those with statistical significance on univariate analysis (ICU stay, hemoglobin level, bilirubin level, albumin level and specific therapy). Concomitant opportunistic diseases and HAART use during hospitalization were also included because their clinical relation to the outcome. Hematocrit level was excluded in the multivariate analysis because of collinearity with hemoglobin. The level of CD4 cells, although its probable clinical relevance to mortality, were not included because of a few number of patients with this measurement.

By Cox regression analysis, higher median albumin levels along with institution of specific anti-mycobacterial therapy were independent protective factors in relation to in-hospital death, while those patients with ICU stay during hospitalization had an independent increase risk of in-hospital mortality.

Multivariate analysis for patients with NTM, revealed that only the institution of proper therapy for mycobacteriosis was significant for predicting in-hospital death (HR 0.12, IC 0.02-0.77; P= 0.03). Multivariate analysis including only patients with TB, revealed that, higher albumin levels (HR 0.20, IC 0.06-0.69; P= 0.01) was protective factor for in-hospital death, and ICU stay (HR 2.65, IC 1.04-6.78; P= 0.04) were associated to in-hospital death.

Kaplan-Meier curve shown in figure 1 includes patients with TB and NTM disease and albumin levels of ≤ 2.7 g/dl and above this level. In TB group, patients with levels of albumin greater than 2.7 g/dl had significant better

survival rates (P= 0.01; log-rank test), but this level was not predictor of better survival in those with the diagnosis of NTM disease. (P= 0.64; log-rank test).

DISCUSSION

In our cohort the patients with TB and NTM had similar mortality rates. Predictors of in-hospital mortality were as follow: ICU stay, hemoglobin level, bilirubin level, albumin level and specific therapy on univariate analysis. For patients with TB, ICU stay and low levels of albumin were associated with higher mortality and for patients with NTM, only adequate specific therapy were associated with in-hospital death.

The prevalence of tuberculosis in Brazil, like other developing countries, exceeds that of MAC (21-25), because of that, sometimes the diagnosis of disseminated NTM disease might be neglected in our setting. For instance, our patients with NTM disease presented significant delays to start anti-MAC therapy (median of 16 days for initiation of therapy) or even did not received specific therapy (44.4% of patients did not received treatment for MAC). The low clinical suspicion of disseminated NTM infection along with difficulties in the diagnosis resulted in longer periods of hospital stays for these patients. Considering that the relative TB/NTM prevalence in our study was approximately 2:1 and the high NTM disease associated in-hospital mortality, we must consider this diagnosis in AIDS patients with fever of unknown origin, and we emphasize the need for MAC chemoprophylaxis in patients with CD4 counts less than 50 cels/mm³ (26), even in developing countries such as Brazil.

Mycobacterium avium-complex infection is an independent predictor for mortality in patients with AIDS, and antimicrobial therapy prolongs survival in patients with MAC (14, 27, 28). Moreover, predictors of survival are better known for patients with MAC. In the study by Singer et al, prior AIDS diagnosis, treatment with four versus three drugs, concomitant unstable HIV-related disease, no pneumocystis pneumonia (PCP) prophylaxis, karnofsky scale lower than 10 (an indicator of disease progression) were all related to death on multivariate analysis (15). In our study only adequate specific therapy, was a predictor of mortality in patients with MAC.

Similar to other industrialized countries, in Brazil we have experienced increases in survival rates of patients with AIDS since 1995 (29). Although in a country where general mortality of TB is 8.1 deaths/100,000 population/year, according to the World Health Organization (WHO) (30), our crude in-hospital mortality rate of disseminated tuberculosis in patients with AIDS was extremely high, and similar to MAC death rate. One-year mortality of AIDS patients with previous diagnosis of tuberculosis can vary from 19 to 42% (31). In the study by Hung et al (32), the total crude mortality was 36% (median observation duration of 761 days), but only 52% of 125 patients had the diagnosis of extra-pulmonary TB and there was no information about TB disseminated disease. The early mortality rate (death within 1 month of enrolment) was 4%. This might reflect the difference in patient population. Our study addressed only patients with disseminated TB, with a crude early mortality rate of 23.7% (data not shown). In the study by Whalen et al (33), patients with pulmonary and extra-pulmonary disease had the greatest mortality (HR 4.0) comparing to patients with pulmonary disease only. Of note in a recent study of mortality in patients with PCP (34), the one-month death rate was 13%, much lower than the mortality in our patients.

