

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PNEUMOLOGIA
MESTRADO E DOUTORADO

APRESENTAÇÃO RADIOLÓGICA DA TUBERCULOSE
EM PACIENTES HIV+ E HIV-

Pedro Dornelles Picon

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Corrêa da Silva

Co-orientadores: Profa. Dra. Maria Luiza Avancini Caramori

Prof. Dr. Sérgio Luiz Bassanesi

Porto Alegre, julho de 2004

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

P598 Picon, Pedro Dornelles
Apresentação radiológica da tuberculose em paciente HIV+ e
HIV- / Pedro Dornelles Picon. — Porto Alegre, 2004.
156 f.

Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina. Curso de Pós-
Graduação em Ciências Médicas: Pneumologia. UFRGS, 2004

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Corrêa da Silva

1. Tuberculose Pulmonar. 2. HIV – Vírus. 3. AIDS. 4.
Pulmões – Radiografia. I. Título.

CDD 616.246

Bibliotecário Responsável

Ginamara Lima Jacques Pinto
CRB 10/1204

Aos meus familiares,

por todo amor, carinho e compreensão.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, colega de turma e amigo, grande batalhador pelo desenvolvimento da pneumologia no Rio Grande do Sul, Prof. Dr. Luiz Carlos Corrêa da Silva, pelo apoio, orientação e estímulo para a realização deste trabalho.

À minha co-orientadora e amiga, eminente pesquisadora, profissional da mais elevada competência, Profa. Dra. Maria Luiza Avancini Caramori, pela sua dedicação na elaboração e revisão dos textos, tabelas, gráficos e figuras, sem a participação da qual, não tenho dúvida, este trabalho teria menos qualidade.

Ao meu co-orientador, eminente epidemiologista, Prof. Dr. Sérgio Luiz Bassanesi, pelo estímulo, revisão dos textos e orientação continuada e, principalmente, por ter aprimorado o meu “olhar epidemiológico”.

Aos colegas radiologistas do Hospital Sanatório Partenon, Dr. Marcelo Folgieri e Dra. Sandra Jungblut, pela dedicação e espírito científico na revisão das radiografias.

Ao ilustre mestre, Prof. Dr. Nelson da Silva Porto, pela palavra final nas dúvidas radiológicas. Sua valiosa experiência contribuiu muito para a execução e aperfeiçoamento deste trabalho.

Ao colega Dr. Roberto Luiz Targa Ferreira, profissional sempre disponível para as mais duras tarefas, pela dedicação e competência com que auxiliou na revisão dos prontuários, na revisão da literatura e na busca de referências bibliográficas.

À colega Dra. Tânia Marisa de Freitas, pela dedicação e competência com que mantém o registro cuidadoso das informações obtidas durante o atendimento dos pacientes internados no Hospital Sanatório Partenon.

Aos colegas, médicos assistentes do Hospital Sanatório, pela dedicação ao atendimento dos pacientes e registro preciso das informações no prontuário.

Aos colegas do Serviço de Arquivo Médico e Estatística do Hospital Sanatório Partenon, pela presteza com que liberaram os prontuários para análise.

Aos acadêmicos de medicina Marcos Pretto Mosmann e Paula Xavier Picon, pelo auxílio na revisão da literatura e na busca de referências bibliográficas.

Aos colegas Dr. Cláudio Garcia Brunstein e Carlos Alberto Temes de Quadros, pelo auxílio no desenvolvimento deste trabalho.

Ao colega e amigo de muitos anos, Dr. Carlos Fernando Carvalho Rizzon, Diretor Médico do Hospital Sanatório Partenon, referência em pneumologia deste hospital, pela obstinação com que proporciona a manutenção da qualidade do atendimento aos pacientes.

Ao colega de turma Dr. Flávio José Kanter, Diretor de Ensino e Pesquisa do Hospital Sanatório Partenon, dedicado profissional médico, pelo apoio e estímulo para a finalização deste trabalho.

À colega Dra. Carla Adriane Jarczewski, pelo estímulo e participação ativa nas reuniões de avaliação das radiografias. Sua dedicação ao estudo e tratamento de pacientes com tuberculose engrandecem o Hospital Sanatório Partenon.

Aos demais colegas da Direção de Ensino e Pesquisa do Hospital Sanatório Partenon, em especial à Sra. Delci Fuzinato, que participou ativamente na revisão dos prontuários, pelo apoio durante a realização deste trabalho.

Aos Diretores do Hospital Sanatório Partenon, Dr. Paulo Dornelles Picon (26/04/2000 a 12/03/2003) e José Accioly Jobim Fossari (12/03/2003 até a presente data), por terem permitido e estimulado a execução deste trabalho.

Aos demais servidores do Hospital Sanatório Partenon, pelo trabalho dedicado no atendimento aos pacientes.

Aos pacientes que, ao internarem, foram fonte de informações registradas sob a forma de impressos e filmes, as quais, agora tabuladas, retornam à sociedade neste documento.

À minha família, em especial a minha esposa Maria Inês, pelo estímulo para que atingisse o fim desta tarefa e por todo o amor recebido.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	11
LISTA DE TABELAS	12
LISTA DE FIGURAS	14
SINOPSE	17
SUMMARY	22
INTRODUÇÃO	27
Apresentação da Tuberculose não Associada à AIDS	30
Apresentação da Tuberculose nos Tempos da AIDS	34
JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	42
OBJETIVOS	43
PACIENTES E MÉTODOS	45
Delineamento do Estudo	45
Pacientes	46
Métodos	46
Análise Estatística	49
Considerações Éticas	50
Limitações do Estudo	51

RESULTADOS	53
Descrição da Amostra	53
Características Clínicas e Laboratoriais dos Pacientes de acordo com o Resultado do Anti-HIV	54
Características Radiológicas dos Pacientes de acordo com o Resultado do Anti-HIV	54
Tipos de Tuberculose	54
Localização das Lesões na Tuberculose Pulmonar Clássica	55
Adenomegalias Hilares e/ou Mediastinais Associadas a Lesões Pulmonares	55
Cavidades nas Lesões Pulmonares	55
Derrame Pleural Associado a Lesões Pulmonares	55
Características Clínicas e Laboratoriais dos Pacientes HIV+ de acordo com a Presença de AIDS	56
Características Radiológicas dos Pacientes HIV+ de acordo com a Presença de AIDS	56
Tipos de Tuberculose	56
Localização das Lesões na Tuberculose Pulmonar Clássica	57
Adenomegalias Hilares e/ou Mediastinais Associadas a Lesões Pulmonares	57
Cavidades nas Lesões Pulmonares	57
Derrame Pleural Associado a Lesões Pulmonares	58

Características Clínicas e Laboratoriais dos Pacientes HIV+ sem AIDS e dos Pacientes HIV-	58
Características Radiológicas dos Pacientes HIV+ sem AIDS e dos Pacientes HIV-	58
Tipos de Tuberculose	58
Localização das Lesões na Tuberculose Pulmonar Clássica	59
Adenomegalias Hilares e/ou Mediastinais Associadas a Lesões Pulmonares	59
Cavidades nas Lesões Pulmonares	59
Derrame Pleural Associado a Lesões Pulmonares	59
Características Clínicas e Laboratoriais dos Pacientes HIV+ de acordo com os Valores de CD4	60
Características Radiológicas em Pacientes HIV+ de acordo com os Valores de CD4	60
Tipos de Tuberculose	60
Localização das Lesões na Tuberculose Pulmonar Clássica	61
Adenomegalias Hilares e/ou Mediastinais Associadas a Lesões Pulmonares	61
Cavidades nas Lesões Pulmonares	62
Derrame Pleural Associado a Lesões Pulmonares	62
Características Clínicas e Laboratoriais dos Pacientes de acordo com os Valores de Linfócitos	62

Características Radiológicas dos Pacientes de acordo com os Valores de Linfócitos	63
Tipos de Tuberculose	63
Localização das Lesões na Tuberculose Pulmonar Clássica	64
Adenomegalias Hilares e/ou Mediastinais Associadas a Lesões Pulmonares	64
Cavidades nas Lesões Pulmonares	64
Derrame Pleural Associado a Lesões Pulmonares	65
Características Clínicas e Laboratoriais de acordo com a Presença de Adenomegalias Hilares e/ou Mediastinais Associadas a Lesões Pulmonares	65
Características Clínicas, Laboratoriais e Radiológicas dos Pacientes com ou sem Doença Multifocal	66
RESUMO DOS RESULTADOS	69
DISCUSSÃO	71
Tipos de Tuberculose	72
Localização Atípica das Lesões Pulmonares	75
Adenomegalias Hilares e/ou Mediastinais	76
Cavidades nas Lesões Pulmonares	78
Derrame Pleural Associado a Lesões Pulmonares	80
Alterações na Radiografia de Tórax e Valores de CD4 nos Pacientes HIV+	80
Alterações na Radiografia de Tórax e Valores de Linfócitos Totais	84

Alterações na Radiografia de Tórax e Adenomegalias Superficiais	85
Alterações Clínico-Radiológicas entre Pacientes HIV+ sem AIDS e Pacientes HIV-	86
Formas de Tuberculose Definidoras de AIDS em Pacientes HIV+	87
CONCLUSÕES	89
RECOMENDAÇÕES	91
REFERÊNCIAS	93
TABELAS	116
FIGURAS	130
ANEXOS	
Anexo 1. Frequência de tuberculose miliar em adultos	153
Anexo 2. Frequência de adenomegalias intratorácicas em adultos com tuberculose pulmonar	154
Anexo 3. Frequência de cavidades nas lesões pulmonares em adultos com tuberculose	155
Anexo 4. Frequência de derrame pleural associado a lesões pulmonares em adultos com tuberculose	156

LISTA DE ABREVIATURAS

BCG	Bacilo de Calmette e Guérin
CD4	<i>Cluster of Differentiation 4</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
EUA	Estados Unidos da América
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HIV+	Indivíduo Infectado pelo Vírus da Imunodeficiência Humana
HIV-	Indivíduo não Infectado pelo Vírus da Imunodeficiência Humana
HSP	Hospital Sanatório Partenon
RS	Rio Grande do Sul
RX	Radiografia
SES	Secretaria Estadual da Saúde
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Tipos de tuberculose em pacientes com 15 ou mais anos de idade tratados em uma Unidade Ambulatorial de Porto Alegre (Unidade de Tisiologia) no período de 1986 a 1988.	116
Tabela 2.	Características clínicas e laboratoriais dos pacientes de acordo com o resultado do anti-HIV.	117
Tabela 3.	Características radiológicas dos pacientes de acordo com o resultado do anti-HIV.	118
Tabela 4.	Características clínicas e laboratoriais dos pacientes HIV+ de acordo com a presença ou não de AIDS.	119
Tabela 5.	Características radiológicas dos pacientes de acordo com a presença ou não de AIDS.	120
Tabela 6.	Características clínicas e laboratoriais dos pacientes HIV+ sem AIDS e dos pacientes HIV-.	121
Tabela 7.	Características radiológicas dos pacientes HIV+ sem AIDS e dos pacientes HIV-.	122
Tabela 8.	Características clínicas e laboratoriais dos pacientes HIV+ de acordo com os valores de CD4.	123

Tabela 9. Características radiológicas dos pacientes HIV+ de acordo com os valores de CD4.	124
Tabela 10. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes de acordo com os valores de linfócitos.	125
Tabela 11. Características radiológicas dos pacientes de acordo com os valores de linfócitos.	126
Tabela 12. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes de acordo com a presença de adenomegalias hilares e/ou mediastinais associadas a lesões pulmonares.	127
Tabela 13. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes de acordo com a presença ou não de doença multifocal.	128
Tabela 14. Características radiológicas dos pacientes de acordo com a presença ou não de doença multifocal.	129

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Incidência de todas as formas de tuberculose nos EUA (1953 a 1986) e no RS (1986 a 1992).	130
Figura 2.	RX de tórax de criança com tuberculose primária.	131
Figura 3.	RX de tórax de adulto com tuberculose pulmonar clássica. ...	132
Figura 4.	RX de tórax de adulto com tuberculose de gânglios linfáticos intratorácicos.	133
Figura 5.	RX de tórax de adulto com tuberculose pulmonar clássica, com focos acinares de disseminação para o lobo médio.	134
Figura 6.	RX de tórax de adulto mostrando consolidação no segmento anterior direito, escavada, e ausência de adenomegalias hilares e/ou mediastinais.	135
Figura 7.	RX de tórax de adulto com pneumonia tuberculosa, sem adenomegalias hilares e/ou mediastinais.	136
Figura 8.	RX de tórax de criança com pneumonia tuberculosa, com adenomegalias hilares.	137
Figura 9.	RX de tórax de adulto com tuberculose miliar.	138

Figura 10.	Cortes tomográficos de adulto mostrando tuberculoma no lobo superior esquerdo, sem adenomegalias hilares e/ou mediastinais associadas.	139
Figura 11.	RX de tórax de adulto mostrando adenomegalias no hilo esquerdo com infiltração peri-hilar (tuberculose tipo primária).	140
Figura 12.	RX de tórax de adulto mostrando focos de consolidação no lobo inferior esquerdo e adenomegalias paratraqueais à direita (tuberculose tipo primária).	141
Figura 12a.	RX de tórax do mesmo paciente da figura 12 mostrando evolução acelerada das lesões, com surgimento de consolidação pneumônica e infiltração pulmonar difusa.	141
Figura 13.	RX de tórax e corte tomográfico de adulto mostrando infiltrado justa-hilar e adenomegalias hilares à esquerda (tuberculose tipo primária).	142
Figura 14.	RX de tórax mostrando derrame pleural à direita.	143
Figura 15.	Tipos de tuberculose em 231 adultos com baciloscopia positiva no escarro.	144
Figura 16.	Tipos de tuberculose em adultos com baciloscopia positiva no escarro, de acordo com o resultado do anti-HIV.	145
Figura 17.	Tipos de tuberculose em pacientes com e sem AIDS.	146
Figura 18.	Tipos de tuberculose em pacientes HIV+ sem AIDS e pacientes HIV-.....	147

Figura 19.	Valores de CD4 (mediana) de acordo com os tipos de tuberculose em pacientes HIV+.	148
Figura 20.	Tipos de tuberculose em pacientes HIV+ com $CD4 \leq 200$ células/mm ³ e $CD4 > 200$ células/mm ³	149
Figura 21.	Correlação entre os valores de linfócitos totais e os valores de linfócitos CD4 nos pacientes HIV+.	150
Figura 22.	Tipos de tuberculose em pacientes com linfócitos ≤ 1500 células/mm ³ e linfócitos > 1500 células/mm ³	151
Figura 23.	Tipos de tuberculose em pacientes com e sem doença multifocal.	152

SINOPSE

Introdução

A AIDS trouxe mudanças na apresentação clínico-radiológica da tuberculose, com o surgimento de formas incomuns. Estas alterações vêm sendo discutidas na literatura internacional. Entretanto, o quadro clínico, radiológico e epidemiológico da apresentação pulmonar da tuberculose em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em nosso meio não foi ainda completamente descrito.

Pacientes e Métodos

Foram estudadas as radiografias de tórax e coletados dados de prontuário de 231 pacientes com $37,7 \pm 12,9$ anos de idade, com tuberculose pulmonar comprovada por baciloscopia do escarro e sem história de tratamento prévio, internados no Hospital Sanatório Partenon no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2001. Os pacientes foram divididos em grupos, de acordo com a presença ou não de infecção pelo HIV e de AIDS e de acordo com os valores de linfócitos (≤ 1500 ou > 1500 células/mm³) e de CD4 (≤ 200 ou > 200 células/mm³) no sangue periférico. Parâmetros clínicos e radiológicos foram comparados entre os grupos. Foram avaliados idade, sexo, cor da pele, estado geral, duração dos sintomas, alcoolismo, uso de drogas ilícitas, presença de diabetes melito, neoplasias ou adenomegalias superficiais e diagnóstico prévio ou atual de doenças oportu-

nísticas associadas ao HIV. Pacientes que apresentaram adenomegalias superficiais foram considerados como tendo doença multifocal. Pacientes infectados pelo HIV (HIV +) que apresentaram doenças oportunistas foram classificados como tendo o diagnóstico de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). As radiografias de tórax (póstero-ânterior e perfil) foram avaliadas para definir o tipo de tuberculose e a presença de adenomegalias intratorácicas associadas a lesões pulmonares, de cavidades e de derrame pleural. A tuberculose tipo primária, forma atípica em adultos, foi caracterizada pela presença de adenomegalias hilares e/ou mediastinais associadas a focos de consolidação peri-ganglionar ou no segmento anterior do lobo superior, segmento basal do lobo inferior, lobo médio ou língula.

Resultados

Os pacientes HIV+ eram mais jovens ($34,3 \pm 9,3$ vs. $41,1 \pm 15,0$ anos; $p < 0,0001$), utilizavam drogas ilícitas mais freqüentemente (61,3 vs. 12,5%; $p < 0,0001$), apresentavam maior freqüência de doença multifocal (23,9 vs. 2,5%; $p < 0,0001$) e contagem menor de linfócitos no sangue periférico (1590 ± 1077 vs. 2130 ± 974 células/mm³; $p = 0,0003$) do que os pacientes não infectados pelo HIV (HIV-). A freqüência dos tipos de tuberculose foi diferente entre os pacientes HIV+ e HIV- ($p < 0,001$), pela maior prevalência de tuberculose miliar, pneumonia tuberculosa e tuberculose tipo primária nos pacientes HIV+. A tuberculose tipo primária só ocorreu nos pacientes HIV+, sendo mais freqüente nos pacientes HIV+ com AIDS, nos pacientes com valores de linfócitos ≤ 1500 células/mm³ e naqueles com valores de CD4 ≤ 200 células/mm³. Os valores de CD4 foram mais

baixos nos pacientes com tuberculose tipo primária [31 (3 – 71) células/mm³] do que nos com outros tipos de tuberculose ($p < 0,01$), sem diferenças entre os demais tipos. Os pacientes HIV+ apresentaram menor frequência de lesões escavadas do que os pacientes HIV- (70,8 vs. 91,5%; $p < 0,0001$). A frequência de cavidades foi ainda menor nos pacientes HIV+ com AIDS e naqueles com $CD4 \leq 200$ células/mm³.

Adenomegalias intratorácicas associadas a lesões pulmonares foram observadas em 20,4% dos pacientes HIV+ e em 0,8% dos HIV- ($p < 0,0001$). Pacientes com adenomegalias intratorácicas apresentavam frequências maiores de doença multifocal (45,8 vs. 9,2%; $p < 0,0001$), contagens menores de linfócitos no sangue periférico (966 ± 480 vs. 1974 ± 1057 células/mm³; $p < 0,0001$) e de CD4 [47 (3 – 268) vs. 266 (7 – 1288); $p < 0,0001$], do que os pacientes com lesões pulmonares exclusivas. Na regressão logística múltipla, o HIV [RC = 11,5 (1,4 – 95,1); $p = 0,023$], a doença multifocal [RC = 6,2 (1,7 – 22,2); $p = 0,005$] e o tempo de sintomas [RC = 0,98 (0,96 – 0,99); $p = 0,025$] estavam independentemente relacionados à presença de adenomegalias intratorácicas associadas a lesões pulmonares.

Doença multifocal foi diagnosticada em 23,9% dos pacientes HIV+ e em 2,5% dos HIV- ($p < 0,0001$), sendo mais freqüente nos pacientes com AIDS do que nos HIV+ sem AIDS (34,2 vs. 0%; $p < 0,0001$). Pacientes com doença multifocal apresentavam contagens menores de linfócitos no sangue periférico (1244 ± 983 vs. 1966 ± 1038 células/mm³; $p = 0,001$) do que os pacientes sem doença multifocal. Setenta e quatro por cento dos pacientes com doença multifocal apresentava

contagem de linfócitos ≤ 1500 células/mm³. Na regressão logística múltipla, o HIV+ [RC = 10,4 (3,0 – 36,0); p<0,001] e a idade [RC = 0,94 (0,90 – 0,99); p=0,014] estavam independentemente associados à presença de doença multifocal.

Os pacientes HIV+ sem AIDS não diferiram dos pacientes HIV- quanto aos tipos de tuberculose, quanto as freqüências de doença multifocal (0,0 vs. 2,9%; p=1,000), adenomegalias intratorácicas associadas a lesões pulmonares (2,9% vs. 0,8%; p=0,398) e lesões escavadas (88,2 vs. 91,5%; p=0,517), bem como quanto aos valores de linfócitos (2360 \pm 1198 vs. 2130 \pm 974 células/mm³; p=0,283).

Conclusões

Os pacientes HIV+ desta série apresentavam freqüência maior de adenomegalias intratorácicas associadas a lesões pulmonares, com o surgimento de formas atípicas, principalmente nos pacientes com maior grau de imunossupressão. Apresentavam ainda maior prevalência de adenomegalias superficiais, compatíveis com disseminação extratorácica da tuberculose. Em adultos, a tuberculose se caracterizava por ser uma doença unifocal, geralmente comprometendo o pulmão e sem adenomegalias intratorácicas associadas. Somente ocorria envolvimento de mais do que um órgão nos casos de tuberculose miliar e de tuberculose de excreção, quando os bacilos se disseminavam por via canalicular. Na presente série, observou-se proporção significativa de pacientes HIV+ com adenomegalias superficiais, o que pode corresponder à tuberculose multifocal. A maior freqüência dessas alterações nos pacientes com AIDS, bem como a fre-

qüência aumentada de tuberculose miliar, corrobora com dados da literatura que demonstraram que as formas atípicas de tuberculose pulmonar e as formas graves são mais comuns em pacientes com imunossupressão avançada.

A similaridade na freqüência dos tipos de tuberculose entre os pacientes HIV+ sem AIDS e os pacientes HIV- sugere que, em locais de alta prevalência de tuberculose, adultos HIV+ com apresentação clínico-radiológica usual de tuberculose, na ausência de história prévia ou atual de outras infecções oportunistas, não devem ser classificados como tendo AIDS. Entretanto, é importante lembrar que com a introdução da *highly active antiretroviral therapy* (HAART), que reduziu a morbidade e a mortalidade causada pela AIDS, tem-se observado aumento nos valores de CD4 e diminuição na incidência de tuberculose em pacientes HIV+. Com isso, é possível que a tuberculose volte a se manifestar na sua forma clássica em pacientes com AIDS sob tratamento adequado.

Com base nos achados do presente estudo os autores recomendam que, havendo suspeita clínica de tuberculose, a investigação prossiga, mesmo que as lesões radiológicas não sejam típicas. Ainda sugerem que, em casos de tuberculose tipo primária ou de doença multifocal, o teste anti-HIV seja realizado e, se positivo, que os valores de CD4 e a presença de doenças oportunistas associadas sejam avaliados. Em locais onde a contagem de linfócitos CD4 não se encontra disponível, a contagem de linfócitos totais no sangue periférico deve ser realizada, uma vez que esta pode contribuir para o atendimento de pacientes com HIV e tuberculose.

SUMMARY

Introduction

The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) changed the presentation of pulmonary tuberculosis, with the development of unusual forms. These changes have been discussed in detail in the literature. However, the clinical, radiological and epidemiological spectrum of pulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus (HIV) in our community has not been fully described yet.

Patients and Methods

Chest X-rays and clinical charts of 231 patients 37.7 ± 12.9 years old, with pulmonary tuberculosis with positive acid-fast smears, with no previous treatment, admitted to the Hospital Sanatório Partenon from January 1997 to December 2001, were evaluated. Patients were grouped according to their HIV (positive or negative) and AIDS (present or absent) status, and also according to their total (≤ 1500 or > 1500 cells/mm³) and CD4 (≤ 200 or > 200 cells/mm³) lymphocyte counts. Clinical and radiological features were compared between groups. Age, sex, race, duration of symptoms, alcohol abuse, intravenous drug use, diabetes mellitus, cancer, superficial lymph nodes, and previous or current diagnosis of

AIDS related infections were recorded. Patients with superficial lymph nodes were considered as having tuberculosis in multiple sites (multifocal tuberculosis). HIV positive patients that had opportunistic infections other than tuberculosis were considered as having AIDS. Chest X-rays were evaluated for tuberculosis presentation forms, and the presence of enlarged intrathoracic lymph nodes, cavitation and pleural effusion. Primary tuberculosis, an atypical presentation in adults, was diagnosed by the presence of enlarged hilar and/or mediastinal lymph nodes associated with consolidative peri-ganglionic focus, or with consolidative focus in the anterior segment (superior lobe), in the basal segment (inferior lobe), in the middle lobe or in the lingula.

Results

HIV positive patients were younger (34.3 ± 9.3 vs. 41.1 ± 15.0 years; $p < 0.0001$), used intravenous drugs (61.3 vs. 12.5%; $p < 0.0001$) and had multifocal tuberculosis (23.9 vs. 2.5%; $p < 0.0001$) more often, and had lower lymphocyte counts (1590 ± 1077 vs. 2130 ± 974 cells/mm³; $p = 0.0003$) than HIV negative patients. The distribution of tuberculosis presentation forms was different between the groups ($p < 0.001$) due to the increased prevalence of miliary, pneumonia and primary-like tuberculosis in HIV positive as compared to HIV negative patients. Primary-like tuberculosis was only observed in HIV positive patients, particularly in those with AIDS and with lower lymphocyte (≤ 1500 cells/mm³) and CD4 (≤ 200 cells/mm³) counts. CD4 values were lower in patients with primary-like tuberculosis [$31 (3 - 71)$ cells/mm³] than in patients with other presentation forms ($p < 0.01$). HIV positive patients had a lower frequency of cavitation than HIV

negative patients (70.8 vs. 91.5%; $p < 0.0001$). The frequency of cavitation was even lower in patients with AIDS and in those with $CD4 \leq 200$ cells/mm³.