Disseminated TB is by itself a predictor of worst prognosis for patients with HIV infection (33). Independent predictors of TB mortality in our cohort of patients with disseminated TB disease were ICU stay, and lower albumin levels. Although the ICU stay might be interpreted as an index of severity, it offers no new information. Instead it emphasizes the importance of the lower albumin levels relation to mortality, irrespective of this index of severity. Specific TB therapy did not predict better survival. Considering that most (91.3%) patients were adequately treated following standard guidelines, with good compliance to anti-TB medication, along with the low level of resistance to first line tuberculostatic agents in our population (3.6%) and the short median time to initiate therapy after the diagnosis, we can state that our patients seemed to have an aggressive form of disease and were diagnosed in their late stage of disseminated tuberculosis.

Lower levels of albumin (≤ 2.7 mg/dl) during the first seven days in hospital, which reflects the previous nutritional status of the patient, were an independent predictor of in-hospital death in our patients with disseminated TB.

In the EuroSida risk score study, which evaluated a cohort of HIV-infected patients taking combination antiretroviral therapy, body mass index has been implicated with disease progression and death, (35). Matos et al (12) have found that serum albumin levels were associated with hospital death in patients with tuberculosis in a cohort of 373 patients. In this cohort, only 32 (9%) patients were co-infected with HIV and no patient had the diagnosis of disseminated disease.

CONCLUSIONS

In summary, to our knowledge this is the first study to address predictors of mortality in HIV-infected patients with disseminated tuberculosis. Disseminated TB was associated with a high in-hospital mortality rate, irrespective of adequate therapy or a state-of-the-art diagnosis and care. For this reason we emphasize the importance of antiretroviral access and the isoniazid preventive therapy associated with tuberculin skin testing in order to prevent the disease and consequent mortality in patients with AIDS, mainly in developing nations where TB is endemic. Basal albumin level was an independent predictor of in-hospital mortality in HIV-infected patients with disseminated TB.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank FIPE (Fundo de Incentivo à Pesquisa - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil) for partial support of this study.

REFERENCES

1. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE Jr. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324:1644-1650.
2. Chaisson RE, Moore RD, Richman DD, Keruly J, Creagh T. Incidence and natural history of *Mycobacterium avium*-complex in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:285-289.
3. Chaisson RE, Gallant JE, Keruly JC, Moore RD. Impact of opportunistic disease on survival in patients with HIV infection. *AIDS* 1998; 12:29-33.
4. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853-860.
5. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30:S5-14.
6. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997; 11:1731-1738.
7. Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999; 282:2220-2226.
8. Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. *AIDS* 2000; 14:1985-1991.
9. Marins JR, Jamal LF, Chen SY, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS* 2003; 17:1675-1682.
10. Santoro-Lopes G, de Pinho AM, Harrison LH, Schechter M. Reduced risk of tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infections treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 34:543-546.