Enlarged intrathoracic lymph nodes associated with pulmonary lesions pulmonary was diagnosed in 20,4% of HIV positive and in 20,8% of HIV negative patients ($p < 0.0001$). Patients with enlarged intrathoracic lymph nodes had increased frequency of multifocal tuberculosis (45.8 vs. 9.2%; $p < 0.0001$), lower lymphocyte counts (966 ± 480 vs. 1974 ± 1057 cells/mm³; $p < 0.0001$), and lower CD4 values [47 (3 – 268) vs. [266 (7 – 1288)], than patients with pulmonary lesions only. In the multiple logistic regression analysis, HIV [RC = 11.5 (1.4 – 95.1); $p = 0.023$], multifocal tuberculosis [RC = 6.2 (1.7 – 22.2); $p = 0.005$], and duration of symptoms [RC = 0.98 (0.96 – 0.99); $p = 0.025$] were independently related to enlarged intrathoracic lymph nodes associated with pulmonary lesions.

Multifocal disease was diagnosed in 23.9% of HIV positive and in 2.5% of HIV negative patients ($p < 0.0001$), being more frequent in patients with AIDS than in HIV positive patients without AIDS (34,2 vs. 0%; $p < 0.0001$). Patients with multifocal tuberculosis had lower lymphocyte counts (1244 ± 983 vs. 1966 ± 1038 cells/mm³; $p = 0.001$) than patients without multifocal disease. Seventy-four percent of patients with multifocal disease had lymphocyte counts ≤ 1500 cells/mm³. In the multiple logistic regression analysis, HIV [RC = 10.4 (3.0 – 36.0); $p < 0.001$] and age [RC = 0.94 (0.90 – 0.99); $p = 0.014$] were independently associated with multifocal disease.

HIV positive patients without AIDS were similar to HIV negative concerning types of tuberculosis, frequencies of multifocal disease (0,0 vs. 2,9%; $p = 1,000$),

intrathoracic lymph nodes associated to pulmonary lesions (2,9% vs. 0,8%; $p=0,398$) and cavitory lesions (88,2 vs. 91,5%; $p=0,517$), as well as the lymphocytes counts (2360 ± 1198 vs. 2130 ± 974 cells/mm³; $p=0,283$).

Conclusions

The HIV positive patients from this study had higher frequency of enlarged intrathoracic lymph nodes associated with pulmonary lesions, with the development of atypical forms, mainly in the patients immunologically more depressed. These patients also had a higher prevalence of enlarged superficial lymph nodes, compatible with extrathoracic tuberculosis. In adults, tuberculosis was an unifocal disease, usually pulmonary, without enlarged intrathoracic lymph nodes. Multifocal tuberculosis was only seen in patients with miliar tuberculosis, or when mycobacterias from chronic cavities were spread to other organs by expectoration and swallowing. This work reported a high frequency of HIV positive patients with enlarged superficial lymph nodes, what could mean multifocal tuberculosis. The greatest frequency of such findings as well as the increased frequency of miliar tuberculosis in the AIDS group is in accordance to international bibliography that shows pulmonary tuberculosis atypical forms and threatening life forms of the disease is associated with advanced immunologically depressed patients.

The distribution of tuberculosis presentation forms was similar between HIV positive patients without AIDS and HIV negative patients. This suggests that in areas of high prevalence of tuberculosis, HIV positive adults with classical tuberculosis presentation, in the absence of previous or concomitant AIDS-

defining disease, should not be diagnosed as having AIDS. However, it is important to note that the adoption of highly active antiretroviral therapy (HAART) reduced AIDS related morbidity and mortality, leading to an increment in the CD4 values and reduction in the incidence of tuberculosis in HIV positive patients. Thus, it is possible that classical pulmonary tuberculosis will become more frequently observed in patients with AIDS under effective antiretroviral therapy.

Based on the findings of the present study, the authors recommend that when tuberculosis is suspected, patients should be fully evaluated, even when the radiologic finding is not typical. Also, all patients with primary-like or multifocal tuberculosis should have an anti-HIV test. If this test is positive, CD4 counts should be obtained and the patient should be screened for the presence of AIDS-defining diseases. When CD4 counts are not available, total lymphocyte counts seem to be an appropriate surrogate.

INTRODUÇÃO

Em 1993, a Organização Mundial da Saúde considerou a tuberculose como sendo uma emergência mundial, em virtude do seu ressurgimento em diversos países desenvolvidos e do aumento do número de casos nos países em desenvolvimento(1;2). Nos Estados Unidos da América (EUA) a tuberculose vinha em declínio desde o início do Programa de Notificação, em 1953. Entre os anos de 1981 e 1984, a redução média anual do número de casos notificados tinha sido de 6,7%, enquanto que em 1985 foi de apenas 2,4% e, a partir deste ano, até 1992, houve incremento de 20,1% no número de casos de tuberculose. Essa mudança na tendência foi secundária, principalmente, ao surgimento de casos de tuberculose em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV)(3-11). Na África, a tuberculose emergiu como a infecção oportunística mais comum nos pacientes infectados pelo HIV (HIV+), assumindo grande importância como problema de saúde pública(12-15). No Brasil foi observado um pequeno aumento na incidência de casos, passando de 52,2/100.000 habitantes em 1997 para 60,7/100.000 em 2000(16). É possível que este aumento não tenha sido maior por haver no país um Programa Nacional de Controle da Tuberculose

estruturado há muitas décadas, com normas bem definidas para prevenção, diagnóstico e tratamento da enfermidade. No Rio Grande do Sul (RS), o aumento na incidência de tuberculose foi observado a partir de 1993 (Figura 1). O recrudescimento da tuberculose em função da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é de particular importância, por ser a tuberculose contagiosa, facilmente tratável e potencialmente prevenível com quimioprofilaxia(17).

A tuberculose é hoje um dos maiores problemas de saúde enfrentado pelos países em desenvolvimento, sendo a principal causa de morte devida a um único agente infeccioso em todo o mundo. Cerca de um terço da população mundial está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* e, a cada ano, oito milhões de pessoas adoecem e dois milhões morrem em decorrência da doença(2;18). Em Porto Alegre, no ano de 2000, foram notificados 1.713 casos de tuberculose; destes, 1.379 eram residentes no município (101/100.000 habitantes). O teste anti-HIV foi realizado em 1.202 (70,2%) pacientes, com resultado conhecido em 1.171. A presença de co-infecção foi confirmada em 550 (47,0%) indivíduos(19). Por sua vez, a incidência de casos de AIDS em Porto Alegre, em 2001, foi de 116,7/100.000 habitantes(20).

O *Mycobacterium tuberculosis*, responsável pela tuberculose humana, é comumente transmitido de uma pessoa com tuberculose pulmonar bacilífera (pesquisa positiva de bacilo álcool-ácido resistente no exame direto do escarro) para outras pessoas através da tosse, espirro ou simplesmente ao falar alto, quando são eliminadas pequenas partículas contendo bacilos que podem alcançar os alvéolos de outros indivíduos quando inalados. No primeiro contato com o

novo hospedeiro, os bacilos alojados nos alvéolos pulmonares formam um pequeno foco pneumônico, o cancro de inoculação, de onde se propagam para os gânglios linfáticos hilares e mediastinais, gerando o foco ganglionar. O conjunto destes dois focos é chamado complexo primário tuberculoso. Ao ganharem a corrente sanguínea e linfática, os bacilos podem atingir qualquer órgão do corpo humano e originar novos focos nestes órgãos. Com o desenvolvimento da imunidade adquirida, os bacilos podem ser eliminados ou permanecer em estado de latência nos tecidos(21). Aproximadamente 5% das pessoas infectadas adoecem no período de um ano. Em outros 5%, o adoecimento é mais tardio, de modo que cerca de 10% das pessoas infectadas desenvolvem a doença em algum momento ao longo de sua vida(17;22-24). O adoecimento que ocorre nos doze primeiros meses após a primo-infecção caracteriza o que se convencionou chamar de tuberculose primária, quando as características clínico-radiológicas diferem daquelas vistas no adoecimento tardio.

A evolução tardia de focos, a partir de bacilos implantados durante a disseminação linfo-hemática da primo-infecção ou de outras disseminações posteriores, caracteriza a forma de tuberculose pós-primária de reativação endógena. Esta se verifica quando o equilíbrio entre os bacilos e a resistência do hospedeiro é rompido, na dependência do número de bacilos na lesão, da virulência destes e da hipersensibilidade e resistência do hospedeiro. A resistência do hospedeiro é um fator de proteção, produto das respostas celulares do sistema imunológico, mediadas primariamente por linfócitos T(1;17;25). Sendo assim, um ou mais focos podem ser reativados, levando à tuberculose pós-primária (de reativação en-

dógena) pulmonar ou extrapulmonar. Deve-se acrescentar que o pulmão pode adoecer, também, a partir de uma nova infecção, gerando a tuberculose pulmonar pós-primária de reinfecção exógena.

Diversas doenças ou condições associadas, que comprometem a imunidade celular, aumentam o risco de reativação de lesões quiescentes. Entre elas destacam-se a silicose, os linfomas, as leucemias e outros tumores, a insuficiência renal crônica, o diabetes melito, o uso de medicamentos imunossupressores, a desnutrição, o etilismo crônico, a idade avançada e a infecção pelo HIV(1). Destes, a infecção pelo HIV é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da tuberculose, pois a intensa e contínua replicação viral determina uma progressiva destruição dos linfócitos T-CD4+ que, associada a outras alterações do sistema imunológico, leva à imunodeficiência do paciente co-infectado(25;26). Nestas circunstâncias, ocorre multiplicação e disseminação dos bacilos, até então controlados pela imunidade celular(27;28), e aumenta o risco de nova infecção seguida de doença progressiva(29), resultando numa chance de adoecer de tuberculose de 8 a 10% ao ano(30). Um estudo conduzido no Haiti observou que o risco de indivíduos HIV+, entre 20 e 39 anos de idade, desenvolver tuberculose pulmonar bacilífera foi 15,7 vezes maior do que o de indivíduos não infectados pelo HIV (HIV-)(31). De forma similar, em Kinshasa, no Zaire, mulheres HIV+ apresentaram risco 26 vezes maior de desenvolver tuberculose após 32 meses de seguimento do que mulheres HIV-(32).

Apresentação da Tuberculose não Associada à AIDS

Nos locais com alta prevalência de tuberculose, a primo-infecção tuberculosa e, conseqüentemente, a tuberculose primária, usualmente ocorre na infância, acometendo crianças não vacinadas com o bacilo de Calmette e Guérin (BCG), geralmente contatos de pacientes pulmonares bacilíferos. Em locais de baixa prevalência, a primo-infecção tardia pode determinar casos de tuberculose primária em outras faixas etárias, principalmente em adultos jovens(33-35). Nesta forma de tuberculose, as lesões intratorácicas usualmente apresentam-se como adenomegalias hilares e/ou mediastinais, muitas vezes acompanhadas de consolidação pulmonar comprometendo os terços médio e inferior dos pulmões (Figura 2) ou de um infiltrado micronodular (tuberculose miliar)(22;34-39). A visualização de adenomegalias na radiografia de tórax é indispensável para que se suspeite de tuberculose primária. Nas crianças com esta forma de tuberculose, adenomegalias estão presentes em mais do que 90% dos casos(40;41). Naquelas com tuberculose miliar, adenomegalias são detectadas em aproximadamente 95% dos casos(42).

A tuberculose pós-primária é a forma comumente vista no adulto. Usualmente a lesão compromete apenas um órgão (unifocal), geralmente o pulmão, onde a maior pressão parcial de oxigênio favorece o crescimento dos bacilos(43;44). O resultado é uma lesão pulmonar, decorrente de reativação endógena ou de reinfecção exógena, desacompanhada de adenomegalias hilares e/ou mediastinais, muitas vezes escavada, diferente do que se verifica na tuberculose primária (Figura 3). A reativação de um foco tuberculoso pode também se dar em gânglios linfáticos hilares e/ou mediastinais(22), em geral unilateralmente(45). Esta reati-

vação ganglionar é semelhante a que ocorre nos gânglios superficiais (cervicais, axilares e outros). Estes casos sempre suscitam dúvidas quanto a serem tuberculose primária ou pós-primária(36;39). Nos pacientes com tuberculose pós-primária a lesão é usualmente exclusiva dos gânglios, sem comprometimento pulmonar associado (Figura 4)(36). Nos casos em que há concomitância de lesão pulmonar e ganglionar, a probabilidade de tratar-se tuberculose primária aumenta(38;44), embora a associação de adenomegalias intratorácicas a lesões pulmonares possa ocorrer na tuberculose pós-primária em suas formas pneumônica e miliar.

No adulto com tuberculose pulmonar pós-primária, as lesões resultantes de reativação de focos ou de nova infecção usualmente localizam-se nos segmentos apical e posterior do lobo superior e/ou no segmento superior do lobo inferior, podendo apresentar cavidades e focos acinares de disseminação brônquica(35;43;44;46) (Figura 3). Os segmentos anterior do lobo superior e basais do lobo inferior, o lobo médio e a língula podem ser envolvidos por extensão da doença dos lobos superiores, nos casos com longo tempo de evolução (Figura 5). A reativação de focos isolados nestes segmentos é rara, mas eles podem também ser acometidos a partir de material caseoso proveniente de uma fístula gânglio-brônquica. Quando uma lesão tuberculosa isolada era diagnosticada em um desses segmentos, a localização atípica desencadeava a busca de uma doença debilitante associada, geralmente o diabetes melito(47) (Figura 6). Nos casos em que a lesão pulmonar tuberculosa é secundária à fístula gânglio-brônquica, o quadro clínico é usualmente mais agudo (pneumônico), confundindo-se com a

pneumonia alvéolo-ductal pneumocócica(48;49) (Figura 7). Na pneumonia tuberculosa em adultos (pós-primária), a adenomegalia, fonte do material caseoso, não é usualmente visualizada na radiografia de tórax, embora seja facilmente identificada nas pneumonias tuberculosas que ocorrem nas crianças com tuberculose primária (Figura 8). Em 76 adultos com esta forma de tuberculose, avaliados no Hospital Sanatório Partenon, entre 1978 e 1985, a presença de adenomegalias foi identificada em apenas 2,6% dos casos(48). Outros pacientes apresentam a forma disseminada da doença (tuberculose miliar) e a radiografia de tórax mostra infiltração pulmonar difusa, acompanhada ou não de adenomegalias hilares e/ou mediastinais, consolidações parenquimatosas e derrame pleural e/ou pericárdico (Figura 9). Porém, a presença de adenomegalias intratorácicas em adultos com tuberculose miliar não é tão freqüente quanto na tuberculose primária da criança, ocorrendo em cerca de 12% dos casos(42). Dentre os adultos HIV-de uma unidade ambulatorial de Porto Alegre, adenomegalias intratorácicas estavam presentes em 14,3% dos casos de tuberculose miliar(50). Da mesma forma, infiltração pulmonar difusa associada à consolidação pulmonar é também mais comum na criança, sendo que nos adultos ocorre em somente em 12% dos casos(42). Num número menor de adultos, a tuberculose pode se apresentar como uma lesão nodular (tuberculoma) ou, mais raramente, como tuberculose brônquica, não sendo também freqüente a presença de adenomegalias intratorácicas.

Antes da epidemia da AIDS, as formas de apresentação intratorácica da tuberculose perfaziam aproximadamente 80% dos casos de tuberculose em adultos(21). Os restantes correspondiam à tuberculose extrapulmonar. No início da

década de 80, nos EUA, a tuberculose extrapulmonar, sem envolvimento pulmonar concomitante, ocorria em 16,2% dos casos de tuberculose(51). Um estudo realizado em uma unidade ambulatorial de Porto Alegre, no período de 1986 a 1988, época anterior à epidemia da AIDS no RS, avaliou os tipos de tuberculose em 743 pacientes com 15 ou mais anos de idade (Tabela 1). Ocorreram 618 casos de comprometimento pulmonar pela tuberculose, sendo 547 (88,5%) de tuberculose pulmonar clássica, 55 (8,9%) de pneumonia tuberculosa, 13 (2,1%) de tuberculose miliar e três (0,5%) de tuberculoma. Dentre os 125 casos de tuberculose extrapulmonar, 67 (9,0%) eram tuberculose pleural, 19 (2,6%) tuberculose de gânglios linfáticos superficiais e apenas dois (0,3%) tuberculose de gânglios linfáticos hilares e/ou mediastinais, mostrando ser rara a ocorrência desta última forma de apresentação da tuberculose(52).

Apresentação da Tuberculose nos Tempos de AIDS

Os primeiros casos de AIDS foram confirmados nos EUA em 1981, em pacientes com pneumonia por *Pneumocystis carinii* e sarcoma de Kaposi, doenças estas antes raramente diagnosticadas. A partir de 1983 foi reconhecido que a tuberculose era comum nos pacientes com esta síndrome(53-56) e apresentava características diferentes do habitual, com formas disseminadas e importante envolvimento extratorácico, usualmente associado à tuberculose pulmonar(15;53;57-68). Também observou-se maior incidência de doenças causadas por outras micobactérias, principalmente pelo *Mycobacterium avium* complex(69-73), devido à alta prevalência destas micobactérias nos EUA, e, inclusive, pelo

próprio BCG(74). Observou-se, a seguir, que em indivíduos infectados com o HIV a tuberculose geralmente precedia ou coincidia com o diagnóstico de AIDS, ocorrendo antes do surgimento de outras doenças oportunistas, quando a diminuição da imunidade era ainda discreta(61;75;76). Nestes pacientes, a tuberculose apresentava-se comumente como doença pulmonar.

Pitchenik e cols(61), analisando haitianos do sul da Flórida entre janeiro de 1980 e junho de 1983, observaram freqüências maiores de tuberculose extrapulmonar (51,9%) e de tuberculose miliar (18,5%) nos pacientes com AIDS do que nos sem AIDS (17,5% e 2,1%, respectivamente), bem como predomínio de tuberculose de gânglios linfáticos (37,0% nos pacientes com AIDS e 5,2% nos sem AIDS). Em relato posterior, Pitchenik e Rubinson(77) descreveram os achados radiológicos da tuberculose intratorácica, comprovada por cultura de micobactérias, em 17 pacientes com AIDS. Observaram adenomegalias hilares e/ou mediastinais em 10 (58,8%) pacientes, tuberculose miliar em três (17,6%), derrame pleural associado em dois (11,8%) e nenhum caso com lesões pulmonares escavadas. Apresentação clássica das lesões nos lobos superiores, desacompanhada de adenomegalias, foi observada em apenas um (5,9%) paciente. Concluíram que os achados radiológicos nos pacientes com AIDS eram atípicos em comparação aqueles dos pacientes sem AIDS, freqüentemente lembrando o quadro de tuberculose primária, embora, epidemiologicamente, o mais provável era que a tuberculose nesses pacientes fosse de reativação endógena, considerando-se a elevada prevalência da doença nesta população (650 casos por 100.000 habitantes)(78).

As alterações radiológicas em pacientes HIV+ foram avaliadas em outros estudos, que comprovaram o surgimento de formas atípicas de tuberculose pulmonar em adultos infectados pelo HIV(59;64;79-103). Os casos atípicos, com adenomegalias intratorácicas e lesões pulmonares nos terços médio e inferior dos pulmões, freqüentemente não escavadas, foram observados, principalmente, nos pacientes com imunossupressão avançada. Nesses estudos, a freqüência de tuberculose miliar variou de 5,1 a 25,0% (média de 9,6%) nos pacientes HIV+, sendo que os pacientes com imunossupressão mais grave apresentavam freqüências maiores(59;66;77;86;102). De nove estudos em que as freqüências de tuberculose miliar nos pacientes HIV+ e nos HIV- foram comparadas, em apenas dois a diferença foi significativa(91;98) devido ao pequeno número de pacientes estudados, nunca superior a 12 casos nos estudos com resultados semelhantes(82;83;86;92;95;99;103). Quanto à presença de derrame pleural associado às lesões pulmonares, não houve consenso, pois alguns estudos mostraram maior freqüência desta alteração radiológica nos pacientes HIV+(85;86;91;92;98;100) enquanto que outros não encontraram diferenças(80;83;95;99;101;103).

Inicialmente, pensou-se que essas alterações radiológicas eram causadas por infecções recentes. Estudo conduzido para identificar se as formas atípicas de tuberculose eram resultantes de infecção recente (tuberculose primária) ou remota (tuberculose pós-primária), pela utilização da técnica de *restriction fragment length polymorphism*(104), mostrou que a presença de adenomegalias intratorácicas não se relacionava com o tempo da infecção. Por isso, os autores sugeriram que as adenomegalias pudessem estar associadas à deficiência imunitária.

Estudos em laboratório têm mostrado que a tuberculose pulmonar é fortemente influenciada pela integridade da resposta imunitária. Coelhos suscetíveis desenvolvem infiltrados pulmonares difusos, sem cavitação, e maciça adenopatia mediastinal quando infectados com o *Mycobacterium tuberculosis*. Em contraste, coelhos resistentes desenvolvem doença pulmonar cavitária, sem adenomegalias mediastinais(105). Por outro lado, como nos EUA grande número de casos de tuberculose decorrem de infecções recentes(106;107), estudos que avaliaram os aspectos radiológicos da tuberculose observaram que as lesões eram típicas de tuberculose pulmonar pós-primária na maioria destes pacientes (33;108).

Portanto, as diferenças encontradas na apresentação da tuberculose pulmonar nos pacientes HIV+ se devem a fatores relacionados com a imunidade celular, com os linfócitos T desempenhando papel importante na defesa contra o *Mycobacterium tuberculosis*. As células CD4 liberam citocinas, tais como o interferon- γ , que podem ativar macrófagos para ingerir e matar as micobactérias mais efetivamente(109). Como a infecção pelo HIV resulta em depleção específica de células CD4, a falha para controlar a tuberculose, quando estas células diminuem, deve ter relação com a redução na produção de interferon- γ em resposta aos antígenos micobacterianos(110;111), associada a defeitos na função dos macrófagos e monócitos(26). Embora o número de linfócitos CD8 não se relacione com as manifestações da tuberculose, é possível que sub-populações destas células possam ser importantes para a defesa contra as micobactérias, ou que alterações em sua função possam ser também importantes(87). Sendo assim, a contagem de células CD4 no sangue periférico é adequada para avaliar o estado imunitário

dos pacientes HIV+, por ser uma medida direta do nível da imunocompetência, permitindo correlacionar os valores obtidos com a apresentação clínica e radiológica da tuberculose(112). Pacientes com CD4 acima de 500 células/mm³ geralmente são assintomáticos, mas podem desenvolver infecções pulmonares por germes virulentos, como o *Mycobacterium tuberculosis*(112). Quando a tuberculose manifesta-se em pacientes infectados pelo HIV com imunidade relativamente preservada (CD4 > 350 células/mm³)(113), a apresentação clínica e radiológica é semelhante à vista em indivíduos HIV-. Ao surgir em pacientes com valores baixos de CD4, principalmente abaixo de 200 células/mm³, a tuberculose pode ter apresentação atípica(82;87;89;90;92-97;101;102).

Os valores de CD4 são claramente menores em pacientes HIV+ do que em pacientes HIV-(15;65;82). Adultos com tuberculose pulmonar com valores baixos de CD4, principalmente menores do que 200 células/mm³, apresentaram frequências maiores de adenomegalias intratorácicas(82;87;93;113), de tuberculose disseminada, envolvendo dois ou mais sítios extrapulmonares não contíguos(82;87), e de radiografia de tórax normal(90;96), e frequência menor de lesões escavadas(15;82;93). Porém, nem todos os estudos mostraram diferença na frequência de adenomegalias entre pacientes HIV+ e HIV-(65), possivelmente por incluírem pacientes com menor grau de imunossupressão, com valores de CD4 superiores aos descritos em séries que relatam a associação de tuberculose a outras infecções oportunistas em pacientes com AIDS(114;115). Um estudo(96) verificou que pacientes com adenomegalias intratorácicas, infiltrados parenquimatosos nos lobos inferior e médio e/ou quadro miliar ou retículo-nodular difuso a-

presentavam média de CD4 significativamente menor do que os pacientes com derrame pleural ou quadro típico de tuberculose pós-primária. Este estudo permitiu determinar que as radiografias com quadro típico de tuberculose apresentavam especificidade de 96% e valor preditivo positivo (VP+) de 78% para indicar pacientes com valores de CD4 > 200 células/mm³. Por outro lado, adenomegalias intratorácicas apresentavam especificidade de 85% e VP+ de 89% para indicar pacientes com CD4 < 200 células/mm³. Esses parâmetros foram de 100% nos casos com radiografia de tórax normal. A presença de derrame pleural não foi útil para predição do estágio de imunossupressão.

Dessa forma, a epidemia de AIDS provocou mudanças na apresentação radiológica da tuberculose nos pacientes com a co-infecção, devido à facilidade com que os bacilos se multiplicam, em função da baixa resistência ao seu crescimento. A doença tornou-se “multifocal”, comprometendo vários sítios não contíguos ao mesmo tempo. Lesões em órgãos antes raramente afetados passaram a ser comuns. Tornaram-se freqüentes lesões pulmonares em localização atípica (os bacilos passaram a se reproduzir facilmente em locais com menor pressão parcial de oxigênio), lesões pulmonares múltiplas, independentes, em diferentes segmentos pulmonares (decorrentes de reativação de focos ou de reinfecção), associações de lesões pulmonares a adenomegalias hilares e/ou mediastinais (assumindo o aspecto radiológico da tuberculose primária) e lesões pulmonares associadas a comprometimento extratorácico, em especial gânglios linfáticos superficiais. Além disso, formas disseminadas e rapidamente evolutivas da doença também tornaram-se freqüentes(116;117). Surgiram casos com lesões pulmona-

res mínimas, somente visualizadas através de tomografia computadorizada, com baciloscopia positiva no exame direto do escarro por serem lesões ricas em bacilos, embora não escavadas. Houve também aumento no número de casos de pneumonia tuberculosa secundária à fístula gânglio-brônquica, devido à maior freqüência de comprometimento de gânglios intratorácicos. Estudo realizado em hospital da cidade de São Paulo, Brasil, de 1989 a 1990, mostrou ser a infiltração pulmonar difusa a principal forma de apresentação da tuberculose em pacientes com AIDS, não havendo referência quanto à ocorrência de adenomegalias intratorácicas(118). Estudo realizado em uma unidade ambulatorial de atendimento à tuberculose em Porto Alegre, no período de 1989 a 1994(50) foram descritas freqüências maiores de comprometimento de mais do que um órgão (17,7 vs. 2,7%), de tuberculose extrapulmonar (30,2 vs. 18,0%), de tuberculose miliar (17,7 vs. 1,2%), de lesões pulmonares em segmentos atípicos (20 vs. 2,3%), de lesões pulmonares associadas a adenomegalias mediastinais (28,4 vs. 0,4%) e de tuberculose de gânglios linfáticos superficiais (12,5% vs. 3%), e freqüência menor de lesões pulmonares escavadas (39,4 vs. 76,1%), nos pacientes HIV+ do que nos pacientes HIV-.

Em virtude do recrudescimento da tuberculose nos EUA, passando de 22.201 casos novos em 1984 (9,4 casos por 100.000 habitantes) para 26.673 em 1992 (10,5 casos por 100.000)(119) e da maior freqüência de envolvimento extratorácico pela doença nos pacientes HIV+, em 1987 o CDC passou a incluir a tuberculose extrapulmonar entre as doenças definidoras de AIDS(120). A partir de 1993, a presença de tuberculose pulmonar também passou a ser utilizada para

definir AIDS(121), independentemente de sua forma de apresentação. No Brasil, o Ministério da Saúde utiliza o Critério Rio de Janeiro/Caracas que não define como AIDS a simples presença de tuberculose em suas apresentações usuais, mas apenas em casos especiais, como a presença de tuberculose em mais de uma cadeia de linfonodos (multifocal) e de formas atípicas da doença(122).

JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Pelo surgimento de novas formas (atípicas) da tuberculose em adultos, é indispensável que estas sejam descritas e analisadas em nosso meio, de forma mais acurada possível, pelas suas potenciais implicações no diagnóstico e manejo tanto da AIDS como da própria tuberculose.

Uma vez reconhecidas essas apresentações atípicas, poderão ser necessárias ações de capacitação dos profissionais de saúde, principalmente aqueles que atuam em centros de atendimento à tuberculose, para que a tuberculose não deixe de ser arrolada no diagnóstico diferencial. Por outro lado, como o atendimento a pacientes com tuberculose freqüentemente ocorre em serviços não especializados, sendo realizado por profissionais que comumente têm pouca experiência na avaliação de achados radiográficos, necessitando da interpretação dos radiologistas, é preciso que estes tenham também conhecimento da existência de casos de apresentação radiológica não usual, para que possam sugerir ao clínico prontamente o diagnóstico.

OBJETIVOS

1. Descrever as formas de apresentação radiológica da tuberculose pulmonar bacilífera em pacientes com sorologia positiva para o HIV.
2. Comparar as formas de apresentação radiológica da tuberculose pulmonar bacilífera dos pacientes HIV+ com aquelas dos pacientes HIV-.
3. Verificar se as formas de apresentação radiológica da tuberculose pulmonar bacilífera variam segundo a contagem de linfócitos CD4 nos pacientes HIV+.
4. Verificar se as formas de apresentação radiológica da tuberculose pulmonar bacilífera variam segundo a contagem de linfócitos totais no sangue periférico.
5. Avaliar os fatores associados à presença de adenomegalias intratorácicas em pacientes com tuberculose pulmonar bacilífera.

6. Avaliar os fatores associados à presença de doença multifocal em pacientes com tuberculose pulmonar bacilífera.

PACIENTES E MÉTODOS

Delineamento do Estudo

Foi realizado um estudo transversal em um grupo de pacientes com tuberculose pulmonar bacilífera.

Os dados foram obtidos através da revisão de prontuários e da análise das radiografias de tórax.

Foram aferidas as seguintes variáveis:

- idade;
- sexo;
- cor da pele;
- alcoolismo;
- uso de drogas ilícitas;
- uso de corticosteróides;
- duração dos sintomas até o diagnóstico;
- estado geral;
- presença de adenomegalias superficiais;
- presença de diabetes melito;
- diagnóstico prévio ou atual de neoplasias;

- diagnóstico prévio ou atual de doenças oportunistas (pneumocistose, toxoplasmose cerebral, candidíase esofágica, criptococose, histoplasmose, citomegalovirose e sarcoma de Kaposi);
- resultado do anti-HIV;
- número de linfócitos totais no sangue periférico;
- número de linfócitos T CD4 no sangue periférico e
- achados radiológicos.

Pacientes

Foram incluídos no estudo os pacientes internados no Hospital Sanatório Partenon da Secretaria Estadual da Saúde do RS, Brasil, no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2001, para tratamento de tuberculose pulmonar, que preencheram os seguintes critérios de inclusão:

- ter 15 ou mais anos de idade;
- não ter tratado tuberculose no passado;
- apresentar baciloscopia positiva em duas amostras de escarro;
- ter realizado teste anti-HIV e
- ter realizado radiografia simples de tórax pósterio-anterior e perfil.

Métodos

A baciloscopia do escarro foi realizada pela técnica de Ziehl-Neelsen.

O teste anti-HIV foi realizado pelo método ELISA e os resultados positivos foram confirmados por Western-Blot. A contagem de linfócitos T CD4 foi realizada por citometria de fluxo, durante o primeiro mês de internação.

Foram considerados como apresentando mau estado geral pacientes acamados que precisassem de auxílio para cuidados básicos de alimentação e higiene.

Alcoolismo e drogadição foram considerados presentes quando uso abusivo de álcool e/ou de drogas ilícitas haviam sido registrados no prontuário por algum membro da equipe assistencial.

Doença multifocal foi definida pela presença de adenomegalias superficiais em pacientes com tuberculose pulmonar.

Estudo das Radiografias de Tórax

As radiografias simples de tórax foram obtidas com o paciente na posição supina, nas incidências pósterio-anterior e perfil. Dois radiologistas, sem conhecer o resultado do exame anti-HIV, estudaram de forma independente as radiografias de tórax, procurando identificar os tipos de tuberculose, a localização das lesões nos segmentos pulmonares e a presença de adenomegalias hilares e/ou mediastinais, de lesões cavitárias e de derrame pleural. Os dados foram analisados e tabulados por pneumologista e, quando houve discordância na interpretação dos achados, as radiografias foram re-examinadas em conjunto. Havendo persistência de discordância, um terceiro radiologista era incluído no grupo e as radiografias mais uma vez re-examinadas até que se chegasse a um consenso.

Tipos de Tuberculose

De acordo com a apresentação radiológica, os tipos de tuberculose foram classificados nas seguintes categorias:

1. Tuberculose pulmonar clássica: presença de lesões pulmonares, escavadas ou não, com ou sem focos acinares de disseminação brônquica, desacompanhadas de adenomegalias hilares e/ou mediastinais (Figuras 3 e 5);

2. Pneumonia tuberculosa: presença de consolidação homogênea com broncograma aéreo, compatível com comprometimento pulmonar a partir de fístula gânglio-brônquica, com ou sem adenomegalias hilares e/ou mediastinais, (Figura 7);

3. Tuberculose miliar: presença de infiltração pulmonar difusa, com ou sem adenomegalias hilares e/ou mediastinais (Figura 9);

4. Tuberculoma: presença de lesão nodular, sem adenomegalias hilares e/ou mediastinais (Figura 10);

5. Tuberculose ganglionar mediastinal: presença de adenomegalias hilares e/ou mediastinais como lesão exclusiva (Figura 4);

6. Tuberculose tipo primária (apresentação atípica): presença de lesões pulmonares sob a forma de focos de consolidação, não escavados, de localização peri-hilar e/ou nos segmentos anterior do lobo superior e basais do lobo inferior, no lobo médio ou na língula, associados a adenomegalias hilares e/ou mediastinais (Figuras 11, 12 e 13);

7. Tuberculose pleural: presença de derrame pleural sem lesão pulmonar ou ganglionar hilar e/ou mediastinal (Figura 14).

8. Tuberculose pulmonar com radiografia de tórax normal.

Localização das Lesões

Nos casos de tuberculose pulmonar clássica, avaliou-se a localização das lesões nos segmentos pulmonares: apical, posterior e anterior do lobo superior, superior e basais do lobo inferior, lobo médio e língula.

Foram consideradas de localização atípica as lesões que se situavam nos segmentos anterior e basais, no lobo médio, ou na língula.

AIDS e Não AIDS

Os pacientes HIV+ foram classificados como tendo ou não AIDS, na dependência de apresentarem doenças oportunistas (pneumocistose, toxoplasmose cerebral, candidíase esofágica, criptococose, histoplasmose, citomegalovirose e sarcoma de Kaposi). A tuberculose foi excluída da definição.

Análise Estatística

Cálculo do Tamanho da Amostra

O tamanho da amostra foi calculado com base nos dados obtidos através da revisão de séries da literatura até 2002. Somando-se os casos incluídos nessas publicações (Anexo 2), observou-se que, para um total de 2.835 pacientes HIV+, 27,2% apresentavam adenomegalias hilares e/ou mediastinais associadas a le-

sões de tuberculose pulmonar. Por outro lado, entre 2.939 pacientes HIV-, a proporção de adenomegalias foi de 9,6%. Assumindo ser esta a modificação radiológica mais importante introduzida pela AIDS, para uma prevalência de co-infecção no Hospital Sanatório Partenon de 45%, um poder de teste de 90% ($1-\beta$) e um erro alfa de 5%, seria necessário avaliar 100 pacientes HIV+ e 122 HIV-.

Testes Estatísticos

Os resultados são apresentados como média e desvio padrão ou número de pacientes com uma dada característica. Os dados não normalmente distribuídos (CD4 e tempo de sintomas) foram normalizados, para fins de análise, através de transformação logarítmica e são apresentados como mediana e valores mínimo e máximo. Na análise foram utilizados os testes qui-quadrado, Exato de Fisher, o teste *t* de Student e a correlação linear de Pearson. A análise de regressão logística múltipla foi utilizada para identificar as variáveis independentemente associadas à presença de adenomegalias hilares e/ou mediastinais concomitantes a lesões pulmonares e à doença multifocal. Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$. O programa *Statistical Package for Social Sciences* versão 10.0 (SPSS, Chicago, IL) foi usado para análise.

Considerações Éticas

O estudo foi retrospectivo, não havendo intervenção sobre os pacientes. Para a utilização dos dados arquivados nos prontuários, foi solicitada autorização para a direção do Hospital Sanatório Partenon que, considerando a relevância do

assunto, concordou com a execução da pesquisa mediante garantia da privacidade dos pacientes.

Limitações do Estudo

Este estudo tem as limitações próprias de estudos retrospectivos, com dados secundários coletados para outros fins que não o da pesquisa. Assim, os dados dos prontuários foram registrados por diferentes profissionais e em diferentes épocas, sempre com objetivos assistenciais. No entanto, as informações radiológicas, que são as mais importantes para o objetivo deste trabalho, foram geradas pelo autor e seus colaboradores especificamente para a pesquisa. Quanto às demais informações dos prontuários, algumas foram consideradas de boa qualidade, como por exemplo, a presença de adenomegalias superficiais e de doenças associadas definidoras de AIDS, em função de haver, no hospital, uma padronização de condutas e uma sistemática de controle de qualidade, através de reuniões semanais em todas as unidades de internação e revisão de prontuários de todos os pacientes, sob a coordenação da Direção Médica. No entanto, não eram padronizados os critérios diagnósticos de algumas situações clínicas como o caso do alcoolismo, da drogadição e do estado geral, podendo ter ocorrido variações na qualidade do registro dessas variáveis.

Outra limitação deste estudo é o fato de, no Hospital Sanatório Partenon, a cultura de micobactérias para o diagnóstico de tuberculose não estar incorporada na rotina de atendimento. Por isso, utilizou-se na definição de caso de

tuberculose a presença de BAAR no escarro. Com isso podem ter sido excluídos casos de tuberculose paucibacilar e ter sido incluídos outras doenças que se apresentam com baciloscopia positiva no escarro. No entanto, esta limitação não foi considerada expressiva por que os pacientes que precisam internar por tuberculose geralmente apresentam longo tempo de sintomas, raramente são casos paucibacilares. E também por que, no nosso meio, a especificidade do achado de BAAR no escarro é próxima de 100%, tornando raras as outras possibilidades diagnósticas.

RESULTADOS

Descrição da Amostra

Duzentos e trinta e um pacientes com idade média de $37,7 \pm 12,9$ (15 - 76) anos preencheram os critérios de inclusão e foram avaliados neste estudo. Cento e sessenta e um pacientes (69,7%) eram homens, 140 (60,6%) brancos, 138 (59,7%; n=217) alcoolistas e 79 (36,2%; n=218) usuários de drogas ilícitas. O tempo de sintomas até o diagnóstico variou de 10 a 540 dias (mediana de 60 dias). Noventa e oito pacientes (42,4%) encontravam-se em mau estado geral e 30 (13,0%) apresentavam doença multifocal. Duzentos pacientes tiveram a contagem de linfócitos no sangue periférico avaliada, com média de 1868 ± 1058 células/mm³. Dez pacientes (4,3%) apresentavam diabetes melito. Nenhum paciente utilizava corticosteróides ou apresentava neoplasia. O teste anti-HIV foi positivo em 113 pacientes (48,9%).

Observaram-se 168 casos (72,7%) de tuberculose pulmonar clássica, 28 (12,1%) de tuberculose miliar, 18 (7,8%) de pneumonia tuberculosa, 16 (6,9%) de tuberculose tipo primária e um (0,4%) de tuberculoma. Não foram observados casos de tuberculose ganglionar mediastinal, pleural, ou com radiografia de tórax normal (Figura 15).

Localização atípica das lesões nos segmentos pulmonares nos casos de tuberculose pulmonar clássica foi observada em 12 pacientes (7,1%). Adenomegalias hilares e/ou mediastinais foram identificadas em 24 pacientes (10,4%), cavidades nas lesões pulmonares em 188 pacientes (81,4%) e derrame pleural associado a lesões pulmonares em 38 pacientes (16,5%).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS E RADIOLÓGICAS DOS PACIENTES DE ACORDO COM O RESULTADO DO ANTI-HIV

Características Clínicas e Laboratoriais

Os pacientes HIV+ eram mais jovens ($34,3 \pm 9,3$ vs. $41,1 \pm 15,0$ anos; $p < 0,0001$), utilizavam drogas ilícitas mais freqüentemente (61,3 vs. 12,5%; $p < 0,0001$), apresentavam maior freqüência de doença multifocal (23,9 vs. 2,5%; $p < 0,0001$) e contagem menor de linfócitos totais no sangue periférico (1590 ± 1077 vs. 2130 ± 974 células/mm³; $p = 0,0003$) do que pacientes HIV-. Não foram observadas diferenças entre os grupos quanto ao sexo, cor da pele, presença de alcoolismo, duração dos sintomas até o diagnóstico, presença de mau estado geral e de diabetes melito (Tabela 2).

Características Radiológicas

Tipos de Tuberculose

Observou-se diferença significativa ($p < 0,001$) na distribuição dos tipos de tuberculose entre os pacientes HIV+ e HIV- (Figura 16). Os pacientes HIV+ apre-

sentaram tuberculose miliar e pneumonia tuberculosa mais freqüentemente do que os HIV-. Somente nos pacientes HIV+ identificou-se tuberculose tipo primária. Conseqüentemente, a tuberculose pulmonar clássica foi menos freqüente nos pacientes HIV+.

Localização das Lesões na Tuberculose Pulmonar Clássica

A freqüência de localização atípica das lesões nos segmentos pulmonares nos casos de tuberculose pulmonar clássica foi semelhante entre os 62 pacientes HIV+ e os 106 pacientes HIV- (11,3 vs. 4,7%; $p=0,128$) com este tipo de tuberculose.

Adenomegalias Hilares e/ou Mediastinais Associadas a Lesões Pulmonares

A presença de adenomegalias hilares e/ou mediastinais associadas a lesões pulmonares foi mais freqüente nos pacientes HIV+ do que nos HIV- (20,4 vs. 0,8%; $p<0,0001$) (Tabela 3). Dos 23 pacientes HIV+ com esta alteração radiológica, 16 apresentavam tuberculose tipo primária, cinco tuberculose miliar e dois pneumonia tuberculosa. O único paciente HIV- com adenomegalias associadas a lesões pulmonares apresentava tuberculose miliar.

Cavidades nas Lesões Pulmonares

Os pacientes HIV+ apresentaram taxas menores de lesões escavadas do que os pacientes HIV- (70,8 vs. 91,5%; $p<0,0001$) (Tabela 3).

Derrame Pleural Associado a Lesões Pulmonares

As taxas de derrame pleural associado a lesões pulmonares foram semelhantes entre os pacientes HIV+ e HIV- (18,6 vs.14,4%; $p=0,392$) (Tabela 3).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS E RADIOLÓGICAS DOS PACIENTES HIV+ DE ACORDO COM A PRESENÇA DE AIDS

Dos 113 pacientes HIV+, 79 (69,9%) foram classificados como tendo AIDS. Destes, apenas 16 (20,3%) usavam antiretrovirais, sendo que o uso era irregular e por um período máximo de 90 dias.

Características Clínicas e Laboratoriais

Os pacientes com AIDS diferenciaram-se dos pacientes HIV+ sem AIDS por apresentarem maior frequência de mau estado geral (57,0 vs. 20,6%; $p<0,001$) e de doença multifocal (34,2 vs. 0%; $p<0,0001$), bem como valores menores de linfócitos totais (1245 ± 817 vs. 2360 ± 1198 células/mm³; $p<0,0001$). Não se observou diferenças entre os grupos quanto à idade, sexo, cor da pele, alcoolismo, uso de drogas ilícitas, duração dos sintomas ou presença de diabetes melito (Tabela 4).

Características Radiológicas

Tipos de Tuberculose

A frequência dos tipos de tuberculose dos pacientes com AIDS foi diferente da frequência observada nos pacientes HIV+ sem AIDS ($p < 0,0001$) (Figura 17). A tuberculose tipo primária ocorreu em 15 pacientes (19,0%) com AIDS e em apenas um (2,9%) sem AIDS, ou seja, 93,7% dos casos de tuberculose tipo primária foram diagnosticados nos pacientes com AIDS. Tuberculose miliar e pneumonia tuberculosa também foram mais frequentes nos pacientes com AIDS. Conseqüentemente, a tuberculose pulmonar clássica foi menos freqüente nos pacientes HIV+ com AIDS (41,8%) do que nos pacientes HIV+ sem AIDS (85,3%).

Localização das Lesões na Tuberculose Pulmonar Clássica

Localização atípica das lesões nos segmentos pulmonares nos casos de tuberculose pulmonar clássica foi observada em 12,1% dos 33 pacientes HIV+ com AIDS e em 10,3% dos 29 pacientes HIV+ sem AIDS ($p = 1,000$) com este tipo de tuberculose.

Adenomegalias Hilares e/ou Mediastinais Associadas a Lesões Pulmonares

Os pacientes com AIDS apresentaram frequência maior de adenomegalias associadas a lesões pulmonares do que os HIV+ sem AIDS (27,8 vs. 2,9%; $p = 0,003$) (Tabela 5).

Cavidades nas Lesões Pulmonares

Os pacientes com AIDS apresentaram lesões escavadas com menor frequência do que os pacientes HIV+ sem AIDS (63,3 vs. 88,2%; $p=0,007$) (Tabela 5).

Derrame Pleural Associado a Lesões Pulmonares

Não se verificou diferença na proporção de casos com derrame pleural associado a lesões pulmonares entre os pacientes HIV+ com e sem AIDS (20,3 vs. 14,7%; $p=0,487$) (Tabela 5).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS E RADIOLÓGICAS DOS PACIENTES HIV+ SEM AIDS E DOS PACIENTES HIV-

Características Clínicas e Laboratoriais

Os pacientes HIV+ sem AIDS diferenciaram-se dos pacientes HIV- por serem mais jovens ($36,4 \pm 10,5$ vs. $41,1 \pm 15,0$ anos; $p=0,045$), por usarem drogas ilícitas mais frequentemente (60,6 vs. 12,5%; $p<0,0001$) e por apresentarem menor frequência de mau estado geral (20,6 vs. 39,0%; $p=0,047$). Não foram observadas diferenças entre os grupos quanto ao sexo, cor da pele, alcoolismo, duração dos sintomas, presença de doença multifocal ou de diabetes melito e valores de linfócitos totais no sangue periférico (Tabela 6).

Características Radiológicas

Tipos de Tuberculose

Não se verificou diferenças quanto aos tipos de tuberculose entre os pacientes HIV+ sem AIDS e os pacientes HIV- ($p=0,053$) (Figura 18). Tuberculose tipo primária foi observada em um paciente HIV+ sem AIDS (2,9%) e em nenhum paciente HIV-.

Localização das Lesões na Tuberculose Pulmonar Clássica

Localização atípica das lesões nos segmentos pulmonares nos casos de tuberculose pulmonar clássica foi observada em 10,3% dos 29 pacientes HIV+ sem AIDS e em 4,7% dos 106 pacientes HIV- ($p=0,368$) com este tipo de tuberculose.

Adenomegalias Hilares e/ou Mediastinais Associadas a Lesões Pulmonares

Não houve diferença na frequência de adenomegalias intratorácicas associadas a lesões pulmonares entre os pacientes HIV+ sem AIDS (2,9%) e os pacientes HIV- (0,8%; $p=0,398$) (Tabela 7).

Cavidades nas Lesões Pulmonares

A frequência de lesões pulmonares escavadas foi semelhante entre os pacientes HIV+ sem AIDS (88,2%) e os pacientes HIV- (91,5%; $p=0,517$) (Tabela 7).

Derrame Pleural Associado a Lesões Pulmonares

Não se verificou diferença na proporção de casos com derrame pleural associado a lesões pulmonares entre os pacientes HIV+ sem AIDS (14,7%) e os pacientes HIV- (14,4%; $p=1,000$) (Tabela 7).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS E RADIOLÓGICAS DOS PACIENTES HIV+ DE ACORDO COM OS VALORES DE CD4.

Neste estudo, os valores de CD4 foram aferidos em 57 pacientes HIV+, 62,0% com AIDS e 23,5% sem AIDS. Os valores de CD4 variaram de 3 a 1288 células/mm³ (mediana 195). Trinta pacientes (52,6%) apresentaram valores de CD4 iguais ou inferiores a 200 células/mm³ e 27 (47,4%) valores acima de 200 células/mm³.

Características Clínicas e Laboratoriais

Os pacientes com CD4 ≤ 200 células/mm³ eram menos freqüentemente alcoolistas (48,0 vs. 79,2%; $p=0,024$) e apresentavam contagem de linfócitos totais menores (912 ± 435 vs. 2082 ± 645 células/mm³; $p<0,0001$) do que os com CD4 > 200 células/mm³. Não se verificaram diferenças quanto à idade, sexo, cor da pele, uso de drogas ilícitas, duração dos sintomas e presença de mau estado geral, doença multifocal e diabetes melito (Tabela 8).

Os valores de CD4 dos pacientes HIV+ com AIDS [136 (3-1288) células/mm³] foram menores do que os dos pacientes HIV+ sem AIDS [398 (272-689) células/mm³; $p<0,0001$].

Características Radiológicas

Tipos de Tuberculose

Realizaram contagem de CD4 43,5% dos pacientes HIV+ com tuberculose pulmonar clássica, 59,1% dos com tuberculose miliar, 58,3% dos com pneumonia tuberculosa e 62,5% dos com tuberculose tipo primária ($p=0,383$). Os valores de CD4 variaram de acordo com o tipo de tuberculose. Foram menores nos pacientes com tuberculose tipo primária [31 (3 – 71) células/mm³] do que nos demais tipos ($p<0,01$ para todas as comparações). Não houve diferença entre os valores de CD4 dos pacientes com tuberculose pulmonar clássica [266 (46 – 1288) células/mm³], tuberculose miliar [171 (7 – 576) células/mm³] e pneumonia tuberculosa [136 (37 – 689) células/mm³] (Figura 19).

Houve diferença significativa entre os pacientes com $CD4 \leq 200$ e $CD4 > 200$ células/mm³ quanto aos tipos de tuberculose ($p=0,002$). Os pacientes com $CD4 \leq 200$ células/mm³ apresentaram maior frequência de tuberculose tipo primária e de tuberculose miliar e menor frequência de tuberculose pulmonar clássica do que os pacientes com $CD4 > 200$ células/mm³. A distribuição dos casos de pneumonia tuberculosa foi semelhante nos dois grupos. A presença de tuberculose tipo primária foi observada exclusivamente nos pacientes com $CD4 \leq 200$ células/mm³ (Figura 20).

Localização das Lesões na Tuberculose Pulmonar Clássica

A localização atípica das lesões nos casos de tuberculose pulmonar clássica foi semelhante entre os oito pacientes com $CD4 \leq 200$ e os 19 pacientes com $CD4 > 200$ células/mm³ (25,0% vs. 21,1%; $p=1,000$) com este tipo de tuberculose. Os valores do CD4 foram semelhantes entre os seis pacientes com localização atípica [257 (46 – 599)] e os 21 com localização usual [266 (53 – 1288); $p=0,798$].

Adenomegalias Hilares e/ou Mediastinais Associadas a Lesões Pulmonares

Os pacientes com $CD4 \leq 200$ células/mm³ apresentaram frequência maior de adenomegalias associadas a lesões pulmonares do que os com $CD4 > 200$ células/mm³ (50,0 vs. 3,7%; $p=0,0001$) (Tabela 9).

Cavidades nas Lesões Pulmonares

Os pacientes com $CD4 \leq 200$ células/mm³ apresentaram frequência menor de lesões escavadas do que os com $CD4 > 200$ células/mm³ (53,3 vs. 85,2%; $p=0,010$) (Tabela 9).

Derrame Pleural Associado a Lesões Pulmonares

Não se verificou diferença na frequência de derrame pleural associado a lesões pulmonares entre os pacientes com $CD4 \leq 200$ células/mm³ e aqueles com $CD4 > 200$ células/mm³ (20,0 vs. 14,8%; $p=0,734$) (Tabela 9).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS E RADIOLÓGICAS DOS PACIENTES DE ACORDO COM OS VALORES DE LINFÓCITOS.