11. Teale C, Goldman JM, Pearson SB. The association of age with the presentation and outcome of tuberculosis: a five-year survey. *Age Ageing* 1993; 22:289-293.
12. Matos ED, Moreira Lemos AC. Association between serum albumin levels and in-hospital deaths due to tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:1360-1366.
13. Park MM, Davis AL, Schluger NW, Cohen H, Rom WN. Outcome of MDR-TB patients 1983-1993. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:317-324.
14. Horsburgh CR Jr, Metchock B, Gordon SM, Havlik JA Jr, McGowan JE Jr, Thompson SE 3rd. Predictors of survival in patients with AIDS and disseminated *Mycobacterium avium* complex disease. *J Infect Dis* 1994; 170:573-577.
15. Singer J, Thorne A, Phillips P, et al. Predictors of survival and eradication of *Mycobacterium avium* complex bacteremia (MAC) in AIDS patients in the Canadian Randomized MAC Treatment Trial. *AIDS* 1999; 13:575-582.
16. Kiehn TE, Cammarata R. Laboratory diagnosis of mycobacterial infections in patients with acquired syndrome. *J Clin Microbiol* 1986; 24:708-711.
17. Crump JA, Tanner DC, Mirrett S, McKnight CM, Reller LB. Controlled comparison of BACTEC 13A, MYCO/F LYTIC, BacT/ALERT MB, and ISOLATOR 10 systems for detection of mycobacteremia. *J Clin Microbiol* 2003; 41:1987-1990.
18. Morgan MA, Doerr KA, Hempel HO, Goodman NL, Roberts GD. Evaluation of the p-Nitro- α -Acetylamnino- β -Hydroxypropiofenone differential test for identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *J Clin Microbiol* 1985; 21:634-635.
19. Köksalan OK, Aydin MD, Eraslan S, Bekiroglu N. Reliability of cord formation in BACTEC 12B/13A media for presumptive identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex in laboratories with a high prevalence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:314-317.
20. Badak FZ, Goksel S, Sertoz R, Guzelant A, Kizirgil A, Bilgic A. Cord formation in MB/BacT medium is a reliable criterion for presumptive

- identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex in laboratories with high prevalence of *M. tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 1999, 37:4189-4191.
21. Bacha HA, Cimerman S, de Souza SA, Hadad DJ, Mendes CM. Prevalence of mycobacteremia in patients with AIDS and persistent fever. *Braz J Infect Dis* 2004; 8:290-295.
 22. DeRiemer K, Soares EC, Dias SM, Cavalcante SC. HIV testing among tuberculosis patients in the era of antiretroviral therapy: a population-based study in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000; 4:519-527.
 23. Pasqualotto AC, Rosa DD, Fontoura Pereira Mdo C, Targa-Ferreira RL, Santos BR. Retrospective study of 668 cultures for mycobacteria in a reference hospital for AIDS in southern Brazil. *Braz J Infect Dis* 2003; 7:126-128.
 24. Ferreira RM, Saad MH, Silva MG, Fonseca Lde S. Non-tuberculous mycobacteria I: one year clinical isolates identification in Tertiary Hospital AIDS Reference Center, Rio de Janeiro, Brazil, in pre highly active antiretroviral therapy era. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97:725-729.
 25. Gadelha A, Accácio N, Grinzstejn B, et al. Low incidence of colonization and no cases of disseminated *Mycobacterium avium* Complex infection (DMAC) in Brazilian AIDS patients in the HAART era. *Braz J Infect Dis* 2002; 6:252-257.
 26. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK; USPHS; Infectious Disease Society of America. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons--2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51:1-52.
 27. Kerlikowske KM, Katz MH, Chan AK, Perez-Stable EJ. Antimycobacterial therapy for disseminated mycobacterium avium complex infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1992; 152:813-817.
 28. Horsburgh CR Jr, Havlik JA, Ellis DA, et al. Survival of patients with AIDS and disseminated *Mycobacterium avium* complex infection with and without antimycobacterial chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1991; 164:994-998.