Dos pacientes que tiveram os valores de linfócitos totais avaliados, 97 deles eram HIV+ e 103 HIV-. Os valores de linfócitos foram iguais ou inferiores a 1500 células/mm³ em 85 (42,5%) pacientes e superiores a 1500 células/mm³ em 115 (57,5%) pacientes.

Características Clínicas e Laboratoriais

Os pacientes com valores de linfócitos \leq 1500 células/mm³ utilizavam menos freqüentemente bebidas alcoólicas (53,8 vs. 69,1%; $p=0,033$) e mais freqüentemente drogas ilícitas (44,4 vs. 29,4%; $p=0,032$), apresentavam maior freqüência de mau estado geral (52,9 vs. 31,3%; $p=0,002$), de doença multifocal (23,5 vs. 6,1%; $p=0,0003$) e de infecção pelo HIV (64,7 vs. 36,5%; $p<0,0001$), e menor freqüência de diabetes melito (0 vs. 7,8%; $p=0,011$) do que os pacientes com linfócitos $>$ 1500 células/mm³. Não foram observadas diferenças entre os grupos quanto à idade, sexo, cor da pele e duração dos sintomas (Tabela 10). Dos pacientes HIV+ com linfócitos \leq 1500 células/mm³, 90,9% foram classificados como tendo AIDS.

Quando se incluiu na análise apenas os pacientes que tiveram os valores de linfócitos totais e de linfócitos CD4 avaliados ($n=48$), os pacientes com linfócitos \leq 1500 células/mm³ apresentaram valores menores de CD4 [81 (3 – 396)] do que

aqueles com linfócitos > 1500 células/mm³ [312 (48 – 689); $p < 0,0001$]. Dos pacientes com linfócitos ≤ 1500 células/mm³, 82,8% apresentavam valores de CD4 < 200 células/mm³. Houve forte correlação entre os valores de linfócitos totais e linfócitos CD4 ($r=0,73$; $p < 0,001$) (Figura 21).

Características Radiológicas

Tipos de Tuberculose

A frequência dos tipos de tuberculose nos pacientes com linfócitos ≤ 1500 células/mm³ foi diferente da frequência observada nos pacientes com linfócitos > 1500 células/mm³ ($p < 0,003$) (Figura 22). Os pacientes com linfócitos ≤ 1500 células/mm³ apresentaram maior frequência de tuberculose miliar e de tuberculose tipo primária e menor frequência de tuberculose pulmonar clássica do que os pacientes com valores de linfócitos > 1500 células/mm³. A distribuição dos casos de pneumonia tuberculosa foi semelhante nos dois grupos. A tuberculose tipo primária ocorreu em apenas 1,7% dos pacientes com valores de linfócitos > 1500 células/mm³.

Localização das Lesões na Tuberculose Pulmonar Clássica

Localização atípica das lesões nos segmentos pulmonares nos casos de tuberculose pulmonar clássica foi observada em 11,5% dos 52 pacientes com linfócitos ≤ 1500 células/mm³ e em 4,3% dos 92 pacientes com linfócitos > 1500 células/mm³ ($p=0,169$) com este tipo de tuberculose.

Adenomegalias Hilares e/ou Mediastinais Associadas a Lesões Pulmonares

Os pacientes com linfócitos ≤ 1500 células/mm³ apresentaram freqüência maior de adenomegalias associadas a lesões pulmonares do que os com linfócitos > 1500 células/mm³ (21,2 vs. 2,6%; $p < 0,0001$) (Tabela 11).

Cavidades nas Lesões Pulmonares

Os pacientes com linfócitos ≤ 1500 células/mm³ apresentaram lesões escavadas com menor freqüência do que os pacientes com linfócitos > 1500 células/mm³ (75,3 vs. 87,0%; $p = 0,034$) (Tabela 11).

Derrame Pleural Associado a Lesões Pulmonares

Não se verificou diferença na proporção de casos com derrame pleural associado a lesões pulmonares entre os pacientes com linfócitos ≤ 1500 células/mm³ e os com linfócitos > 1500 células/mm³ (22,4 vs. 13,0%; $p = 0,083$) (Tabela 11).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DE ACORDO COM A PRESENÇA DE ADENOMEGALIAS HILARES E/OU MEDIASTINAIS ASSOCIADAS A LESÕES PULMONARES

Os pacientes com adenomegalias associadas a lesões pulmonares eram mais jovens ($32,7 \pm 9,0$ vs. $38,3 \pm 13,2$ anos; $p = 0,042$), usavam drogas ilícitas mais freqüentemente (72,7 vs. 32,1%; $p < 0,001$), apresentavam menor duração

do tempo de sintomas [52 (10 - 120) vs. 90 (10 - 540) dias; $p=0,025$], frequência maior de doença multifocal (45,8 vs. 9,2%; $p<0,0001$), contagens menores de linfócitos totais no sangue periférico (966 ± 480 vs. 1974 ± 1057 células/mm³; $p<0,0001$) e frequência maior de infecção pelo HIV (95,8 vs. 43,5%; $p<0,0001$) do que os pacientes com lesões pulmonares exclusivas. Não houve diferenças entre os grupos com relação ao sexo, cor da pele, uso abusivo de álcool, presença de mau estado geral e de diabetes melito (Tabela 12).

Quando se incluiu na análise apenas os pacientes HIV+ que tiveram os valores de CD4 avaliados, estes foram menores nos pacientes com adenomegalias mediastinais associadas a lesões pulmonares [47 (3 - 268) células/mm³] do que naqueles sem adenomegalias associadas [266 (7 - 1288) células/mm³; $p<0,0001$].

Na regressão logística múltipla, o HIV+ [RC = 11,5 (1,4 - 95,1); $p=0,023$], a presença de doença multifocal [RC = 6,2 (1,7 - 22,2); $p=0,005$] e o tempo de sintomas [RC = 0,98 (0,96 - 0,99); $p=0,025$] estavam independentemente associados à presença de adenomegalias intratorácicas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS E RADIOLÓGICAS DOS PACIENTES COM OU SEM DOENÇA MULTIFOCAL

Doença multifocal ocorreu em 27 pacientes (23,9%) HIV+ e em três pacientes (2,5%) HIV- ($p<0,0001$). Foi mais freqüente nos pacientes HIV+ com AIDS (34,2%) do que nos sem AIDS (0%; $p<0,0001$). Ao ser excluída a tuberculose

miliar, que por sua natureza pode produzir lesão em mais do que um órgão, as freqüências de tuberculose multifocal reduziram-se para 18,7% nos pacientes HIV+ e 0,9% nos HIV-.

Os pacientes com doença multifocal eram mais jovens ($30,9 \pm 8,1$ vs. $38,8 \pm 13,2$ anos; $p < 0,0001$), mais freqüentemente do sexo feminino (53,3 vs. 72,1%; $p = 0,037$) e usuários de drogas ilícitas (55,6 vs. 33,5%; $p = 0,026$), apresentavam contagens menores de linfócitos totais no sangue periférico (1244 ± 983 vs. 1966 ± 1038 células/mm³; $p = 0,001$) e freqüência maior de infecção pelo HIV (90,0 vs. 42,8%; $p < 0,0001$) do que os pacientes sem doença multifocal. Não houve diferenças entre os grupos com relação à cor da pele, alcoolismo, duração dos sintomas, presença de mau estado geral e de diabetes melito (Tabela 13).

Dos 27 pacientes com doença multifocal que realizaram contagem de linfócitos, 74,1% apresentavam valores ≤ 1500 células/mm³. Dentre os 17 pacientes que realizaram CD4, 63,2% tinham valores ≤ 200 células/mm³. Os valores de CD4 dos pacientes com [108 (3 – 393)] e sem [221 (7 – 1288)] doença multifocal foram semelhantes ($p = 0,134$).

Na regressão logística múltipla, o HIV+ [RC = 10,4 (3,0 – 36,0); $p < 0,001$] e a idade [RC = 0,94 (0,90 – 0,99); $p = 0,014$] estavam independentemente associados à presença de doença multifocal. O sexo foi excluído do modelo.

As freqüências dos tipos de tuberculose foram diferentes entre os pacientes com e sem doença multifocal (Figura 23; $p < 0,0001$). Os pacientes com doença multifocal apresentaram tuberculose miliar e tuberculose tipo primária mais freqüentemente do que os sem doença multifocal. Em consequência, a freqüência

de tuberculose pulmonar clássica foi menor no primeiro grupo de pacientes, sendo que 94,6% dos casos de tuberculose pulmonar clássica ocorreram nos pacientes sem doença multifocal.

A frequência de localização atípica das lesões pulmonares nos casos de tuberculose pulmonar clássica foi semelhante entre os nove pacientes (11,1%) com e os 159 pacientes (6,9%) sem doença multifocal ($p=0,495$).

Adenomegalias hilares e/ou mediastinais associadas a lesões pulmonares foram mais frequentes nos pacientes com doença multifocal do que nos pacientes sem doença multifocal (36,7 vs. 6,5%; $p<0,0001$) (Tabela 14).

A presença de cavidades nas lesões pulmonares foi menos frequente nos pacientes com doença multifocal do que nos sem doença multifocal (50,0 vs. 86,1%; $p<0,0001$) (Tabela 14).

A frequência de derrame pleural associado a lesões pulmonares foi semelhante nos dois grupos de pacientes, 26,7% nos pacientes com doença multifocal e 14,9% nos pacientes sem doença multifocal ($p=0,116$; Tabela 14).

RESUMO DOS RESULTADOS

Os principais achados deste estudo foram:

1. Diferenças nas freqüências dos tipos de tuberculose entre pacientes HIV+ e HIV-, dependendo da gravidade da imunossupressão associada:

- Presença de uma forma atípica de apresentação da tuberculose em adultos, a tuberculose tipo primária, observada exclusivamente nos pacientes HIV+ com valores de $CD4 \leq 200$ células/mm³;

- Frequência maior de tuberculose miliar e de pneumonia tuberculosa nos pacientes HIV+, principalmente naqueles com AIDS.

2. Frequência maior de adenomegalias intratorácicas associadas a lesões pulmonares nos pacientes HIV+, particularmente naqueles com imunossupressão mais grave.

3. Frequência maior de adenomegalias superficiais associadas ao comprometimento intratorácico pela tuberculose (doença multifocal) nos pacientes HIV+, particularmente naqueles com imunossupressão mais grave.

4. Frequência menor de lesões pulmonares escavadas nos pacientes HIV+, particularmente naqueles com imunossupressão mais grave.

5. Presença de outras doenças oportunistas em 93,8% dos pacientes com tuberculose tipo primária.

6. Presença de outras doenças oportunistas em todos os pacientes HIV+ com doença multifocal.

7. Presença de teste anti-HIV+ em aproximadamente dois terços dos pacientes com valores de linfócitos ≤ 1500 células/mm³, sendo que 90,9% apresentavam AIDS.

DISCUSSÃO

O Hospital Sanatório Partenon admite pacientes com tuberculose e problemas bio-psicossociais que interferem com o tratamento ambulatorial desta doença. Sendo assim, a prevalência de alcoolismo, uso de drogas ilícitas e infecção pelo HIV é elevada. Além disto, a maioria dos pacientes apresenta, ainda, história de um ou mais abandonos de tratamentos para tuberculose, sendo que somente cerca de 25% deles não receberam tratamento prévio. Por todas essas condições, uma grande proporção de pacientes, ao internar, encontra-se mau estado

geral. A solicitação de radiografia de tórax, pósterio-anterior e perfil, e, desde 1995, a realização de exame anti-HIV fazem parte da rotina de atendimento dos pacientes internados. No período deste estudo, aproximadamente 65% dos pacientes sem tratamento prévio realizou o teste anti-HIV.

Os pacientes HIV+ desta série apresentaram frequência maior de adenomegalias intratorácicas e de adenomegalias superficiais, compatíveis com disseminação extratorácica da tuberculose, associadas a lesões pulmonares, sendo estas as grandes mudanças introduzidas pela AIDS. A frequência maior de adenomegalias intratorácicas se refletiu no tipo de tuberculose, com o surgimento de formas atípicas em adultos (tuberculose tipo primária). A presença de lesões em cadeias ganglionares superficiais associadas é entendida aqui como tuberculose multifocal. Frequentemente, na literatura, este tipo de combinação de lesões é denominado de tuberculose disseminada(82;87). Neste estudo reserva-se a palavra disseminada para os casos de tuberculose miliar (tuberculose de disseminação hemática).

Tipos de Tuberculose

A frequência de tuberculose pulmonar clássica nos pacientes HIV- (89,8%) e nos HIV+ sem AIDS (85,3%) deste estudo (Figuras 18), conduzido em ambiente hospitalar, foi semelhante à previamente observada em uma unidade ambulatorial de atendimento à tuberculose em Porto Alegre (88,5%) (Tabela 1), entre os casos de comprometimento pulmonar, no período anterior ao surgimento da epidemia de AIDS(52). Entretanto, a frequência desta forma de tuberculose foi menor nos

pacientes com AIDS (41,8%) (Figura 17), em consequência do aumento no número de casos de tuberculose miliar e do surgimento das formas atípicas (tuberculose tipo primária).

Neste estudo, a pneumonia tuberculosa foi observada em 7,8% dos pacientes investigados. Apesar de não haver diferença estatisticamente significativa, a frequência de casos de pneumonia tuberculosa em pacientes HIV+ com AIDS (11,4%) foi duas vezes maior do que a verificada nos pacientes HIV- (5,1%) (Figuras 16 e 17). Os achados relacionados à pneumonia tuberculosa não puderam ser comparados com dados da literatura, uma vez que este tipo de tuberculose não é descrito de forma individualizada. Alguns autores não consideram a pneumonia tuberculosa secundária à fístula gânglio-brônquica como um tipo de tuberculose pós-primária em adultos(39). Entretanto, dependendo da situação epidemiológica local, estes pacientes podem apresentar tuberculose primária(37) ou pós-primária(48).

A tuberculose miliar, observada mais frequentemente nos pacientes HIV+ do que nos HIV-, relacionou-se com a imunossupressão, sendo mais freqüente nos pacientes com AIDS. Ao se comparar os dados deste estudo com aqueles de um estudo anterior conduzido em Porto Alegre(50), observou-se diferença significativa na frequência de tuberculose miliar apenas entre os pacientes HIV- (5,1 vs. 1,5%). Isto pode ser atribuído ao fato de que os pacientes do estudo atual eram hospitalizados, enquanto que os do estudo conduzido previamente eram ambulatoriais. Nas outras séries da literatura(59;64;66;77;83;84;86;91-93;95;98;99; 102;103), a frequência média dos casos de tuberculose miliar nos pacientes HIV+

(9,6%) foi menor do que a agora obtida (19,5%). Nos pacientes HIV-, a frequência de tuberculose miliar variou de 1,7% a 9,1%, com média de 3,7%, semelhante à observada no estudo atual (5,1%).

A tuberculose tipo primária ocorreu exclusivamente nos pacientes HIV+ (Figura 16). Este tipo de tuberculose assemelha-se à tuberculose primária da criança, podendo ser verdadeiramente tuberculose primária ou tuberculose pós-primária (por reativação endógena ou reinfecção exógena), na dependência da prevalência de tuberculose na população(34-39) e do comprometimento da imunidade celular causada pelo HIV(27;59;77;80;82;87;89;90;92;93;101;102). A frequência de tuberculose tipo primária foi maior nos pacientes com AIDS (19,0%) do que nos pacientes HIV+ sem AIDS (2,9%) (Figuras 17). Estes dados estão de acordo com estudos que encontraram formas atípicas em pacientes com imunossupressão avançada(59;77;82;87;89;90;92;93;101;102). Deve-se fazer a ressalva de que existem diferenças na definição de quadro radiológico atípico em adultos com tuberculose pulmonar adotada por este e outros estudos, embora a presença de adenomegalias intratorácicas associadas a lesões pulmonares estivesse sempre incluída na definição dos demais estudos.

A presença de tuberculoma, por ser uma forma rara de apresentação da tuberculose, foi observada em apenas um paciente, não permitindo comparações com séries da literatura. Não foram observados casos de tuberculose ganglionar hilar e/ou mediastinal exclusiva e de tuberculose pleural, possivelmente porque somente pacientes com baciloscopia positiva no escarro foram incluídos no estudo. A tuberculose ganglionar decorre da reativação endógena de focos tuberculo-

tos existentes nos gânglios intratorácicos e, por não apresentar comprometimento pulmonar associado, não há escarro para ser examinado. Por sua vez, o derrame pleural é usualmente desacompanhado de lesões pulmonares, não havendo escarro para exame ou a baciloscopia é negativa, embora os bacilos possam ser encontrados através de escarro induzido ou de cultura de micobactérias(123). Quando o derrame pleural é acompanhado por lesões pulmonares e a baciloscopia do escarro é positiva, o caso é classificado como tuberculose pulmonar com derrame pleural associado e não como derrame pleural exclusivo. Alguns autores consideram o derrame pleural como uma forma de tuberculose primária(33;39). Entretanto, esta é uma apresentação relativamente comum da tuberculose pós-primária em ambientes com alta prevalência de tuberculose.

Não se observaram casos de tuberculose pulmonar em pacientes com radiografia de tórax normal. Este tipo de tuberculose tornou-se freqüente após o advento da AIDS(57;66;84;89;90;96;97;102), em pacientes com imunossupressão grave.

Localização Atípica das Lesões Pulmonares

No passado, as formas atípicas da tuberculose no adulto, que ocorriam numa proporção pequena de casos, caracterizavam-se pela presença de lesões pulmonares localizadas nos segmentos anterior do lobo superior e basais do lobo inferior, no lobo médio e na língula (localização atípica), mas eram desacompanhadas de adenomegalias hilares e/ou mediastinais. Em Porto Alegre, de setembro de 1983 a abril de 1987(124), dentre 390 radiografias de tórax de adultos com

tuberculose pulmonar pós-primária, localização atípica foi observada em 2,3% dos casos, taxa igual à obtida em pacientes HIV-, em período subsequente, na mesma unidade ambulatorial(50). Neste último estudo(50), a localização atípica nos pacientes HIV+ mostrou-se significativamente maior (20,0%) do que nos pacientes HIV- (2,3%). As taxas agora encontradas não diferiram significativamente entre os pacientes HIV+ (11,3%) e HIV- (4,7%), em virtude da classificação adotada, pois, como 13 pacientes com localização atípica das lesões apresentavam também adenomegalias associadas, estes foram considerados como tuberculose tipo primária e não como tuberculose pulmonar clássica com localização atípica. Se estes pacientes fossem incluídos, ter-se-ia taxa maior de localização atípica nos pacientes HIV+ (25,6%) do que nos HIV- (4,7%) ($p=0,0001$), semelhante às freqüências anteriormente observadas no estudo do ambulatório(50). A freqüência de localização atípica das lesões não pode ser comparada com os estudos da literatura, por não haver referência aos segmentos pulmonares comprometidos(57;77;80-89;91-102) ou porque a presença de lesão em segmentos atípicos foi agrupada com outros achados radiológicos para definir formas atípicas(80;81;83;90;93;95-97;102;103).

Apesar de não se ter observado significância estatística, a freqüência de localização atípica das lesões nos casos de tuberculose pulmonar clássica nos pacientes HIV+, foi quase duas vezes e meia maior do que a observada nos pacientes HIV-.

Adenomegalias Hilares e/ou Mediastinais

Adenomegalias intratorácicas e lesões pulmonares nos adultos com todos os tipos de tuberculose desta série mostraram-se independentemente associadas ao HIV, à doença multifocal e ao tempo de sintomas. Foram observadas mais freqüentemente nos pacientes HIV+ (20,4%) do que nos HIV- (0,8%), com valores semelhantes aos encontrados no estudo anterior de Porto Alegre (28,3 e 0,4%, respectivamente)(50). Adenomegalias intratorácicas foram mais freqüentes nos pacientes com maior grau de imunossupressão, conforme amplamente documentado na literatura, ocorrendo em maior proporção nos pacientes com AIDS do que nos HIV+ sem AIDS (27,8 vs. 2,9%) (Tabela 5). Taxas maiores de adenomegalias intratorácicas nos pacientes HIV+ foram também observadas em outros estudos da literatura(57;80;82;85;91;94;98-101). Naqueles em que a freqüência desta associação foi semelhante entre pacientes HIV+ e HIV- (79;83;92;103), o resultado pode ser explicado por erros metodológicos, pelo pequeno número de pacientes estudados ou por se tratar de pacientes com menor grau de imunossupressão. Num desses estudos(79), no qual foram constatadas taxas elevadas de adenomegalias tanto nos pacientes HIV+ (32,9%) quanto nos HIV- (20,8%), casos não comprovados de tuberculose foram incluídos na análise. Outro estudo, realizado na África(83), mostrou também taxas de adenomegalias altas nos dois grupos de pacientes (30,2% e 21,0% nos pacientes HIV+ e HIV-, respectivamente). A elevada freqüência de adenomegalias nos adultos HIV- não pode ser explicada pela ocorrência de tuberculose primária, pois isso seria incompatível com situação epidemiológica da região, onde a prevalência de infecção tuberculosa é alta já na infância(125). Uma explicação possível seria que o

fator racial tivesse favorecido o aparecimento de adenomegalias nesses pacientes(36;126-128). Em um terceiro estudo(92), foram identificadas taxas mais baixas de adenomegalias, tanto nos pacientes HIV+ (3,1%) quanto nos HIV- (1,4%), provavelmente decorrentes do menor comprometimento da imunidade dos pacientes avaliados quando comparados a outras séries da literatura, por se tratarem de casos novos de tuberculose em pacientes ambulatoriais. Outra possibilidade é que os achados possam estar associados à inclusão de casos não comprovados de tuberculose. No estudo conduzido em Pernambuco, Brasil(103), embora a taxa de adenomegalias tenha sido maior nos pacientes HIV+ (10,4%) do que nos HIV- (3,4%), não foi observada significância estatística, devido ao pequeno número de pacientes HIV+ avaliados. Além disto, foram incluídos neste estudo crianças e casos não comprovados de tuberculose.

Nos pacientes HIV+, a freqüência de adenomegalias intratorácicas associadas a lesões pulmonares encontradas na literatura variou de 3,1% a 62,5%, com média de 27,2%(50;57;59;64;66;77;79;80;82-87;89-95;97-103), semelhante à taxa agora obtida (20,4%). Nos pacientes HIV-, a literatura registra taxas que variam de 1,4% a 37,5%, com média de 9,6%(50;57;79;80;82;83;85;86;91;92;94;95;98-101;103), superior à encontrada neste (0,8%) e no estudo anterior conduzido em Porto Alegre (0,4%)(50). Deixando-se de lado a possibilidade de erros metodológicos e de erros na interpretação das radiografias, essa diferença pode ser explicada pela ocorrência de tuberculose primária em adultos em países com baixa prevalência de tuberculose, como nos EUA, onde vários trabalhos foram desenvolvidos(57;59;64;66;77;82;87;89;90;93;95;97). Além disso, sabe-se que

adenomegalias intratorácicas podem ocorrer em adultos HIV-, na dependência de fatores raciais, sendo mais freqüentes em pretos, o que poderia explicar as taxas maiores observadas nos estudos realizados na África(79;83;85;86;91;92;98-101).

Cavidade nas Lesões Pulmonares

Neste estudo, os pacientes HIV+ apresentaram freqüência menor de lesões escavadas do que os HIV- (70,8 vs. 91,5%) (Tabela 3). Isso já havia sido detectado no estudo anterior conduzido em pacientes ambulatoriais em Porto Alegre (39,4 e 76,1%, respectivamente nos pacientes HIV+ e HIV-)(50). Outras séries da literatura registraram freqüências menores de cavidades nos pacientes HIV+ do que nos HIV-. A freqüência de cavidades nos pacientes HIV+ variou de 0% a 71,4%(15;50;57;59;64;66;77;79;80;82-86;89;91-93;95;98-101;103), com média de 34,6%, inferior aos 70,8% obtidos neste estudo. Somente em quatro destas séries(15;80;83;100) os valores foram semelhantes aos agora obtidos. Da mesma forma que o observado na literatura, lesões pulmonares escavadas foram menos freqüentes nos pacientes HIV+ com maior grau de imunossupressão. Nos pacientes HIV-, as taxas variaram de 44,3% a 90,9%(15;57;79;80;82-86;91;92;95;98-101;103), com média de 70,8%, também inferior aos 91,5% obtidos neste estudo. Em cinco destas séries a freqüência de cavidades nos pacientes HIV- foi similar a obtida no presente estudo(15;80;85;86;101).

As taxas maiores de cavidades nos pacientes do presente estudo, tanto HIV+ quanto HIV-, devem-se, possivelmente, ao retardo no diagnóstico. Estes são pacientes com tempo prolongado de sintomas, 48% deles com tempo superi-

or a 90 dias, que entram no Programa de Controle da Tuberculose do Rio Grande do Sul através do hospital de referência, uma vez que não foram diagnosticados na rede ambulatorial ou, se foram, não apresentavam condições clínicas para tratamento ambulatorial, sendo encaminhados ao hospital. Um estudo(100), que avaliou pacientes com tempo prolongado de sintomas, em média 127 dias nos pacientes HIV+ e 143 dias nos HIV-, observou taxas elevadas de lesões escavadas nos dois grupos (59,3 e 71,7%, respectivamente), embora a freqüência de cavidade nos pacientes HIV- tenha sido menor do que os 91,5% observados neste estudo. Além do retardo diagnóstico é possível que, em locais com alta prevalência de tuberculose, os pacientes HIV+ adoeçam numa fase em que sua imunidade celular encontra-se relativamente intacta, antes de desenvolver AIDS, apresentando, por isso, lesões escavadas(80). Isso é consistente com dados experimentais que indicam que a formação de cavidade requer uma hipersensibilidade retardada intacta e uma vigorosa reatividade linfocítica aos antígenos do *Mycobacterium tuberculosis*(129;130).

Derrame Pleural Associado a Lesões Pulmonares

Não se observou diferença na freqüência de derrame pleural associado a lesões pulmonares entre os pacientes HIV+ e HIV- (18,6 vs. 14,4%) (Tabela 3). A literatura registra proporções semelhantes de derrame pleural em comparação aos dados desta série, variando de 7,8 a 48,3% (média de 18,3%) nos pacientes HIV+(59;64;66;77;80;83-87;89-93;95;98-103) e 1,8 a 26,3% (média de 9,3%) nos pacientes HIV-(80;83;85;86;91;92;95;98-101;103).