29. Marins JR, Jamal LF, Chen SY, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS* 2003; 17:1675-1682.
30. WHO report 2007. Global tuberculosis control. www.who.int. Assessed in January/2008.
31. Del Amo J, Malin AS, Pozniak A, De Cock KM. Does tuberculosis accelerate the progression of HIV disease? Evidence from basic science and epidemiology. *AIDS* 1999; 13:1151-1158.
32. Hung CC, Chen MY, Hsiao CF, Hsieh SM, Sheng WH, Chang SC. Improved outcomes of HIV-1-infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 2615-2622.
33. Whalen C, Horsburgh CR Jr, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Site of disease and opportunistic infection predict survival in HIV-associated tuberculosis. *AIDS* 1997; 11:455-460.
34. Walzer PD, Evans HE, Copas AJ, Edwards SG, Grant AD, Miller RF. Early predictors of mortality from *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients: 1985–2006. *Clin Infect Dis* 2008; 46:634-636.
35. Mocroft A, Ledergerber B, Zilmer K, et al. Short-term clinical disease progression in HIV-1-positive patients taking combination antiretroviral therapy: the EuroSIDA risk-score. *AIDS* 2007; 21:1867-1875.

TABLES

Table 1 - Characteristics of the HIV-infected patients with disseminated Mycobacterial disease.

	All Patients ¹ (n=118)	MTB (n=80)	NTM (n=36)	P
Age	33.0	33.0	33.0	0.94
Men	80 (69.0)	59 (69.4)	21 (67.7)	0.95
Race ²				0.09
White	80 (69.6)	52 (65.8)	28 (77.8)	
Black	26 (22.6)	22 (27.8)	4 (11.1)	
Other	9 (7.8)	5 (6.3)	4 (11.1)	
HIV exposure				0.35
Sexual	50 (56.8)	31 (52.5)	19 (65.5)	
IV drug use	38 (43.7)	28 (48.3)	10 (34.5)	
Previous ART ³	40 (34.5)	20 (25.0)	20 (55.6)	0.001
Concomitant opportunistic infection ⁴	26 (22.4)	12 (15.0)	14 (38.9)	0.007
Median hospitalization time (days)	31	25	36	0.001
(range)	(4-367)	(4-367)	(9-136)	
Median CD4 (cels/mm ³)	27.0	39.5	13.5	<0.001
(No. of patients)	(67)	(44)	(22)	
Median viral load (log/mL)	5.2	4.7	5.4	0.83
(No. of patients)	(11)	(5)	(6)	
Anti-HCV positive	34 (37.4)	24 (39.3)	10 (33.3)	0.74
HBsAg positive	8 (9.5)	6 (10.2)	2 (8.0)	0.92
Adequate specific therapy	93 (80.2)	73 (91.3)	20 (55.6)	<0.001
Median time to therapy (days)	9	7	16	<0.001
(range)	(0-145)	(0-53)	(3-145)	

Note. Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated. MTB, *Mycobacterium tuberculosis*; NTM, *non-tuberculous mycobacteria*; IV, intravenous; ART, antiretroviral therapy.

¹ In two patients the definition between TB or NTM disease could not be done.

² P value related to black and white race groups comparison.

³ Previous use of ART means previous history of ART use.

⁴Opportunistic diseases were as follows: cytomegalovirus infection (N=12), Cryptococcus infection (N=10), esophageal candidiasis (N=8), toxoplasmosis (N=5), pneumocystis pneumonia (N=4), histoplasmosis (N=1).

Table 2 – In-hospital mortality among HIV-infected patients with disseminated mycobacterial disease.

	In-hospital death		Total	P
	Yes	No		
Male	34 (40.0)	51 (60.0)	85 (72.6)	0.51
Median Age (years)	33	33	33	0.80
(range)	(7-73)	(7-70)	(N=115)	
Concomitant opportunistic infection	12 (33.3)	24 (66.7)	36 (30.8)	0.66
ICU stay	20 (76.9)	6 (23.1)	26 (22.2)	<0.001
AFB positivity	6 (20.0)	24 (80.0)	30 (33.7)	0.11
Median alkaline phosphatase (U/L) (range)	616.0 (62.0-2539.0)	419.0 (50.0-8224.0)	499.0 (N=107)	0.59
Median ALT (U/L) (range)	38.0 (7.0-389.0)	41.0 (9.0-429.0)	38.5 (N=110)	0.87
Median AST (U/L) (range)	72.0 (18.0-544.0)	56.5 (12.0-1575.0)	61.5 (N=114)	0.39
Median LDH (U/L) (range)	600.5 (111.0-1627.0)	633.0 (172.0-2329.0)	615.5 (N=108)	0.65
Median Bilirubin (mg/dl) (range)	1.1 (0.3-8.1)	0.7 (0.3-5.8)	0.8 (N=110)	0.06
Median Hematocrit (%) (range)	23.0 (13.0-46.0)	27.0 (8.0-43.0)	26.0 (N=118)	0.01
Median Hemoglobin (g/dl) (range)	7.7 (5.3-14.8)	9.0 (4.6-13.4)	8.7 (N=118)	0.008
Median Leukocytes (cells/ μ L) (range)	4,275.0 (470.0-13,000.0)	4,900.0 (250.0-31,640.0)	4,525.0 (N=118)	0.16
Median Albumin (g/dl) (range)	2.2 (1.4-3.5)	2.7 (1.7-4.0)	2.6 (N=100)	0.001
Median Creatinine (mg/dl) (range)	0.9 (0.2-3.2)	0.8 (0.4-1.7)	0.8 (N=115)	0.24
Median CD4 (cels/ mm^3)	22	31	27 (N=67)	0.41

(range)	(1-327)	(2-469)		
In-hospital HAART ¹	12 (42.9)	16 (57.1)	28 (25.2)	0.76
Adequate therapy	27 (29.0)	66 (71.0)	93 (80.9)	<0.001
Median time to therapy (days)	8.0	9.0	9.0 (N=99)	0.46
(range)	(0.0-50.0)	(0.0-145.0)		
Diagnosis				
TB	28 (35.0)	52 (65.0)	80 (69.6%)	0.55
NTM	15 (42.9)	20 (57.1)	35 (30.4%)	

Note. Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated. ICU, Intensive care unit; AFB, acid fast bacilli; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; HAART, highly active antiretroviral therapy; TB, tuberculosis; NTM, non-tuberculous mycobacteria.

¹ In-hospital HAART means the prescription of HAART during hospital stay, independent of previous ART use.

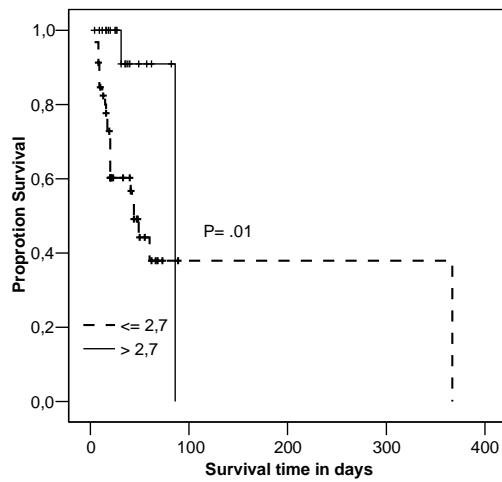
Table 3 – Cox regression analysis. Predictors of in-hospital mortality in HIV-infected patients with disseminated mycobacterial disease.

	HR	95.0% CI for HR	P
All Patients (N=88)			
Concomitant opportunistic infection	0.65	0.23-1.87	0.43
Hemoglobin levels	1.03	0.86-1.24	0.70
Bilirubin levels	0.96	0.77-1.22	0.74
Albumin levels	0.46	0.22-0.98	0.04
Adequate specific therapy	0.35	0.17-0.75	0.007
ICU stay	2.28	1.13-4.59	0.02
In-hospital HAART	0.61	0.24-1.55	0.30
Patients with TB (N=59)			
Concomitant opportunistic infection	1.13	0.24-5.21	0.87
Hemoglobin levels	1.19	0.93-1.53	0.17
Bilirubin levels	1.01	0.79-1.28	0.94
Albumin levels	0.20	0.06-0.69	0.01
Adequate specific therapy	0.29	0.07-1.09	0.07
ICU stay	2.65	1.04-6.78	0.04
In-hospital HAART	0.63	0.17-2.26	0.48
Patients with NTM (N=29)			
Concomitant opportunistic infection	0.22	0.02-1.96	0.18
Hemoglobin levels	0.93	0.67-1.29	0.66
Bilirubin levels	0.62	0.26-1.47	0.28
Albumin levels	0.67	0.20-2.27	0.52
Adequate specific therapy	0.12	0.02-0.77	0.03
ICU stay	1.29	0.29-5.62	0.74
In-hospital HAART	0.83	0.11-6.5	0.86