Alterações na Radiografia de Tórax e Valores de CD4 nos Pacientes HIV+

A tuberculose pulmonar clássica foi observada em somente 26,7% dos pacientes HIV+ com valores de $CD4 \leq 200$ células/mm³ e em 70,4% daqueles com $CD4 > 200$ células/mm³ (Figura 20). Estes valores estão de acordo com os obtidos em estudo com 133 pacientes HIV+(90), em que foi realizado contagem de CD4 em proporção semelhante a deste estudo, que encontrou tuberculose pulmonar pós-primária em 22,9% dos pacientes com $CD4 < 200$ e em 55,0% daqueles com $CD4 > 200$ células/mm³. Outro estudo(93) demonstrou que apresentação típica da tuberculose pulmonar em adultos ocorreu em apenas 37,1% de 35 pacientes HIV+, sendo a freqüência menor nos pacientes com $CD4 < 200$ células/mm³ (19,2%) do que nos pacientes com $CD4 \geq 200$ células/mm³ (88,9%). No presente estudo, a freqüência de tuberculose pulmonar clássica nos pacientes com $CD4 \leq 200$ células/mm³ foi baixa, em consequência do aumento de casos de tuberculose miliar e de tuberculose tipo primária. Os valores de CD4 nos pacientes com tuberculose pulmonar clássica [266 (46 – 1288) células/mm³] foram semelhantes aos obtidos em estudo que avaliou o CD4 em pacientes HIV+ com tuberculose pulmonar sem adenomegalias intratorácicas [299 (34 – 644) células/mm³](82).

Diferente do esperado, a freqüência de pneumonia tuberculosa foi semelhante entre os pacientes HIV+ com $CD4 \leq 200$ e > 200 células/mm³. Já a freqüência de tuberculose miliar foi maior nos pacientes HIV+ com $CD4 \leq 200$ células/mm³ do que naqueles com $CD4 > 200$ células/mm³. A tuberculose tipo primária

ria ocorreu somente em pacientes HIV+ com $CD4 \leq 200$ células/mm³ (Figura 20), sendo que todos apresentavam menos do que 100 células/mm³, comprovando que esta forma de apresentação da tuberculose ocorre em pacientes com imunossupressão avançada. Estes dados não são discutidos na literatura consultada.

No presente estudo não foram identificados casos de tuberculose pulmonar com radiografia de tórax normal. Entretanto, a literatura registra que os valores de CD4 são baixos neste tipo de tuberculose(90;96;97). Um dos estudos(90) relatou que 10 de 11 pacientes HIV+ com tuberculose pulmonar e radiografia de tórax normal apresentavam valores de $CD4 < 200$ células/mm³. Outro(97) mostrou que dentre 16 pacientes HIV+ com tuberculose pulmonar e $CD4 < 200$ células/mm³, a radiografia de tórax foi normal em 3 (18,8%).

Os valores de CD4 foram semelhantes entre os pacientes HIV+ com tuberculose pulmonar clássica com lesões pulmonares em localização atípica e os com localização usual, sugerindo que esta característica radiológica, quando desacompanhada de adenomegalias intratorácicas, não tem relação maior com a imunossupressão.

Considerando-se em conjunto todos os tipos de tuberculose, nos pacientes com adenomegalias intratorácicas desta série os valores de CD4 foram mais baixos do que naqueles sem adenomegalias [47 (3 -268) vs. 266 (7 – 1288) células/mm³, respectivamente], semelhantemente ao observado na literatura(82). A presença de adenomegalias hilares e/ou mediastinais associadas a lesões pulmonares foi mais freqüente nos pacientes HIV+ com $CD4 \leq 200$ células/mm³ do que nos demais, sendo 13,5 vezes maior do que nos pacientes com $CD4 > 200$

células/mm³ (50,0 vs. 3,7%) e 62,5 vezes maior do que nos pacientes HIV- (50,0 vs. 0,8%). Estudos que avaliaram a presença de adenomegalias intratorácicas nos pacientes HIV+, em relação aos valores de CD4(87;89;92;93), encontraram prevalências que variaram de 20,0% a 36,2% nos pacientes com CD4 ≤ 200 células/mm³ e de 6,7% a 13,3% nos pacientes com CD4 > 200 células/mm³, semelhantes às taxas obtidas no presente estudo. Portanto, a presença de adenomegalias intratorácicas em adultos com tuberculose pulmonar é, sem dúvida nenhuma, sugestiva de imunossupressão grave, principalmente se o quadro radiológico for caracterizado como sendo de tuberculose tipo primária.

A presença de lesões pulmonares escavadas foi menos freqüente nos pacientes com CD4 ≤ 200 células/mm³ (53,3%) do que naqueles com valores > 200 células/mm³ (85,2%) (Tabela 9). Estas freqüências foram semelhantes às observadas em estudo conduzido na África(15), 56,2% e 79,1% para pacientes com CD4 < 200 e CD4 ≥ 200 células/mm³, respectivamente. Outros estudos(92;93) encontraram valores menores, 28,9% e 15,4%, para pacientes com CD4 < 200 células/mm³ e 53,0% e 66,7%, para aqueles com CD4 > 200 células/mm³. Estes dados indicam que a presença de cavidades nas lesões pulmonares se torna menos freqüente à medida que a imunossupressão progride.

O derrame pleural associado a lesões pulmonares ocorreu em proporções semelhantes entre os pacientes com CD4 ≤ 200 células/mm³ (20,0%) e aqueles com CD4 > 200 células/mm³ (14,8%) (Tabela 9). Não foi possível realizar comparação com relação aos valores de CD4 neste tipo de apresentação radiológica, por não existirem dados disponíveis na literatura.

Nesta série, os valores baixos de CD4 observados nos pacientes com AIDS podem ser reflexo da falta de tratamento efetivo com antiretrovirais, considerando-se que apenas uma pequena proporção de pacientes (20,3%) fazia uso destes medicamentos e, mesmo assim, por pouco tempo e de forma irregular.

É importante ressaltar que os valores de CD4 foram determinados mais frequentemente nos pacientes HIV+ com AIDS do que nos sem AIDS, portanto com imunossupressão mais grave. Sendo assim, este viés metodológico pode levar a conclusões espúrias.

Com a introdução da *highly active antiretroviral therapy* (HAART), que reduziu a morbidade e a mortalidade causada pela AIDS(131-135), tem-se observado diminuição na incidência de tuberculose em pacientes HIV+(136;137) e aumento nos valores de CD4(136;138). Com isso, espera-se que a tuberculose volte a se manifestar na sua forma clássica em pacientes com AIDS sob tratamento adequado. Em estudo que avaliou a apresentação radiológica em pacientes co-infectados usando e não usando HAART, verificou-se, no primeiro grupo, maior frequência de quadro típico de tuberculose pós-primária, observação esta consistente com a restauração dos valores de CD4 com a terapia antiretroviral(139).

Alterações na Radiografia de Tórax e Valores de Linfócitos Totais

Como foi observado forte correlação entre os valores de linfócitos totais e de linfócitos CD4 (Figura 21) e considerando que, muitas vezes, a determinação dos valores de CD4 não se encontra disponível, discute-se se a contagem de linfóci-

tos totais no sangue periférico poderá ou não contribuir para o atendimento de pacientes com a co-infecção tuberculose e AIDS.

Neste estudo, o ponto de corte para valores de linfócitos totais foi definido como sendo 1500 células/mm³ a partir da constatação de que, dentre os 30 pacientes com valores de linfócitos CD4 \leq 200 células/mm³, 93,3% apresentavam valores de linfócitos totais menores do que 1500 células/mm³.

Os pacientes com valores de linfócitos totais \leq 1500 células/mm³ mais frequentemente apresentavam adenomegalias superficiais associadas à tuberculose pulmonar (doença multifocal) e infecção pelo HIV do que aqueles com linfócitos $>$ 1500 células/mm³ (Tabela 10).

A frequência maior de tuberculose tipo primária (12,9 vs. 1,7%) e de adenomegalias intratorácicas (21,2 vs. 2,6%) (Figura 22) e menor de lesões pulmonares escavadas (75,3 vs. 87,0%) (Tabela 11), situações estas associadas à imunossupressão, nos pacientes com linfócitos \leq 1500 células/mm³ do que naqueles com valores maiores, está a indicar que os valores de linfócitos podem ser utilizados como marcador de deficiência imunológica. Estudo(15) que avaliou os valores de linfócitos totais concluiu que a linfopenia (linfócitos totais $<$ 1000 células/mm³) estava fortemente associada a contagens de CD4 $<$ 200 células/mm³, podendo ser considerada um bom marcador de disfunção imunológica.

Alterações na Radiografia de Tórax e Adenomegalias Superficiais

Assumindo-se que a presença de adenomegalias superficiais em paciente com tuberculose pulmonar se deva ao comprometimento associado dos gânglios

linfáticos pela tuberculose, isto corresponderia à doença em mais do que um foco, designada neste estudo como doença multifocal. A tuberculose em adultos se caracterizava por ser uma doença unifocal. Somente ocorria envolvimento de mais do que um órgão nos casos de tuberculose miliar e de tuberculose de excreção, quando os bacilos se disseminavam por via canalicular, devido ao longo tempo de sintomas. Na série previamente estudada em Porto Alegre(50), quando os pacientes com tuberculose miliar foram excluídos, o comprometimento de mais do que um órgão ocorreu em 17,7% dos pacientes HIV+ e em 2,7% dos pacientes HIV-, proporções semelhantes às encontradas no presente estudo. Da mesma forma, outro estudo(82), que definia como doença disseminada a presença de lesões em dois ou mais órgãos extrapulmonares não contíguos, a maioria das vezes gânglios linfáticos, revelou que casos com tuberculose disseminada eram mais freqüentes nos pacientes HIV+ do que nos HIV- (28,0 vs. 6,0; $p < 0,01$).

Neste estudo, a infecção pelo HIV mostrou-se independentemente associada à presença de adenomegalias superficiais em paciente com tuberculose pulmonar. Dentre os pacientes HIV+, esta forma de apresentação clínico-radiológica da tuberculose ocorreu somente naqueles com AIDS, independentemente dos valores de CD4.

Os valores de CD4 observados nos pacientes HIV+ com doença multifocal deste estudo [108 (3 – 393) células/mm³] foram semelhantes aos obtidos em pacientes com tuberculose disseminada avaliados em outro estudo [79 (11 – 238) células/mm³](82).

A proporção maior de tuberculose miliar (40,0 vs. 8,0%) e de tuberculose tipo primária (20,0 vs. 5,0%) (Figura 23), e menor de casos com lesões pulmonares escavadas (50,0 vs. 86,1%) (Tabela 14), nos pacientes com doença multifocal do que naqueles sem doença multifocal, sugere que a presença de gânglios linfáticos superficiais aumentados de volume pode ser indicativa de imunossupressão avançada.

Alterações Clínico-Radiológicas em Pacientes HIV+ sem AIDS e Pacientes HIV-.

Os pacientes HIV+ sem AIDS diferenciaram-se dos pacientes HIV- apenas por serem mais jovens, usarem drogas ilícitas mais freqüentemente e apresentarem menor freqüência de mau estado geral (Tabela 6). Dessa forma, as freqüências de tuberculose multifocal, tuberculose tipo primária, tuberculose miliar, lesões em localização atípica nos casos de tuberculose pulmonar clássica, adenomegalias intratorácicas associadas a lesões pulmonares em todos os tipos de tuberculose e de lesões escavadas foram semelhantes nos dois grupos (Figura 18 e Tabelas 6 e 7). Estes achados indicam que a apresentação clínico-radiológica da tuberculose pulmonar nos pacientes HIV+ sem AIDS não difere da observada nos pacientes HIV-.

Formas de Tuberculose Definidoras de AIDS em Pacientes HIV+

Nos países com baixa prevalência de tuberculose, como os Estados Unidos da América, onde a epidemia da AIDS provocou o recrudescimento da tuberculo-

se, pela reativação de bacilos em pessoas previamente infectadas, é admissível utilizar a simples presença de tuberculose pulmonar para classificar pacientes HIV+ como portadores de AIDS(121), não sendo necessário, para isso, utilizar apresentações atípicas.

Em locais de alta prevalência de tuberculose como o Brasil e, em especial, em municípios como Porto Alegre, onde são notificados anualmente mais do que 100 casos de tuberculose por 100.000 habitantes, é adequada a utilização do Critério Rio de Janeiro/Caracas(122), que considera a tuberculose como indicativa de AIDS somente nas suas formas atípicas. Neste estudo, apesar de todos os pacientes HIV+ terem tuberculose, o que reconhecidamente acelera o curso clínico da infecção pelo HIV(140-142), entre aqueles sem doenças oportunistas associadas, apenas 2,9% apresentaram tuberculose tipo primária. Por outro lado, estas formas atípicas de tuberculose, ocorreram somente em pacientes com valores de $CD4 \leq 200$ células/mm³, portanto com AIDS, de acordo com os critérios do CDC(121). Além disto, os pacientes com tuberculose pulmonar e adenomegalias superficiais associadas (doença multifocal) apresentavam doenças oportunistas classicamente relacionadas com imunossupressão, sendo, portanto, portadores de AIDS. Assim, parece razoável que estas apresentações clínico-radiológicas da tuberculose sejam consideradas como atípicas e utilizadas para definir AIDS. Esta posição tem respaldo nos dados de Shafer e cols(82) que mostraram que pacientes com adenomegalias intratorácicas ou com tuberculose disseminada eram mais imunossuprimidos do que pacientes sem estas alterações.

CONCLUSÕES

1. Em pacientes adultos HIV+, além das formas comuns de comprometimento pulmonar pela tuberculose (tuberculose pulmonar clássica, tuberculose miliar, pneumonia tuberculosa e tuberculoma), observam-se formas atípicas da doença (tuberculose tipo primária), com adenomegalias intratorácicas associadas a focos de consolidação peri-hilares ou em segmentos pulmonares antes raramente afetados (anterior do lobo superior, basais do lobo inferior, lobo médio e língula).

2. Casos de tuberculose de disseminação hemática e de pneumonia tuberculosa foram mais freqüentes nos pacientes HIV+ do que nos HIV-. As formas atípicas foram observadas exclusivamente nos pacientes HIV+.

3. Os dados obtidos sugerem que as diferenças encontradas nos tipos de tuberculose entre pacientes HIV+ e HIV- decorrem da deficiência imunológica determinada pelo HIV. Pacientes HIV+ sem AIDS não diferiram dos pacientes HIV- com relação a esse aspecto. Por outro lado, pacientes com imunossupressão mais grave freqüentemente apresentaram freqüências maiores de tuberculose miliar e de tuberculose tipo primária, esta última forma observada apenas naqueles com valores de $CD4 \leq 200$ células/mm³.

4. Pacientes com linfócitos totais no sangue periférico ≤ 1500 células/mm³ apresentaram freqüências maiores de tuberculose miliar e de tuberculose tipo primária, e menores de lesões pulmonares escavadas do que aqueles com valores maiores dessas células.

5. A presença de adenomegalias intratorácicas, em todos os tipos de tuberculose, mostrou associação com a infecção pelo HIV e, em menor intensidade, com a presença de adenomegalias superficiais.

6. A presença de adenomegalias superficiais mostrou-se associada à infecção pelo HIV.

RECOMENDAÇÕES

Com base nos achados deste estudo e em dados da literatura internacional(8;51;77) fazem-se as seguintes recomendações:

1. Havendo suspeita clínica de tuberculose, a investigação deve prosseguir, mesmo que as lesões radiológicas não sejam típicas;
2. Em caso de diagnóstico de tuberculose com apresentação clínico-radiológica atípica (tuberculose tipo primária ou doença multifocal) é recomenda-

da a realização do teste anti-HIV. Se o teste for positivo os valores de CD4 devem ser determinados e os pacientes devem ser avaliados na busca de doenças oportunistas associadas;

3. Adultos HIV+ com tuberculose tipo primária e/ou doença multifocal devem ser considerados como tendo AIDS.

4. Em locais onde a determinação dos linfócitos T CD4 não se encontra disponível, a contagem de linfócitos totais no sangue periférico pode ser utilizada para estimativa da imunidade em pacientes HIV+.

REFERÊNCIAS

- (1) Davis SD, Yankelevitz DF, Williams T, Henschke CI. Pulmonary tuberculosis in immunocompromised hosts: epidemiological, clinical, and radiological assessment. *Semin Roentgenol* 1993; 28(2):119-130.
- (2) Raviglione MC, Snider DE, Jr., Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995; 273(3):220-226.
- (3) Centers for Disease Control. Tuberculosis - United States, 1985 - and the Possible Impact of Human T-Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy-Associated Virus Infection. *MMWR* 1986; 35:74-76.

- (4) Centers for Disease Control. Current Trends Tuberculosis - United States, 1985. MMWR 1986; 35(45):699-703.
- (5) Rieder HL, Cauthen GM, Kelly GD, Bloch AB, Snider DE, Jr. Tuberculosis in the United States. JAMA 1989; 262(3):385-389.
- (6) Rieder HL, Snider DE, Jr. Tuberculosis and the acquired immunodeficiency syndrome. Chest 1986; 90(4):469-470.
- (7) Centers for Disease Control. Tuberculosis and Acquired Immunodeficiency Syndrome - Florida. MMWR 1986; 35(37):587-590.
- (8) Diagnosis and management of mycobacterial infection and disease in persons with human immunodeficiency virus infection. Centers for Disease Control, U.S. Department of Health and Human Services. Ann Intern Med 1987; 106(2):254-256.
- (9) Centers for Disease Control. Tuberculosis and Acquired Immunodeficiency Syndrome - New York City. MMWR 1987; 36(48):785-790, 795.
- (10) Centers for Disease Control. Current Trends Update: Tuberculosis Elimination - United States. MMWR 1990; 39(10):153-156.
- (11) Centers for Disease Control. Tuberculosis Morbidity - United States, 1994. MMWR 1995; 44(20):387-389, 395.

- (12) Garay SM. Tuberculosis and the Human Immunodeficiency Virus Infection. In: Rom WN, and Garay SM, editors. Tuberculosis. Boston, New York, Toronto, London: Little, Brown and Company, 1996: 443-465.
- (13) De Cock KM, Soro B, Coulibaly IM, Lucas SB. Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. JAMA 1992; 268(12):1581-1587.
- (14) Elliott AM, Luo N, Tembo G, Halwiindi B, Steenbergen G, Machiels L et al. Impact of HIV on tuberculosis in Zambia: a cross sectional study. BMJ 1990; 301(6749):412-415.
- (15) Mukadi Y, Perriens JH, St Louis ME, Brown C, Prignot J, Willame JC et al. Spectrum of immunodeficiency in HIV-1-infected patients with pulmonary tuberculosis in Zaire. Lancet 1993; 342(8864):143-146.
- (16) Indicadores de Morbidade e Fatores de Risco. Taxas de Incidência de Tuberculose 2000. Ministério da Saúde/FANASA/CENEPI. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe.idb2001/d0202def>. 2001.
Ref Type: Internet Communication
- (17) Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE, Jr. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1991; 324(23):1644-1650.
- (18) 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(7):677-686.

- (19) Aerts D, Jobim R. The epidemiological profile of tuberculosis in southern Brazil in times of AIDS. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8(6):785-791.
- (20) Programa Nacional DST/AIDS. Ministério da Saúde, Brasília, Brasil, 2003. <http://www.aids.gov.br/finaldadosaids.htm>. 2003.
Ref Type: Internet Communication
- (21) Haque AK. The pathology and pathophysiology of mycobacterial infections. J Thorac Imaging 1990; 5(2):8-16.
- (22) American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1990; 142(3):725-735.
- (23) Powell KE, Farer LS. The rising age of the tuberculosis patient: a sign of success and failure. J Infect Dis 1980; 142(6):946-948.
- (24) Small PM, Fujiwara PI. Management of tuberculosis in the United States. N Engl J Med 2001; 345(3):189-200.
- (25) Molloy A, and Kaplan G. Cell-Mediated Immune Response. In: Rom WN, and Garay SM, editors. Tuberculosis. Boston, New York, Toronto & London: Little, Brown and Company, 1996: 305-314.
- (26) Bender BS, Davidson BL, Kline R, Brown C, Quinn TC. Role of the mononuclear phagocyte system in the immunopathogenesis of human

- immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis* 1988; 10(6):1142-1154.
- (27) Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989; 320(9):545-550.
- (28) Dannenberg AJ. Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Rev Infect Dis* 1989; 11 Suppl 2:S369-S378.
- (29) Di Perri G, Cruciani M, Danzi MC, Luzzati R, De Checchi G, Malena M et al. Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. *Lancet* 1989; 2(8678-8679):1502-1504.
- (30) American Thoracic Society. Targeted tuberculin test and treatment of tuberculosis latent infection. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49:1-51.
- (31) Long R, Scalcini M, Manfreda J, Carre G, Philippe E, Hershfield E et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 on tuberculosis in rural Haiti. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(1):69-73.
- (32) Braun MM, Badi N, Ryder RW, Baende E, Mukadi Y, Nsuami M et al. A retrospective cohort study of the risk of tuberculosis among women of childbearing age with HIV infection in Zaire. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(3):501-504.

- (33) Stead WW, Kerby GR, Schlueter DP, Jordahl CW. The Clinical Spectrum of Primary Tuberculosis in Adults. Confusion with Reinfection in the Pathogenesis of Chronic Tuberculosis. *Ann Intern Med* 1968; 68:731-745.
- (34) Khan MA, Kovnat DM, Bachus B, Whitcomb ME, Brody JS, Snider GL. Clinical and Roentgenographic Spectrum of Pulmonary Tuberculosis in Adult. *American J Med* 1977; 62:31-38.
- (35) Woodring JH, Vandiviere HM, Fried AM, Dillon ML, Williams TD, Melvin IG. Update: the radiographic features of pulmonary tuberculosis. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 146(3):497-506.
- (36) Kent DC, Elliott RC. Hilar Adenopathy in Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1967; 96:439-450.
- (37) Buckner CB, Walker CW. Radiologic manifestations of adult tuberculosis. *J Thorac Imaging* 1990; 5(2):28-37.
- (38) Buckner CB, Leithiser RE, Walker CW, Allison JW. The changing epidemiology of tuberculosis and other mycobacterial infections in the United States: implications for the radiologist. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156(2):255-264.
- (39) McAdams HP, Erasmus J, Winter JA. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995; 33(4):655-678.

- (40) Leung AN, Muller NL, Pineda PR, FitzGerald JM. Primary tuberculosis in childhood: radiographic manifestations. *Radiology* 1992; 182(1):87-91.
- (41) Picon PD, Rizzon CFC, Azambuja HCP, Della Giustina ML, e Ossanai Junior J. Tuberculose na criança. In: Picon PD, Rizzon CFC, e Ott WP, editors. *Tuberculose: Epidemiologia, Diagnóstico e Tratamento em Clínica e Saúde Pública*. Rio de Janeiro: MEDSI, 1993: 247-267.
- (42) Reed MH, Pagtakhan RD, Zylak CJ, Berg TJ. Radiologic features of miliary tuberculosis in children and adults. *J Can Assoc Radiol* 1977; 28:175-181.
- (43) Rich AR. El problema del origen apical de la tuberculosis pulmonar del tipo adulto. In: Rich AR, editor. *Patogenia de la Tuberculosis*. Buenos Aires: Editorial Alfa, 1946: 664-673.
- (44) Goodwin RA, Des Prez R. Apical localization of pulmonary tuberculosis, chronic pulmonary histoplasmosis, and progressive massive fibrosis of the lung. *Chest* 1983; 83(5):801-805.
- (45) Miller WT, MacGregor RR. Tuberculosis: Frequency of unusual radiographic findings. *Am J Roentgenol* 1978; 130:867-875.
- (46) Infectious Disease of the Lungs: Postprimary tuberculosis. In: Fraser RG, Paré JAP, Paré PD, Fraser RS, and Genereux GP, editors. *Diagnosis of Diseases of the Chest*. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders Company, 1989: 897-932.

- (47) Weaver RA. Unusual radiographic presentation of pulmonary tuberculosis in diabetic patients. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109:162-163.
- (48) Picon PD, Rizzon CFC, Hoeffel JR filho, Porto NS, e Oliveira MEM. Pneumonia tuberculosa. In: Picon PD, Rizzon CFC, e Ott WP, editors. *Tuberculose: Epidemiologia, Diagnóstico e Tratamento em Clínica e Saúde Pública*. Rio de Janeiro: MEDSI, 1993: 291-306.
- (49) Berger HW, Granada MG. Lower lung field tuberculosis. *Chest* 1974; 65(5):522-526.
- (50) Picon PD, Della Giustina ML, Bassanesi SL, Ferreira RLT, Dossin TJ, Schwarzbald AV, Alencastro PR e Caramori MLA. Tuberculose em pacientes HIV+ e HIV- no início da epidemia de AIDS no Rio grande do Sul, Brasil. I Workshop da Rede de Tuberculose, Rio de Janeiro, Brasil . 2002.
Ref Type: Abstract
- (51) Snider DE Jr, Hopwell PC, Mills J, Reichman LB. Mycobacterioses and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rew Respir Dis* 1987; 136:492-496.
- (52) Picon PD, Della Giustina ML, Silva LCC. Apresentação da tuberculose em adultos antes da epidemia de AIDS no Rio Grande do Sul, Brasil. 1989.
Ref Type: Unpublished Work

- (53) Pitchenik AE, Fischl MA, Dickinson GM, Becker DM, Fournier AM, O'Connell MT et al. Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among Haitians: evidence of a new acquired immunodeficiency state. *Ann Intern Med* 1983; 98(3):277-284.
- (54) Vieira J, Frank E, Spira TJ, Landesman SH. Acquired immune deficiency in Haitians: opportunistic infections in previously healthy Haitian immigrants. *N Engl J Med* 1983; 308(3):125-129.
- (55) Pape JW, Liataud B, Thomas F, Mathurin JR, St Amand MM, Boncy M et al. Characteristics of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in Haiti. *N Engl J Med* 1983; 309(16):945-950.
- (56) Maayan S, Wormser GP, Hewlett D, Miller SN, Duncanson FP, Rodriguez A et al. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in an economically disadvantaged population. *Arch Intern Med* 1985; 145(9):1607-1612.
- (57) Pitchenik AE, Burr J, Suarez M, Fertel D, Gonzalez G, Moas C. Human T-cell lymphotropic virus-III (HTLV-III) seropositivity and related disease among 71 consecutive patients in whom tuberculosis was diagnosed. A prospective study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135(4):875-879.
- (58) Pitchenik AE, Fertel D, Bloch AB. Mycobacterial disease: epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Chest Med* 1988; 9(3):425-441.