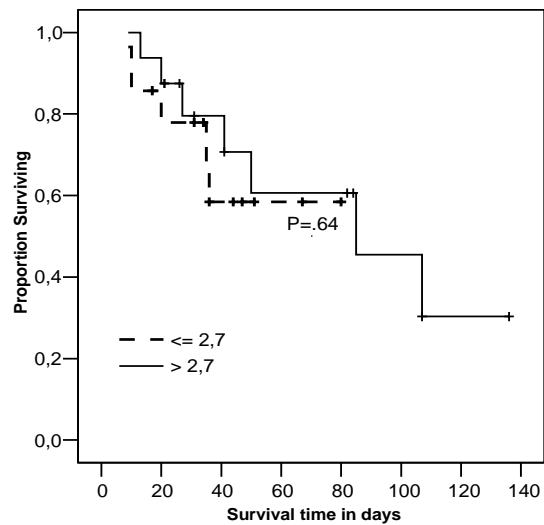
Note. HR, hazard ratio for hospital death CI, confidential interval; ICU, intensive care unit; TB, tuberculosis; NTM, non-tuberculous mycobacteria.

Figure 1. The Kaplan-Meier survival estimates of HIV-infected patients with disseminated TB (a) and non-tuberculous mycobacteria disease (b) in relation to albumin levels.

(a)



(b)



11 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Este estudo forneceu dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e radiológicos em uma coorte retrospectiva de 11,5 anos de observação (1996-2008). Foram descritos dados sobre a freqüência de infecção por TB e MOTT em pacientes com SIDA; as características clínicas, laboratoriais e radiológicas de acometimento foram comparadas entre as infecções por TB e MOTT; e foi determinada a mortalidade relacionada às duas infecções e fatores de risco preditores de morte no hospital.

Principalmente devido ao desenho retrospectivo desta coorte, nosso estudo traz as limitações inerentes a esse delineamento. A ausência de alguns registros nos prontuários e dados referentes a alguns exames laboratoriais não coletados sistematicamente na rotina, como por exemplo, o nível de CD4 e carga viral, índices de gravidade como APACHE, resultou em um pequeno número de pacientes em que estes resultados estavam disponíveis, impossibilitando algumas análises no estudo, como a inclusão destas variáveis na análise multivariada. Dentre outras limitações, citamos nosso critério estrito de inclusão de pacientes com cultura positiva para micobactérias em sangue medula óssea ou biópsia hepática, o que poderia ter ocasionado um viés de seleção. Além disso, o fato de que todos os pacientes foram provenientes de um único centro poderia ter levado a um viés de amostragem em nosso estudo.

Não houve diferença na apresentação clínica entre os dois grupos. Por outro lado, os pacientes com tuberculose apresentaram níveis de LDH e AST mais elevados que os pacientes com MOTT nos primeiros sete dias de internação. Além disso, o grupo de pacientes com TB apresentava mais freqüentemente derrame pleural e infiltrado miliar ao Raio-X de tórax. Ao exame de imagem do abdome os pacientes com TB também apresentaram mais adenomegalias abdominais e abscessos esplênicos. A mortalidade hospitalar nesta coorte foi elevada (37,4%), sendo que os fatores de risco independentes para mortalidade foram: ausência de terapia específica para os pacientes com MOTT, bem como internação em Unidade de Terapia Intensiva e baixos níveis de albumina para os pacientes com TB. Não houve diferença de mortalidade quando comparados os pacientes com infecção por MOTT e TB.

Esses achados trazem um melhor entendimento desta doença em pacientes infectados pelo HIV, permitindo a realização de um diagnóstico mais precoce, mesmo que provável, a fim de que a terapia adequada seja iniciada mais rapidamente. Além disso, abre-se a possibilidade de intervenção em fatores de risco específicos relacionados à mortalidade, como a desnutrição. Estudos envolvendo uma abordagem multidisciplinar de atendimento, incluindo equipe médica, de enfermagem, nutrição, por exemplo, poderiam ser uma linha de novas pesquisas a serem exploradas futuramente. Em pacientes com tuberculose disseminada, uma intervenção nutricional somada à terapia anti-tuberculose traria benefício em termos do desfecho desta infecção? O uso de terapia específica anti-tuberculose com mais drogas como na recomendação internacional ou drogas endovenosas para os pacientes com sepse tuberculosa, conseguiria reduzir essa mortalidade tão elevada?

Como foi visto nos pacientes com tuberculose, a terapêutica, mesmo quando adequada, apresentou mortalidade extremamente elevada, comparada àquela dos pacientes com MOTT, em que uma grande parcela não recebeu terapia. Dessa forma, reforçamos a necessidade de identificação dos sintomas mais precocemente, em nível ambulatorial, para que o paciente não chegue ao hospital em estágios finais de doença. Este estudo contribuiu para identificar características clínicas para o diagnóstico precoce, e, portanto abre a possibilidade de intervenção terapêutica mais cedo nesses pacientes. Apesar de não ter sido alvo do estudo, ressaltamos a necessidade de prevenção da tuberculose, identificando os pacientes com infecção latente em nível ambulatorial e instituindo quimioprofilaxia adequada. Para os pacientes com MAC reforçamos a necessidade de uso de quimioprofilaxia em pacientes com indicação para tal, conforme recomendação internacional. Nenhum dos pacientes estudados havia recebido quimioprofilaxia previamente, o que poderia ter prevenido esta infecção letal.

Ainda, como perspectiva futura, pretende-se criar um escore clínico de predição de diagnóstico de infecção disseminada por TB e MOTT. Além disso, acrescentar a esse escore, critérios clínicos de infecção disseminada por histoplasmose (dados já coletados) e infecção por *Pneumocystis jiroveci* (dados em processo de coleta), duas das principais infecções oportunistas em pacientes com HIV, para que se tenham resultados quantitativos e

comparativos, para o diagnóstico clínico precoce destas quatro infecções prevalentes em nosso meio.

12 ANEXOS

12.1 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

MICOBACTERIOSE DISSEMINADA EM PACIENTES INFECTADOS PELO HIV

NOME – _____
PRONTUARIO – _____
IDADE – _____ SEXO: Masculino Feminino
COR - _____
DATA DA INTERNAÇÃO - ____/____/____
FATOR DE RISCO PARA O HIV: Homossexual Heterossexual
 UDI Transmissão Vertical
USO PRÉVIO DE ARVs: sim não
CONSULTAS PRÉVIAS PARA O HIV: sim não

INFECÇÃO OPORTUNISTA PRÉVIA: sim não

<input type="checkbox"/> CMV	<input type="checkbox"/> Colecistite acalculosa	<input type="checkbox"/> Toxoplasmose
<input type="checkbox"/> Herpes simples	<input type="checkbox"/> SK	<input type="checkbox"/> Mycosporidiose
<input type="checkbox"/> Varicela Zoster	<input type="checkbox"/> Linfoma	<input type="checkbox"/> Cryptosporidiose
<input type="checkbox"/> EBV	<input type="checkbox"/> Peliose Hepática	<input type="checkbox"/> Candidíase oral
<input type="checkbox"/> Candida	<input type="checkbox"/> Criptococcus	
<input type="checkbox"/> MAC	<input type="checkbox"/> Histoplasma	
<input type="checkbox"/> Colangiopatia HIV	<input type="checkbox"/> Pneumocystis	