- (59) Sunderam G, McDonald RJ, Maniatis T, Oleske J, Kapila R, Reichman LB. Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *JAMA* 1986; 256(3):362-366.
- (60) Louie E, Rice LB, Holzman RS. Tuberculosis in non-Haitian patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1986; 90(4):542-545.
- (61) Pitchenik AE, Cole C, Russell BW, Fischl MA, Spira TJ, Snider DE, Jr. Tuberculosis, atypical mycobacteriosis, and the acquired immunodeficiency syndrome among Haitian and non-Haitian patients in south Florida. *Ann Intern Med* 1984; 101(5):641-645.
- (62) Chaisson RE, Schechter GF, Theuer CP, Rutherford GW, Echenberg DF, Hopewell PC. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical features, response to therapy, and survival. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136(3):570-574.
- (63) Handwerker S, Mildvan D, Senie R, McKinley FW. Tuberculosis and the acquired immunodeficiency syndrome at a New York City hospital: 1978-1985. *Chest* 1987; 91(2):176-180.
- (64) Modilevsky T, Sattler FR, Barnes PF. Mycobacterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1989; 149(10):2201-2205.

- (65) Theuer CP, Hopewell PC, Elias D, Schechter GF, Rutherford GW, Chaisson RE. Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. *J Infect Dis* 1990; 162(1):8-12.
- (66) Kramer F, Modilevsky T, Walianny AR, Leedom JM, Barnes PF. Delayed diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1990; 89(4):451-456.
- (67) Chaisson RE, Slutkin G. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1989; 159(1):96-100.
- (68) FitzGerald JM, Grzybowski S, Allen EA. The impact of human immunodeficiency virus infection on tuberculosis and its control. *Chest* 1991; 100(1):191-200.
- (69) Zalowski P, Fligel S, Berlin GW, Johnson L Jr. Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency. *JAMA* 1982; 248:2980-2982.
- (70) Cohen RJ, Samoszuk MK, Busch D, Lagios M. Occult infections with *M. intracellulare* in bone-marrow biopsy specimens from patients with AIDS. *N Engl J Med* 1983; 308(24):1475-1476.
- (71) Macher AM, Kovacs JA, Gill V, Roberts GD, Ames J, Park CH et al. Bacteremia due to *Mycobacterium avium-intracellulare* in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1983; 99(6):782-785.

- (72) Eng RH, Forrester C, Smith SM, Sobel H. Mycobacterium xenopi infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Chest 1984; 86(1):145-147.
- (73) Wong B, Edwards FF, Kiehn TE, Whimbey E, Donnelly H, Bernard EM et al. Continuous high-grade mycobacterium avium-intracellulare bacteremia in patients with the acquired immune deficiency syndrome. Am J Med 1985; 78(1):35-40.
- (74) Centers for Disease Control. Epidemiologic Notes and Reports Disseminated Mycobacterium bovis Infection from BCG Vaccination of a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome. MMWR 1985; 34(16):227-228.
- (75) Goodman PC. Pulmonary tuberculosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. J Thorac Imaging 1990; 5(2):38-45.
- (76) Goodman PC. Tuberculosis and AIDS. Radiol Clin North Am 1995; 33(4):707-717.
- (77) Pitchenik AE, Rubinson HA. The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS. Am Rev Respir Dis 1985; 131(3):393-396.
- (78) Pitchenik AE, Russell BW, Cleary T, Pejovic I, Cole C, Snider DE, Jr. The prevalence of tuberculosis and drug resistance among Haitians. N Engl J Med 1982; 307(3):162-165.

- (79) Colebunders RL, Ryder RW, Nzilambi N, Dikilu K, Willame JC, Kaboto M et al. HIV infection in patients with tuberculosis in Kinshasa, Zaire. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139(5):1082-1085.
- (80) Long R, Maycher B, Scalcini M, Manfreda J. The chest roentgenogram in pulmonary tuberculosis patients seropositive for human immunodeficiency virus type 1. *Chest* 1991; 99(1):123-127.
- (81) Eriki PP, Okwera A, Aisu T, Morrissey AB, Ellner JJ, Daniel TM. The influence of human immunodeficiency virus infection on tuberculosis in Kampala, Uganda. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(1):185-187.
- (82) Shafer RW, Chirgwin KD, Glatt AE, Dahdouh MA, Landesman SH, Suster B. HIV prevalence, immunosuppression, and drug resistance in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS. *AIDS* 1991; 5(4):399-405.
- (83) Noronha D, Pallangyo KJ, Ndosu BN, Lweno H, Sabuka SR. Radiological features of pulmonary tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *East Afr Med J* 1991; 68(3):210-215.
- (84) Gutiérrez J, Miralles R, Coll J, Alvarez C, Sanz M, Rubiés-Prat J. Radiographic findings in pulmonary tuberculosis: the influence of human immunodeficiency virus infection. *Eur J Radiol* 1991; 12:234-237.
- (85) Saks AM, Posner R. Tuberculosis in HIV positive patients in South Africa: a comparative radiological study with HIV negative patients. *Clin Radiol* 1992; 46(6):387-390.

- (86) Batungwanayo J, Taelman H, Dhote R, Bogaerts J, Allen S, Van de PP. Pulmonary tuberculosis in Kigali, Rwanda. Impact of human immunodeficiency virus infection on clinical and radiographic presentation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(1):53-56.
- (87) Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(5):1292-1297.
- (88) Pastores SM, Naidich DP, Aranda CP, McGuinness G, Rom WN. Intrathoracic adenopathy associated with pulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1993; 103(5):1433-1437.
- (89) Perlman DC, el Sadr WM, Nelson ET, Matts JP, Telzak EE, Salomon N et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis* 1997; 25(2):242-246.
- (90) Greenberg SD, Frager D, Suster B, Walker S, Stavropoulos C, Rothpearl A. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology* 1994; 193(1):115-119.

- (91) Pozniak AL, MacLeod GA, Ndlovu D, Ross E, Mahari M, Weinberg J. Clinical and chest radiographic features of tuberculosis associated with human immunodeficiency virus in Zimbabwe. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(5 Pt 1):1558-1561.
- (92) Abouya L, Coulibaly IM, Coulibaly D, Kassim S, Ackah A, Greenberg AE et al. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis in HIV-1 and HIV-2-infected patients in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Tuber Lung Dis* 1995; 76(5):436-440.
- (93) Keiper MD, Beumont M, Elshami A, Langlotz CP, Miller WT, Jr. CD4 T lymphocyte count and the radiographic presentation of pulmonary tuberculosis. A study of the relationship between these factors in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1995; 107(1):74-80.
- (94) Leung AN, Brauner MW, Gamsu G, Mlika-Cabanne N, Ben Romdhane H, Carette MF et al. Pulmonary tuberculosis: comparison of CT findings in HIV-seropositive and HIV-seronegative patients. *Radiology* 1996; 198(3):687-691.
- (95) Haramati LB, Jenny-Avital ER, Alterman DD. Effect of HIV status on chest radiographic and CT findings in patients with tuberculosis. *Clin Radiol* 1997; 52(1):31-35.

- (96) Post FA, Wood R, Pillay GP. Pulmonary tuberculosis in HIV infection: radiographic appearance is related to CD4+ T-lymphocyte count. *Tuber Lung Dis* 1995; 76(6):518-521.
- (97) Asimos AW, Ehrhardt J. Radiographic presentation of pulmonary tuberculosis in severely immunosuppressed HIV-seropositive patients. *Am J Emerg Med* 1996; 14(4):359-363.
- (98) Tshibwabwa-Tumba E, Mwinga A, Pobee JO, Zumla A. Radiological features of pulmonary tuberculosis in 963 HIV-infected adults at three Central African Hospitals. *Clin Radiol* 1997; 52(11):837-841.
- (99) Awil PO, Bowlin SJ, Daniel TM. Radiology of pulmonary tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in Gulu, Uganda. *Eur Respir J* 1997; 10(3):615-618.
- (100) Lawn SD, Evans AJ, Sedgwick PM, Acheampong JW. Pulmonary tuberculosis: radiological features in west Africans coinfecting with HIV. *Br J Radiol* 1999; 72(856):339-344.
- (101) Kawooya VK, Kawooya M, Okwera A. Radiographic appearances of pulmonary tuberculosis in HIV-1 seropositive and seronegative adult patients. *East Afr Med J* 2000; 77(6):303-307.
- (102) Lee MP, Chan JW, Ng KK, Li PC. Clinical manifestations of tuberculosis in HIV-infected patients. *Respirology* 2000; 5(4):423-426.

- (103) de Albuquerque MF, Albuquerque SC, Campelo AR, Cruz M, de Souza WV, Ximenes RA et al. Radiographic features of pulmonary tuberculosis in patients infected by HIV: is there an objective indicator of co-infection? *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34(4):369-372.
- (104) Jones BE, Ryu R, Yang Z, Cave MD, Pogoda JM, Otaya M et al. Chest radiographic findings in patients with tuberculosis with recent or remote infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(4 Pt 1):1270-1273.
- (105) Lurie MB. Experimental epidemiology of tuberculosis. Heredity resistance to attack by tuberculosis and to the ensuing disease and the effect of the concentration of tubercle bacilli upon these two phases of resistance. *J Exp Med* 1944; 79:573-589.
- (106) Alland D, Kalkut GE, Moss AR, McAdam RA, Hahn JA, Bosworth W et al. Transmission of tuberculosis in New York City. An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. *N Engl J Med* 1994; 330(24):1710-1716.
- (107) Small PM, Hopewell PC, Singh SP, Paz A, Parsonnet J, Ruston DC et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. A population-based study using conventional and molecular methods. *N Engl J Med* 1994; 330(24):1703-1709.
- (108) Hardy MA, Schmidek HH. Epidemiology of tuberculosis aboard a ship. *JAMA* 1968; 203(3):109-113.

- (109) Orme IM, Miller ES, Roberts AD, Furney SK, Griffin JP, Dobos KM et al. T lymphocytes mediating protection and cellular cytolysis during the course of *Mycobacterium tuberculosis* infection. Evidence for different kinetics and recognition of a wide spectrum of protein antigens. *J Immunol* 1992; 148(1):189-196.
- (110) Murray HW, Hillman JK, Rubin BY, Kelly CD, Jacobs JL, Tyler LW et al. Patients at risk for AIDS-related opportunistic infections. Clinical manifestations and impaired gamma interferon production. *N Engl J Med* 1985; 313(24):1504-1510.
- (111) Murray HW, Scavuzzo DA, Kelly CD, Rubin BY, Roberts RB. T4+ cell production of interferon gamma and the clinical spectrum of patients at risk for and with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1988; 148(7):1613-1616.
- (112) Shah RM, Kaji AV, Ostrum BJ, Friedman AC. Interpretation of chest radiographs in AIDS patients: usefulness of CD4 lymphocyte counts. *Radiographics* 1997; 17(1):47-58.
- (113) Burman WJ, Jones BE. Clinical and radiographic features of HIV-related tuberculosis. *Semin Respir Infect* 2003; 18(4):263-271.
- (114) Crowe SM, Carlin JB, Stewart KI, Lucas CR, Hoy JF. Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections

- and malignancies in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4(8):770-776.
- (115) Masur H, Ognibene FP, Yarchoan R, Shelhamer JH, Baird BF, Travis W et al. CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonias in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med* 1989; 111(3):223-231.
- (116) Centers for Disease Control. Epidemiologic notes and reports nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons - Florida and New York, 1988-1991. *MMWR* 1991; 40(34):585-591.
- (117) Daley CL, Small PM, Schechter GF, Schoolnik GK, McAdam RA, Jacobs WR, Jr. et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N Engl J Med* 1992; 326(4):231-235.
- (118) Sader HS, Ota LH, Giannotti O Filho, Machado AMO, Accetturi CA, Castelo A Filho. Padrão radiológico das afecções pulmonares em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). *J Pneumol* 1992; 18(2):53-58.
- (119) Centers for Disease Control. Tuberculosis morbidity - United States, 1992. *MMWR* 1993; 42(36):696-697, 703-704.

- (120) Centers for Disease Control. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 1987; 36(1s):3s-9s.
- (121) Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992; 41:961-962.
- (122) Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Brasília, Brasil . 2003.

Ref Type: Bill/Resolution

- (123) Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SL, Mello FC, Reingold AL et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167(5):723-725.
- (124) Picon PD, Rizzon CFC, Ferreira RLT, Gutierrez RS, e Espina CAA. Tuberculose pulmonar do adulto (pós-primária). In: Picon PD, Rizzon CFC, e Ott WP, editors. Tuberculose: Epidemiologia, Diagnóstico e Tratamento em Clínica e Saúde Pública. Rio de Janeiro: MEDSI, 1993: 269-290.
- (125) Global Tuberculosis Control - surveillance, planning, financing. 2004 Report. United Republic of Tanzania. Overview of TB Control System. 2004.

Ref Type: Report

- (126) Rich AR. Resistencia Natural. Resistencia de especie y de raza. In: Rich AR, editor. Patogenia de la Tuberculosis. Buenos Aires: Editorial Alfa, 1946: 126-150.
- (127) Rich AR. Aplicacion de los principios de patogenia deducidos del estudio de las lesiones tuberculosas del pulmon, meninges y cavidades serosas. In: Rich AR, editor. Patogenia de la Tuberculosis. Buenos Aires: Editorial Alfa, 1946: 701-763.
- (128) Dhand S, Fisher M, Fewell JW. Intrathoracic tuberculous lymphadenopathy in adults. JAMA 1979; 241(5):505-507.
- (129) Dannenberg AJ, Sugimoto M. Liquefaction of caseous foci in tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1976; 113:257-259.
- (130) Barnes PF, Leedom JM, Chan LS, Wong SF, Shah J, Vachon LA et al. Predictors of short-term prognosis in patients with pulmonary tuberculosis. J Infect Dis 1988; 158(2):366-371.
- (131) Mouton Y, Alfandari S, Valette M, Cartier F, Dellamonica P, Humbert G et al. Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. Federation National des Centres de Lutte contre le SIDA. AIDS 1997; 11(12):F101-F105.

- (132) Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998; 352(9142):1725-1730.
- (133) Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338(13):853-860.
- (134) Detels R, Munoz A, McFarlane G, Kingsley LA, Margolick JB, Giorgi J et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS Cohort Study Investigators. *JAMA* 1998; 280(17):1497-1503.
- (135) Lederman MM, Valdez H. Immune restoration with antiretroviral therapies: implications for clinical management. *JAMA* 2000; 284(2):223-228.
- (136) Kirk O, Gatell JM, Mocroft A, Pedersen C, Proenca R, Brettle RP et al. Infections with *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. EuroSIDA Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(3 Pt 1):865-872.

- (137) Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, Libanore M, Errante I, Matteelli A et al. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. *AIDS* 2000; 14(13):1985-1991.
- (138) Law MG, de Winter L, McDonald A, Cooper DA, Kaldor JM. AIDS diagnoses at higher CD4 counts in Australia following the introduction of highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 1999; 13(2):263-269.
- (139) Busi RE, Schinina V, Palmieri F, Girardi E, Bibbolino C. Radiological patterns in HIV-associated pulmonary tuberculosis: comparison between HAART-treated and non-HAART-treated patients. *Clin Radiol* 2003; 58(6):469-473.
- (140) Nakata K, Rom WN, Honda Y, Condos R, Kanegasaki S, Cao Y et al. Mycobacterium tuberculosis enhances human immunodeficiency virus-1 replication in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(3):996-1003.
- (141) Toossi Z, Nicolacakis K, Xia L, Ferrari NA, Rich EA. Activation of latent HIV-1 by Mycobacterium tuberculosis and its purified protein derivative in alveolar macrophages from HIV-infected individuals in vitro. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 15(5):325-331.
- (142) Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(1):129-135.

Tabela 1. Tipos de tuberculose em pacientes com 15 ou mais anos de idade tratados em uma Unidade Ambulatorial de Porto Alegre (Unidade de Tisiologia) no período de 1986 a 1988.

Tipos de tuberculose	Pacientes
----------------------	-----------

	n	%
Pulmonar clássica *	547	73,6
Pneumonia tuberculosa	55	7,4
Tuberculose miliar	13	1,8
Tuberculoma	3	0,4
Tuberculose extrapulmonar **	125	16,8
Total	743	100

* 88,5% dos casos de comprometimento pulmonar.

** Tuberculose pleural: 9,0%; tuberculose de gânglios linfáticos superficiais: 2,6%; tuberculose de gânglios linfáticos mediastinais sem lesão pulmonar associada: 0,3%.

Tabela 2. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes de acordo com o resultado do anti-HIV.

Características clínicas	HIV+	HIV-	p
--------------------------	------	------	---

e laboratoriais	(n=113)	(n=118)	
Idade (anos)	34,3 ± 9,3	41,1 ± 15,0	<0,0001
Sexo (masculino/feminino)	80/33	81/37	0,722
Cor da pele (branco/não-branco)	68/45	72/46	0,896
Alcoolismo (sim/não)	66/36	72/43	0,749
Usuário de drogas ilícitas (sim/não)	65/41	14/98	<0,0001
Duração dos sintomas (dias)	60 (10 – 360)	90 (14 – 540)	0,284
Mau estado geral (sim/não)	52/61	46/72	0,280
Doença multifocal (sim/não)	27/86	3/115	<0,0001
Diabetes melito (sim/não)	2/111	8/110	0,103
Linfócitos (células/mm ³)	1590 ± 1077	2130 ± 974	0,0003

Tabela 3. Características radiológicas dos pacientes de acordo com o resultado do anti-HIV.

Características radiológicas	HIV+ (n=113)	HIV- (n=118)	p
Adenomegalias associadas (sim/não)	23/90	1/117	<0,0001
Cavidades pulmonares (sim/não)	80/33	108/10	<0,0001
Derrame pleural associado	21/92	17/101	0,392

Tabela 4. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes HIV+ de acordo com a presença ou não de AIDS.

			p

Características clínicas e laboratoriais	Com AIDS (n=79)	Sem AIDS (n=34)	
Idade (anos)	33,3 ± 8,6	36,4 ± 10,5	0,103
Sexo (masculino/feminino)	54/25	26/8	0,384
Cor da pele (branco/não-branco)	49/30	19/15	0,541
Alcoolismo (sim/não)	42/27	24/9	0,241
Usuário de drogas ilícitas (sim/não)	45/28	20/13	0,919
Duração dos sintomas (dias)	60 (10–360)	60 (15–360)	0,955
Mau estado geral (sim/não)	45/34	7/27	<0,001
Doença multifocal (sim/não)	27/52	0/34	<0,0001
Diabetes melito (sim/não)	0/79	2/32	0,089
Linfócitos (células/mm ³)	1245 ± 817	2360 ± 1198	<0,0001

Tabela 5. Características radiológicas dos pacientes HIV+ de acordo com a presença ou não de AIDS.

Características radiológicas	Com AIDS (n=79)	Sem AIDS (n=34)	p
Adenomegalias associadas (sim/não)	22/57	1/33	0,003
Cavidades pulmonares (sim/não)	50/29	30/4	0,007
Derrame pleural associado (sim/não)	16/63	5/29	0,487

Tabela 6. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes HIV+ sem AIDS e dos pacientes HIV-.

--	--	--	--

Características clínicas e laboratoriais	HIV+ Sem AIDS (n=34)	HIV- (n=118)	p
Idade (anos)	36,4 ± 10,5	41,1 ± 15,0	0,045
Sexo (masculino/feminino)	26/8	81/37	0,378
Cor da pele (branco/não-branco)	19/15	72/46	0,590
Alcoolismo (sim/não)	24/9	72/43	0,283
Usuário de drogas ilícitas (sim/não)	20/13	14/98	<0,0001
Duração dos sintomas (dias)	60 (15 – 360)	90 (14 – 540)	0,477
Mau estado geral (sim/não)	7/27	46/72	0,047
Doença multifocal (sim/não)	0/34	3/115	1,000
Diabetes melito (sim/não)	2/32	8/110	1,000
Linfócitos (células/mm ³)	2360 ± 1198	2130 ± 974	0,283

Tabela 7. Características radiológicas dos pacientes HIV+ sem AIDS e dos pacientes HIV-.

Características radiológicas	HIV+ sem AIDS (n=34)	HIV- (n=118)	p
Adenomegalias associadas (sim/não)	1/33	1/117	0,398
Cavidades pulmonares (sim/não)	30/4	108/10	0,517
Derrame pleural associado (sim/não)	5/29	17/101	1,000

Tabela 8. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes HIV+ de acordo com os valores de CD4.

Características clínicas e laboratoriais	HIV+ com CD4 \leq 200 células/mm ³ (n=30)	HIV+ com CD4 > 200 células/mm ³ (n=27)	p
Idade (anos)	31,4 \pm 8,9	31.8 \pm 7,1	0,847
Sexo (masculino/feminino)	16/14	19/8	0,187
Cor da pele (branco/não-branco)	20/10	15/12	0,390
Alcoolismo (sim/não)	12/13	19/5	0,024
Usuário de drogas ilícitas (sim/não)	18/9	15/9	0,756
Duração dos sintomas (dias)	60 (10 – 180)	90 (21 – 180)	0,183
Mau estado geral (sim/não)	18/12	10/17	0,083
Doença multifocal (sim/não)	12/18	7/20	0,260
Diabetes melito (sim/não)	0/30	0/27	-
Linfócitos (células/mm ³)	912 \pm 435	2082 \pm 645	<0,0001

Tabela 9. Características radiológicas dos pacientes HIV+ de acordo com os valores de CD4.

Características radiológicas	HIV+ com CD4 \leq 200 células/mm ³ (n=30)	HIV+ com CD4 > 200 células/mm ³ (n=27)	p
Adenomegalias associadas (sim/não)	15/15	1/26	0,0001
Cavidades pulmonares (sim/não)	16/14	23/4	0,010
Derrame pleural associado (sim/não)	6/24	4/23	0,734

Tabela 10. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes de acordo com os valores de linfócitos.

Características clínicas e laboratoriais	Linfócitos ≤1500 células/mm ³ (n=85)	Linfócitos ≤1500 células/mm ³ (n=115)	p
Idade (anos)	35,8 ± 12,1	39,2 ± 13,9	0,073
Sexo (masculino/feminino)	54/31	84/31	0,150
Cor da pele (branco/não-branco)	53/32	66/49	0,480
Alcoolismo (sim/não)	42/36	76/34	0,033
Usuário de drogas ilícitas (sim/não)	36/45	32/77	0,032
Duração dos sintomas (dias)	75 (10–540)	60 (14–360)	0,435
Mau estado geral (sim/não)	45/40	36/79	0,002
Doença multifocal (sim/não)	20/65	7/108	0,0003
Diabetes melito (sim/não)	0/85	9/106	0,011
HIV (positivo/negativo)	55/30	42/73	<0,0001

Tabela 11. Características radiológicas dos pacientes de acordo com os valores de linfócitos.

Características radiológicas	Linfócitos ≤ 1500 células/mm ³ (n=85)	Linfócitos ≤ 1500 células/mm ³ (n=115)	p
Adenomegalias associadas (sim/não)	18/67	3/112	<0,0001
Cavidades pulmonares (sim/não)	64/21	100/15	0,034
Derrame pleural associado (sim/não)	19/66	15/100	0,083

Tabela 12. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes de acordo com a presença de adenomegalias hilares e/ou mediastinais associadas a lesões pulmonares.

Características clínicas e laboratoriais	Com adeno- megalias (n=24)	Sem adeno- megalias (n=207)	p
Idade (anos)	32,7 ± 9,0	38,3 ± 13,2	0,042
Sexo (masculino/feminino)	15/9	146/61	0,418
Cor da pele (branco/não-branco)	13/11	127/80	0,495
Alcoolismo (sim/não)	11/10	127/69	0,261
Usuário de drogas ilícitas (sim/não)	16/6	63/133	<0,001
Duração dos sintomas (dias)	52 (10 – 120)	90 (10 – 540)	0,025
Mau estado geral (sim/não)	13/11	85/122	0,219
Doença multifocal (sim/não)	11/13	19/188	<0,0001
Diabetes melito (sim/não)	0/24	10/197	0,605
Linfócitos (células/mm ³)	966 ± 480	1974 ± 1057	<0,0001
HIV (positivo/negativo)	23/1	90/117	<0,0001

Tabela 13. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes de acordo com a presença ou não de doença multifocal.

Características clínicas e laboratoriais	Com doença multifocal (n=30)	Sem doença multifocal (n=201)	P
Idade (anos)	30,9 ± 8,1	38,8 ± 13,2	<0,0001
Sexo (masculino/feminino)	16/14	145/56	0,037
Cor da pele (branco/não-branco)	11/19	80/121	0,743
Alcoolismo (sim/não)	14/12	124/67	0,271
Usuário de drogas ilícitas (sim/não)	15/12	64/127	0,026
Duração dos sintomas (dias)	60 (10 – 240)	60 (10 – 540)	0,822
Mau estado geral (sim/não)	15/15	83/118	0,368
Diabetes melito (sim/não)	0/30	10/191	0,368
Linfócitos (células/mm ³)	1244 ± 983	1966 ± 1038	0,001
HIV (positivo/negativo)	27/3	86/115	<0,0001

Tabela 14. Características radiológicas de acordo com a presença ou não de doença multifocal.