INFECÇÃO OPORTUNISTA CONCOMITANTE: sim não

<input type="checkbox"/> CMV	<input type="checkbox"/> Colecistite acalculos	<input type="checkbox"/> Pneumocystis
<input type="checkbox"/> Herpes simples	<input type="checkbox"/> SK	<input type="checkbox"/> Toxoplasmose
<input type="checkbox"/> Varicela Zoster	<input type="checkbox"/> Linfoma	<input type="checkbox"/> Mycosporidiose
<input type="checkbox"/> EBV	<input type="checkbox"/> Peliose Hepática	<input type="checkbox"/> Cryptosporidiose
<input type="checkbox"/> Candida	<input type="checkbox"/> Criptococcus	
<input type="checkbox"/> MAC	<input type="checkbox"/> Histoplasma	
<input type="checkbox"/> Colangiopatia HIV	<input type="checkbox"/> Candidíase oral	

APRESENTAÇÃO CLÍNICA:

<input type="checkbox"/> Febre	<input type="checkbox"/> Diarréia	<input type="checkbox"/> Adenopatias
<input type="checkbox"/> Sintomas constituc	<input type="checkbox"/> Sudorese	<input type="checkbox"/> lesões cutâneas
<input type="checkbox"/> Dispneia	<input type="checkbox"/> Tosse (seca/prod)	<input type="checkbox"/> Candidíase oral
<input type="checkbox"/> Dor ventril dependen	<input type="checkbox"/> Cefaléia	<input type="checkbox"/> Sinal de lado
<input type="checkbox"/> Disfagia/odinofagia	<input type="checkbox"/> Tonturas	<input type="checkbox"/> Hematúria
<input type="checkbox"/> Náuseas ou vômitos	<input type="checkbox"/> Inapetência	<input type="checkbox"/> Outra
<input type="checkbox"/> Dor abdominal	<input type="checkbox"/> Sintomas Urinários	

SOROLOGIAS

Anti-HCV HBsAg HBeAg Anti-HBcAg Anti-HBs
 Anti-HVA IgG Anti-HVA IgM

ESPÉCIE DA MICOBACTÉRIA: _____

DATA: ____/____/____

MATERIAL - _____

CORDÕES: sim não

EXAMES LABORATORIAIS (primeiro exame da semana 1):

Exame **Sem 1**

Ht

Hb

Leuc

Neutr (valor absoluto)

Linf (valor absoluto)

Plaquetas

AST

ALT

FA

LDH

Albumina

Uréia

Creatinina

CD4 (6m)

Carga Viral (6m)

EXAMES DE IMAGEM:

Rx de tórax (data: ____/____/____): _____

Ecografia abdome (data: ____/____/____): _____

TC abdome (data: ____/____/____): _____

EXAME DE ESCARRO:

Gram: _____ Bacteriológico: _____

Baar: positivo negativo Data: ____/____/____

Pesquisa de fungos: positivo negativo

Cultura: _____

HEMOCULTURAS: positivo negativo

QUAL/DATA: _____

REAÇÃO DE MANTOUX/Data: _____ Não Medido

PESQUISA DE BAAR EM OUTROS SÍTIOS: Positivo Negativo
QUAL: _____

PESQUISA DE FUNGOS EM OUTROS SÍTIOS: Positivo Negativo
QUAL: _____

SOROLOGIAS/Data:

Cripto: _____

Histo: _____

Toxo: _____

Sífilis: _____

TRATAMENTO UTILIZADO: _____

INICIO DO TRATAMENTO: ____/____/____

FIM DO TRATAMENTO: ____/____/____

TEMPO TOTAL DO TRATAMENTO (DIAS): _____ dias

USO CONCOMITANTE DE ARVS NA INTERNAÇÃO: sim não

QUAIS: _____

TEMPO DE USO: _____

INTERNAÇÃO NA CTI:

Sim Não

Data: ____/____/____

DESFECHO (na internação):

alta óbito

Data: ____/____/____