Características radiológicas	Com doença multifocal (n=30)	Sem doença multifocal (n=201)	p
Adenomegalias associadas (sim/não)	11/19	13/188	<0,0001
Cavidades pulmonares (sim/não)	15/15	173/28	<0,0001
Derrame pleural associado	8/22	30/171	0,116

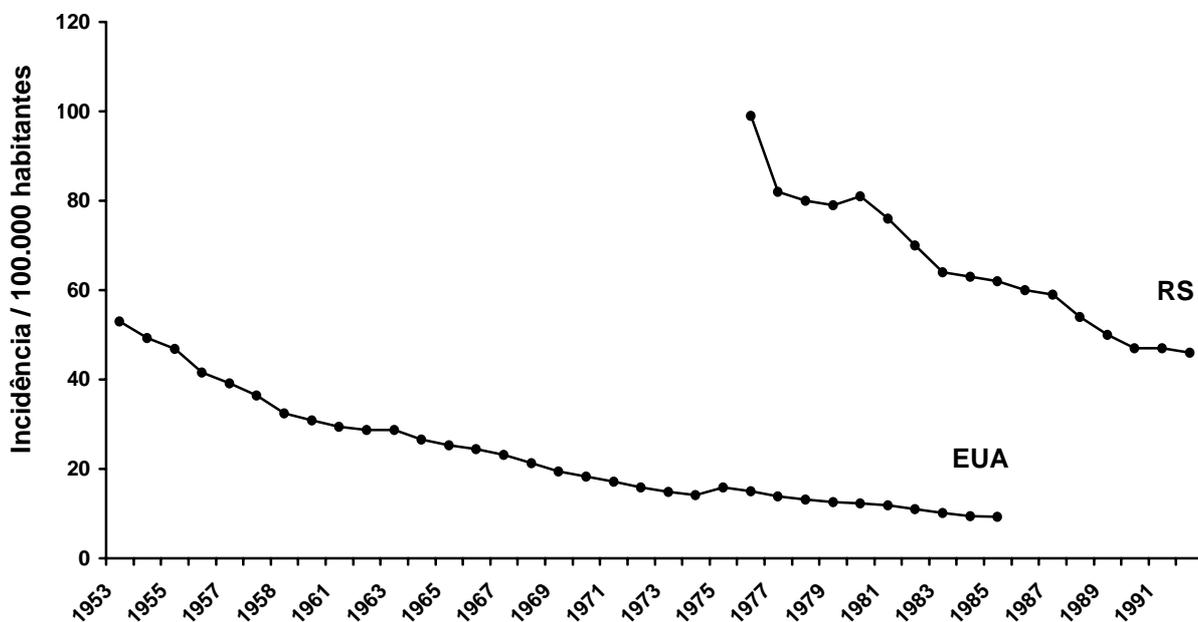


Figura 1. Incidência de todas as formas de tuberculose nos EUA (1953 a 1986) e no RS (1986 a 1992).

Estados Unidos da América (EUA). Centers for Disease Control and Prevention. Division of Tuberculosis Elimination.

Rio Grande do Sul (RS) - Programa de Controle da Tuberculose, Seção de Pneumologia Sanitária/SES-RS.

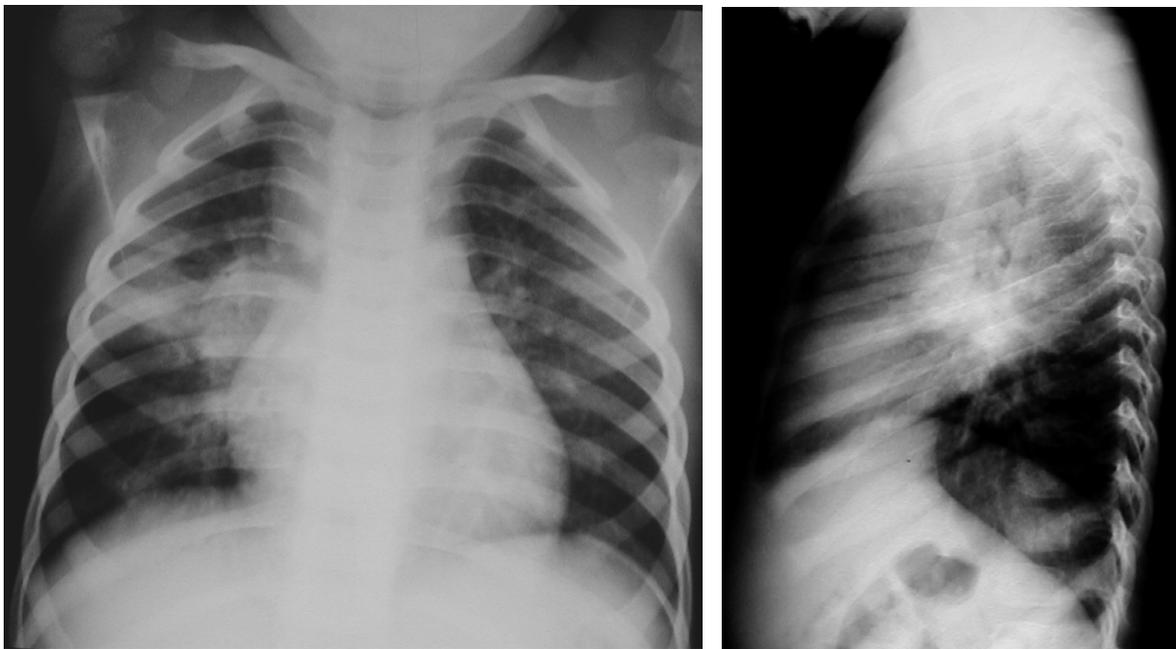


Figura 2. RX de tórax mostrando consolidação nos sub-segmentos axilares do lobo inferior direito e adenomegalias hilares e paratraqueais do mesmo lado.

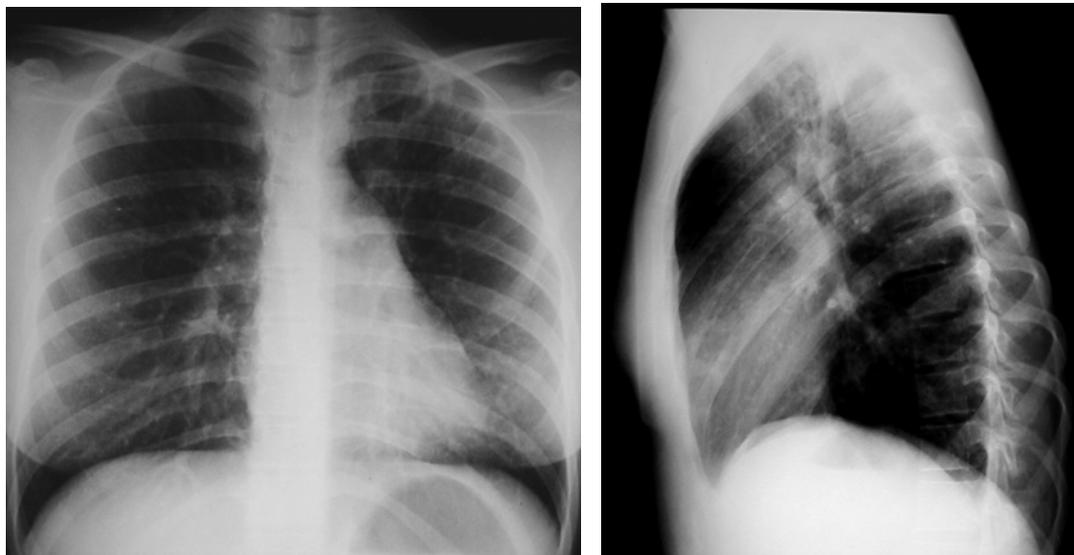


Figura 3. RX de tórax mostrando lesão escavada no segmento apico-posterior esquerdo, com focos acinares de consolidação no entorno da cavidade e na língula. Ausência de comprometimento dos outros segmentos pulmonares e de adenomegalias hilares e/ou mediastinais.

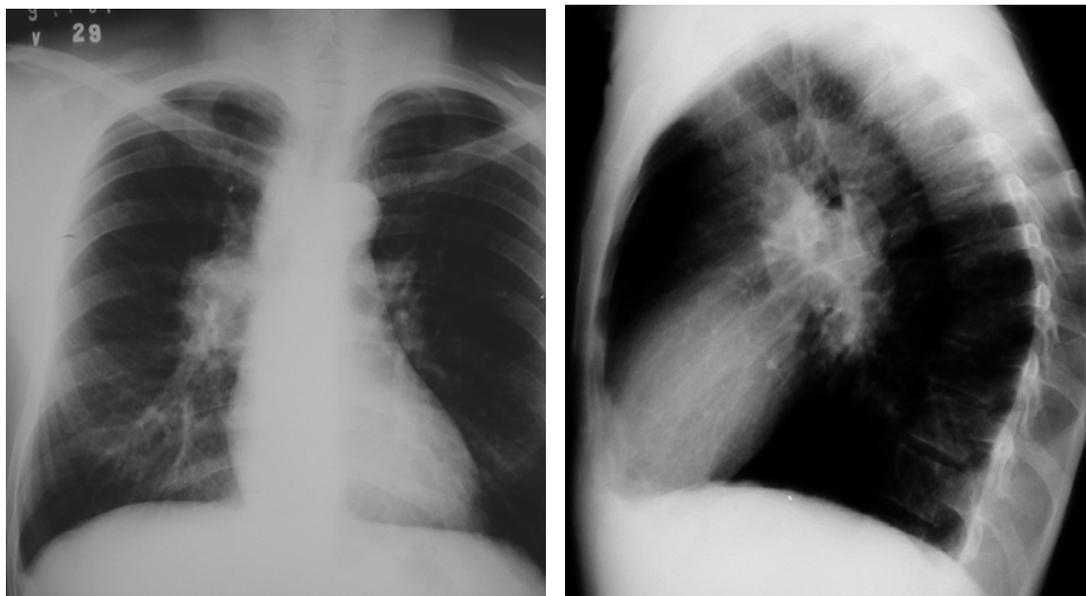


Figura 4. RX de tórax mostrando adenomegalias hilares à direita, sem lesão parenquimatosa associada.



Figura 5. RX de tórax mostrando lesão pulmonar escavada no lobo superior direito, com focos acinares de disseminação para o restante do lobo superior, segmento superior do lobo inferior direito e lobo médio, sem adenomegalias hilares e/ou mediastinais.

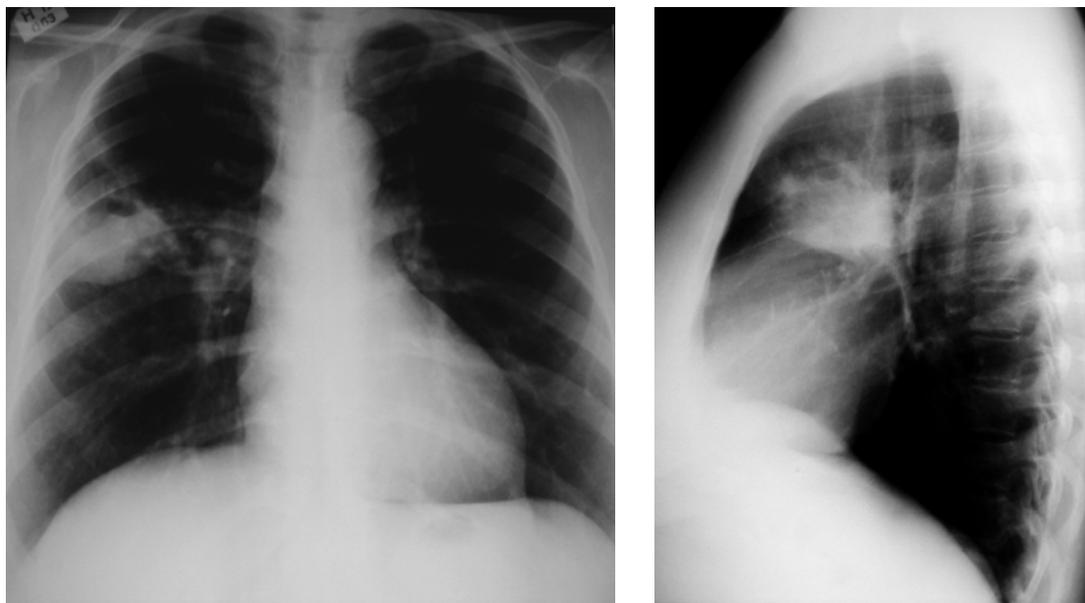


Figura 6. RX de tórax mostrando consolidação no segmento anterior direito com pequena cavidade necrótica. Ausência de adenomegalias hilares e/ou mediastinais.

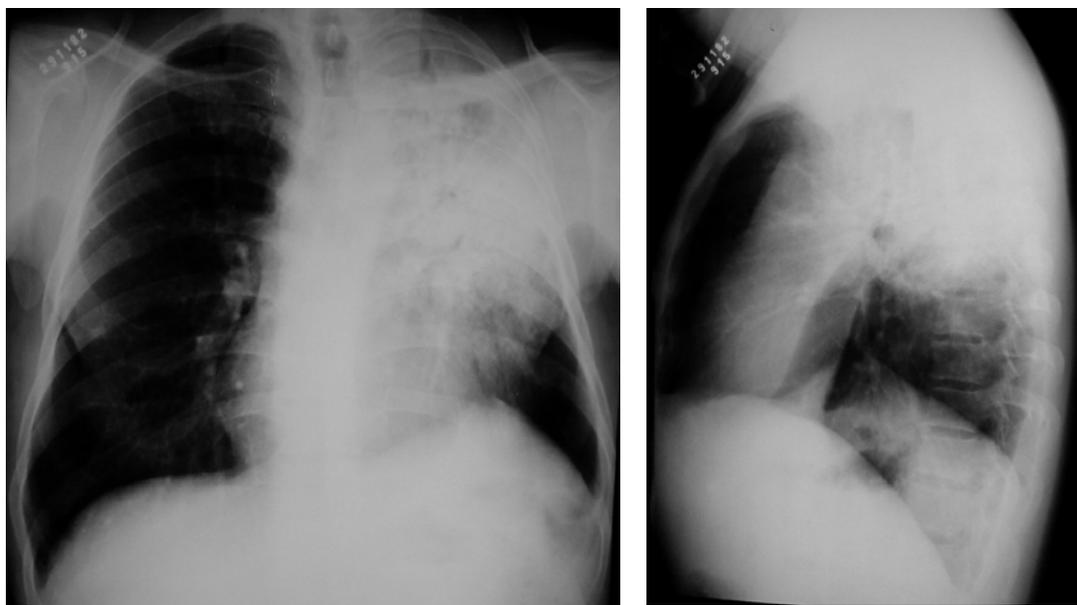


Figura 7. RX de tórax mostrando consolidação no lobo superior esquerdo e no segmento superior do mesmo lado, com broncograma aéreo e pequena cavidade necrótica em seu interior. Ausência de focos acinares de disseminação brônquica e de adenomegalias hilares e/ou mediastinais. Elevação da cúpula diafragmática, conseqüente à redução de volume dos segmentos comprometidos.

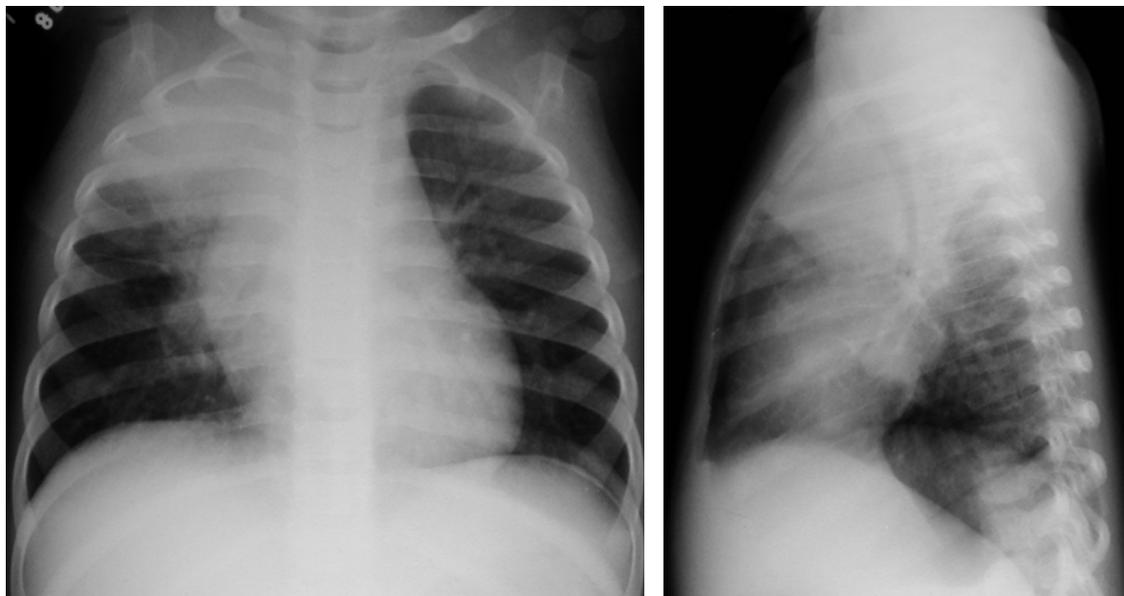


Figura 8. RX de tórax mostrando consolidação no lobo superior direito e volumosas adenomegalias hilares do mesmo lado.

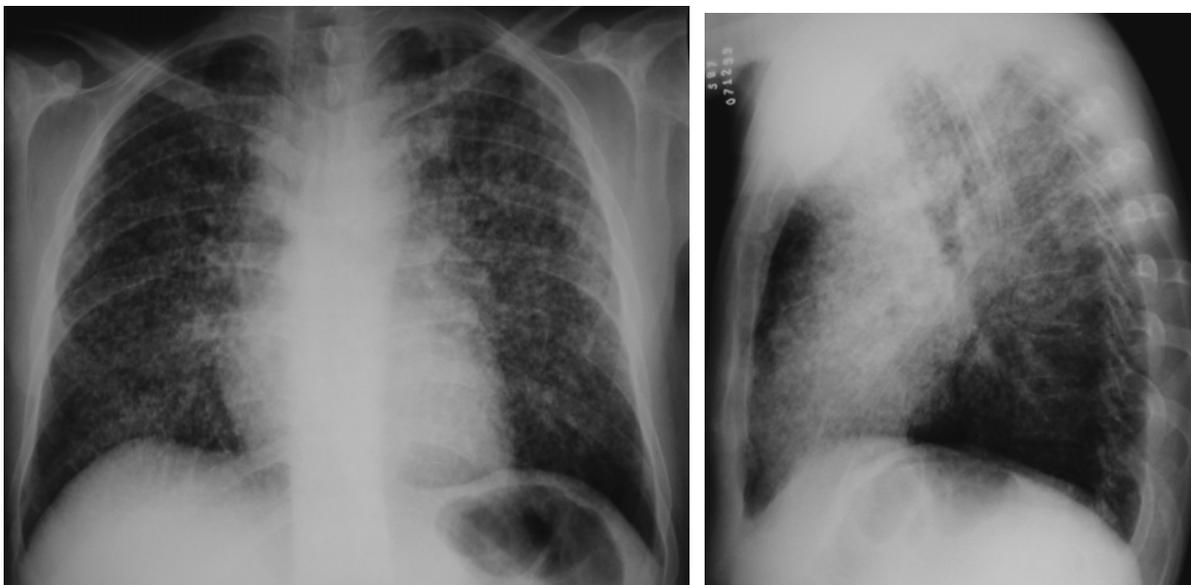


Figura 9. RX de tórax mostrando infiltração pulmonar difusa, predominantemente nos lobos superiores, sem evidências inequívocas de cavidades. Prováveis adenomegalias hilares e/ou mediastinais bilaterais.

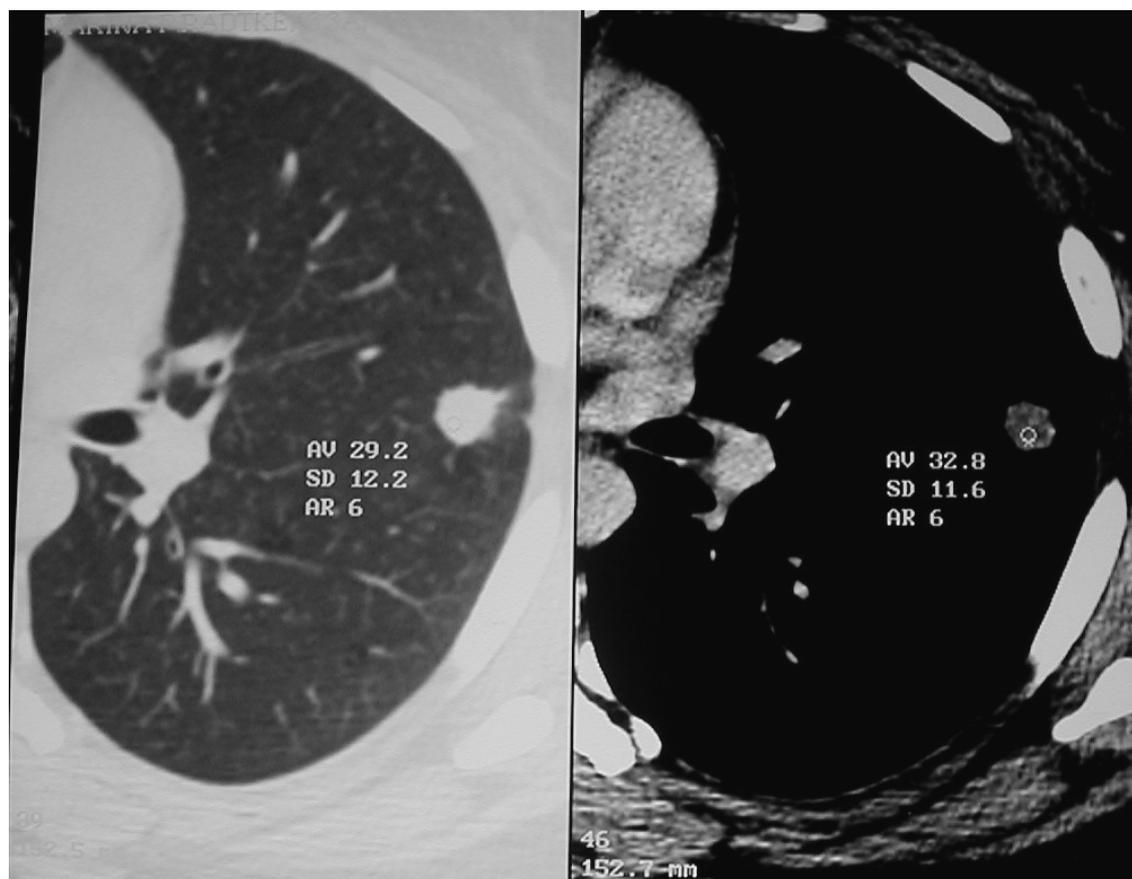


Figura 10. Corte tomográfico mostrando lesão nodular no lobo superior esquerdo, com micronódulos satélites e sem adenomegalias hilares associadas.

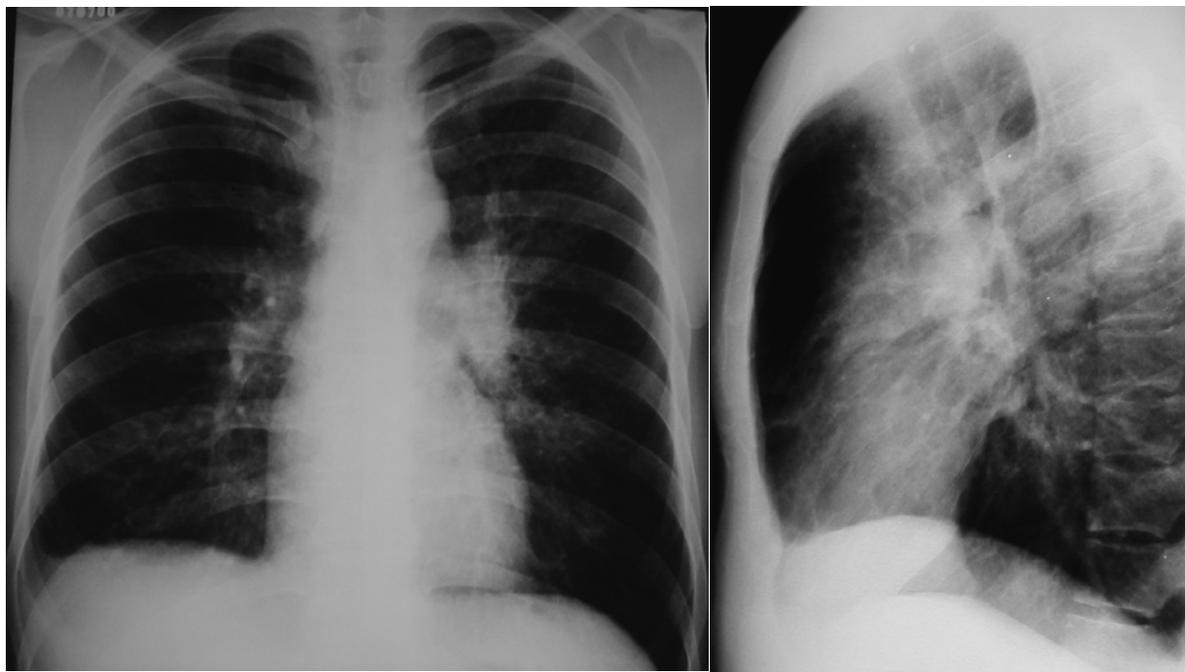


Figura 11. RX de tórax mostrando adenomegalias no hilo esquerdo com infiltração peri-hilar.

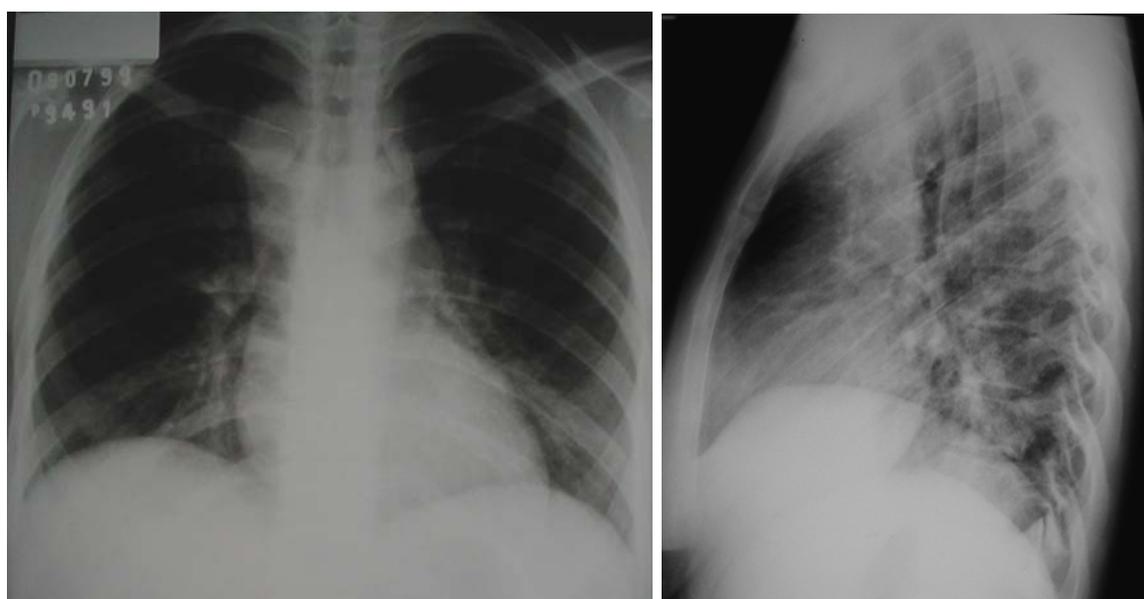
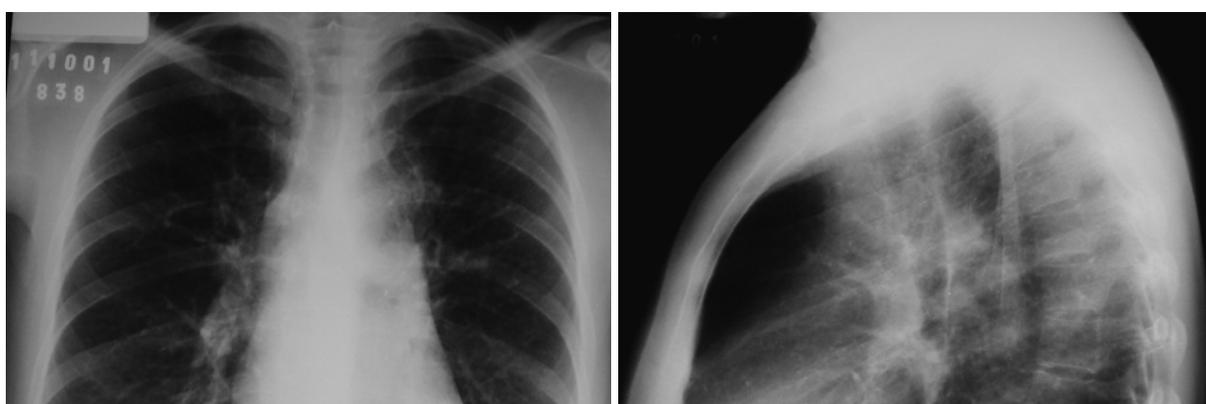


Figura 12. RX de tórax mostrando focos de consolidação no lobo inferior esquerdo, adenomegalias paratraqueais à direita e prováveis adenomegalias no hilo esquerdo.

Mulher de 23 anos, preta. Por apresentar sintomas respiratórios e sistêmicos, realizou o RX de tórax acima e recebeu antibióticos. Após 32 dias, internou em mau estado geral, com BAAR+++ no escarro, HIV+, CD4 65 células/mm³, linfócitos 960 células/mm³ e RX anormal (Figura 12b).



Figura 12a. RX de tórax mostrando consolidação pneumônica no lobo superior direito, sobreposta às adenomegalias, com pequena cavidade necrótica em seu interior e infiltração pulmonar difusa.



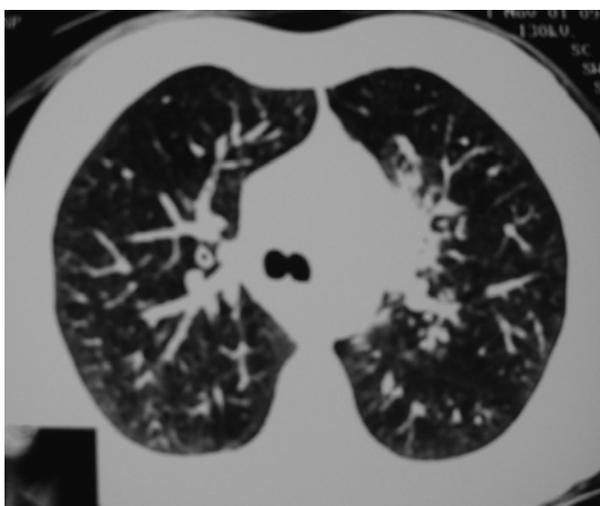


Figura 13. RX de tórax mostrando pequeno infiltrado justa hilar à esquerda em paciente com baciloscopia positiva no escarro. O corte tomográfico permitiu evidenciar pequenas adenomegalias hiliares e focos acinares de consolidação peri-hilar.

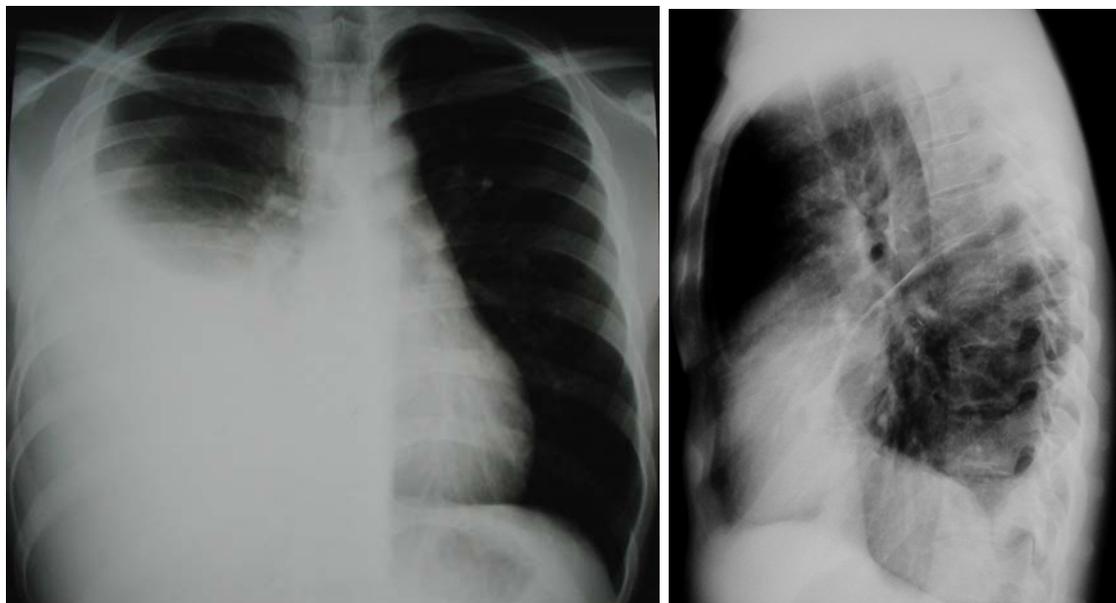


Figura 14. RX de tórax mostrando derrame pleural à direita, sem lesão pulmonar ou ganglionar associadas.

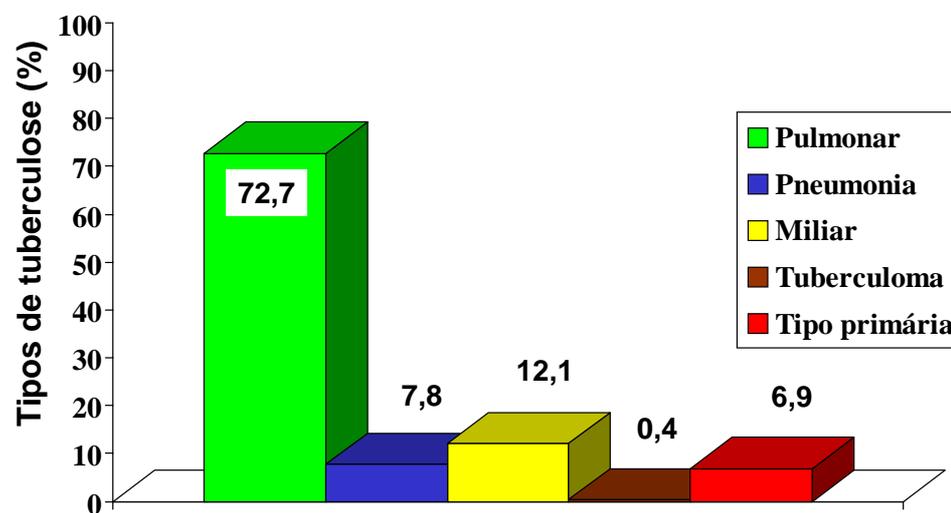


Figura 15. Tipos de tuberculose em 231 adultos com baciloscopia positiva no escarro

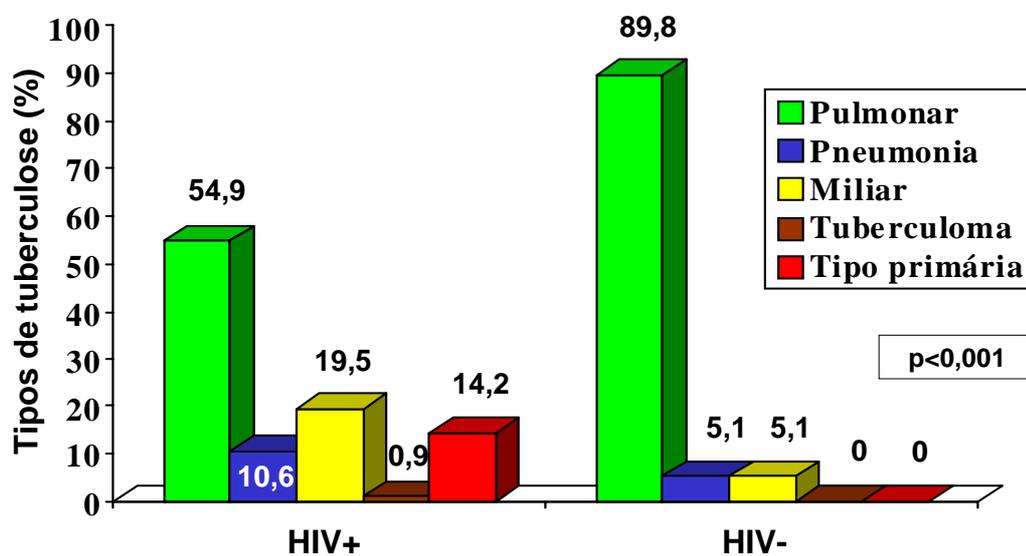


Figura 16. Tipos de tuberculose em adultos com baciloscopia positiva do escarro, de acordo com o resultado do anti-HIV.

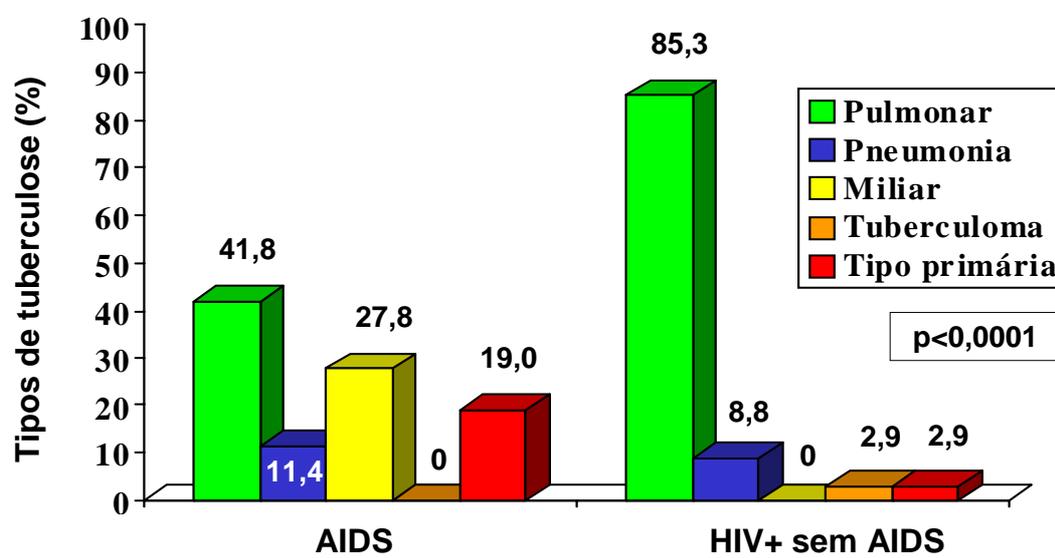


Figura 17. Tipos de tuberculose em pacientes com e sem AIDS

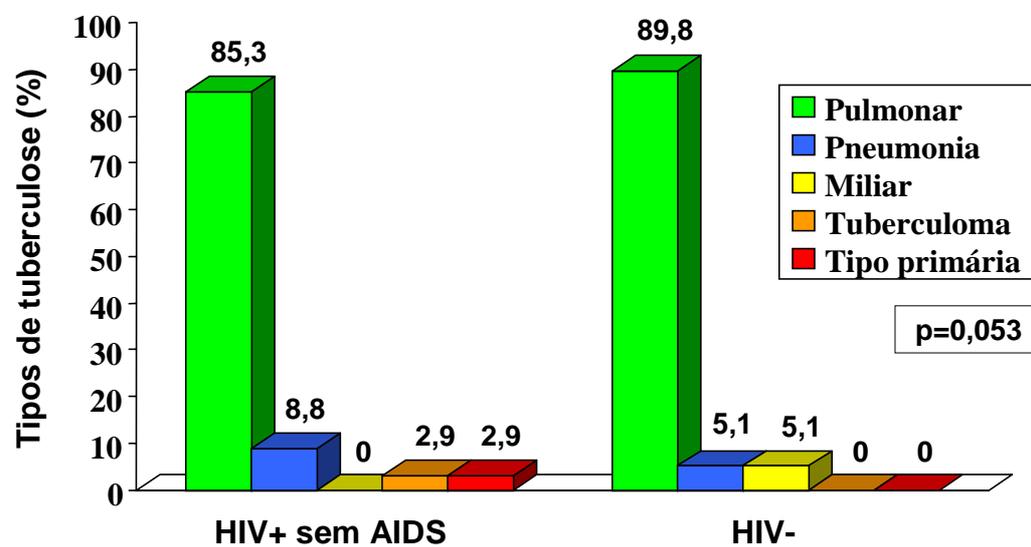


Figura 18. Tipos de tuberculose em pacientes HIV+ sem AIDS e pacientes HIV-

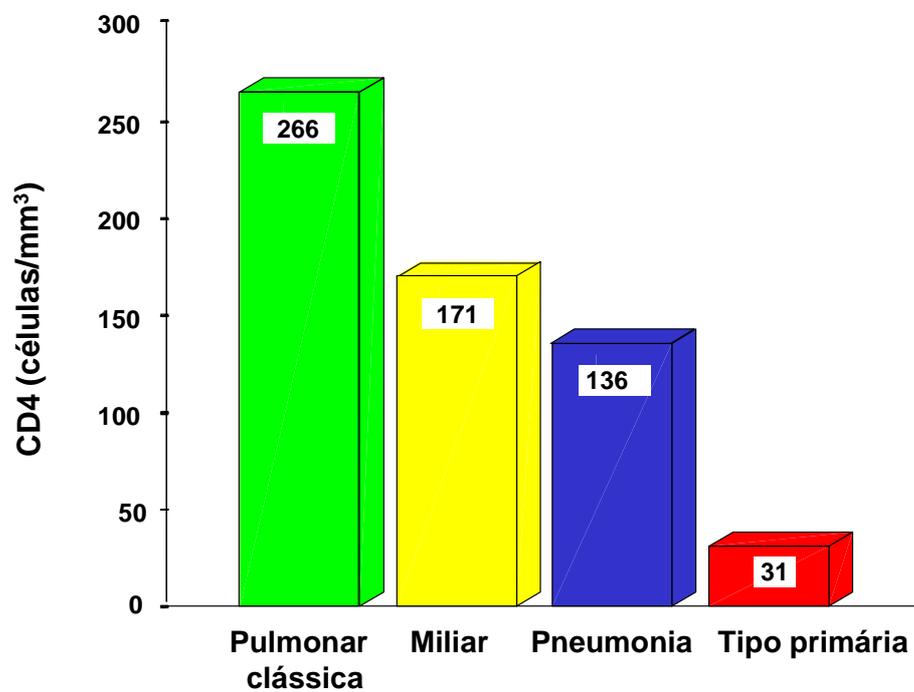


Figura 19. Valores de CD4 (mediana) de acordo com os tipos de tuberculose em pacientes HIV+

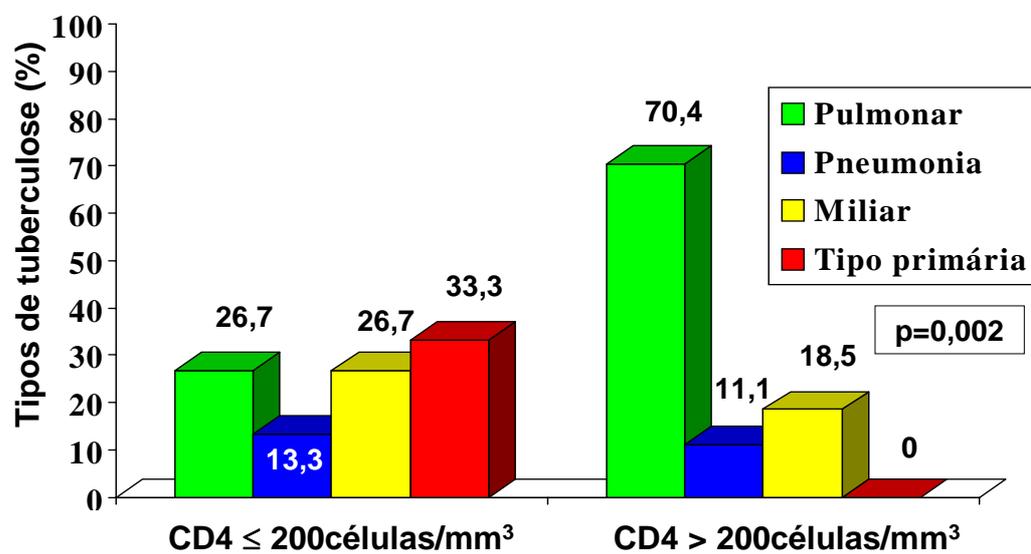


Figura 20. Tipos de tuberculose em pacientes HIV+ com $CD4 \leq 200$ células/mm³ e $CD4 > 200$ células/mm³

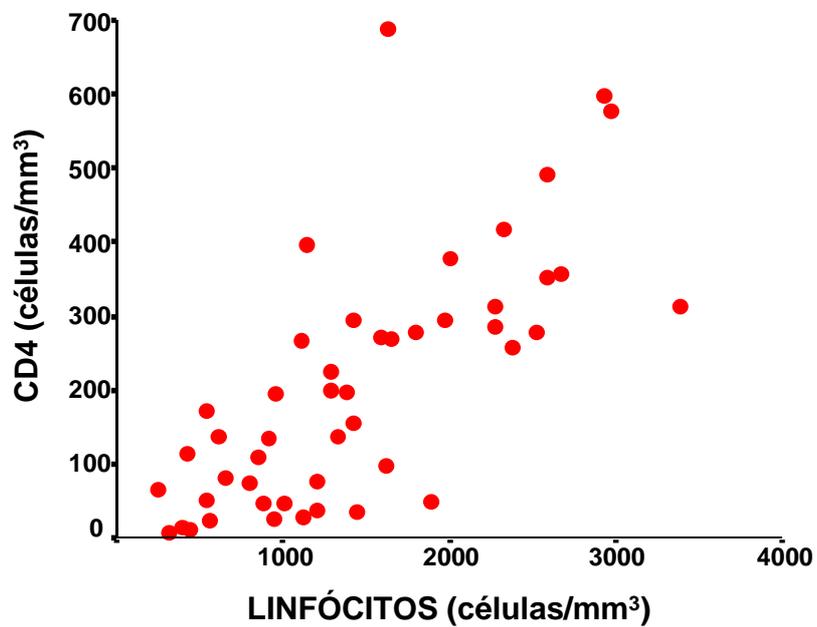


Figura 21. Correlação entre os valores de linfócitos totais e os valores de linfócitos CD4 nos pacientes HIV+

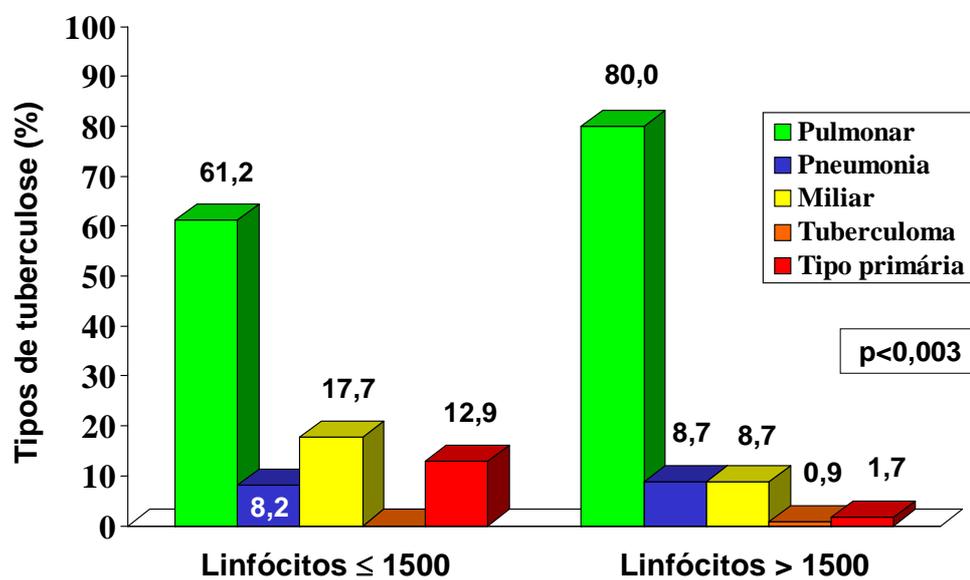


Figura 22. Tipos de tuberculose em pacientes com linfócitos \leq 1500 células/mm³ e linfócitos $>$ 1500 células/mm³

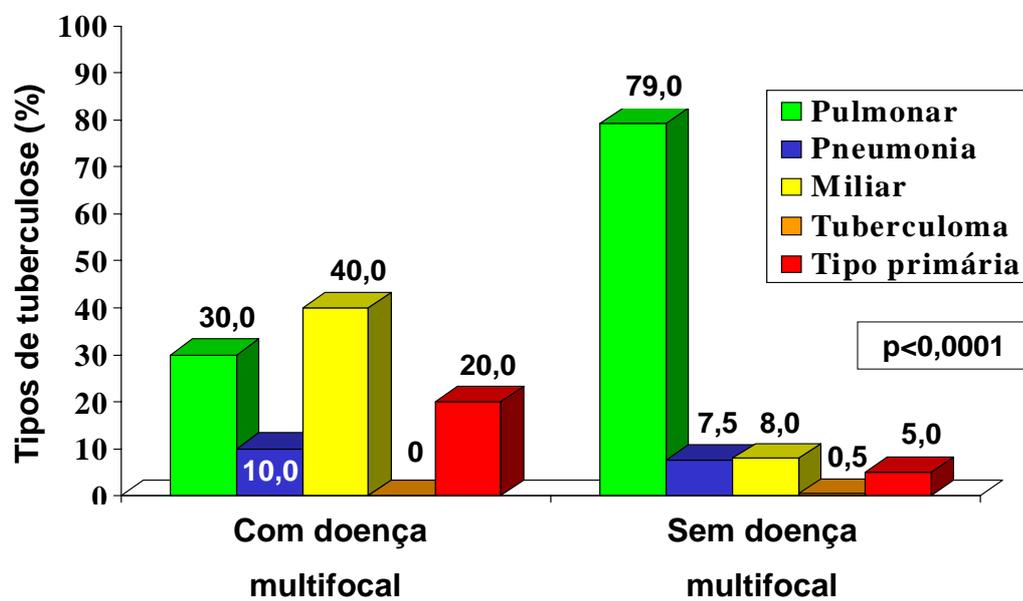


Figura 23. Tipos de tuberculose em pacientes com e sem doença multifocal

Anexo 1

Freqüência de tuberculose miliar em adultos.

HIV+																	
Total	17	23	29	48	54	43	49	48	133	202	196	35	67	963	82	47	39
n	3	4	2	8	6	3	6	12	4	21	10	4	6	94	6	7	3
%	17,6	17,4	6,9	16,7	11,1	7	12,2	25	3	10,4	5,1	11,4	9	9,8	7,3	14,9	7,7
HIV-																	
Total					54	57		11		220	218		31	1000	53		236
n					1	1		1		5	5		1	52	0		4
%					1,9	1,8		9,1		2,3	2,3		3,2	5,2			1,7
p					0,112	0,311		0,426		0,001	0,206		0,426	0,0001	0,080		0,061
Ref.	77	59	64	66	82	83	84	86	90	91	92	93	95	98	99	102	103

Anexo 2

Freqüência de adenomegalias intratorácicas em adultos com tuberculose pulmonar.

HIV+																												
Total	17	23	22	29	85	48	67	54	43	49	58	48	88	133	202	196	35	40	16	67	963	128	82	86	103	47	39	67
n	10	11	8	10	28	22	19	20	13	16	30	15	25	25	46	6	7	25	2	40	253	31	21	8	53	3	4	19
%	58,8	47,8	36,4	34,5	32,9	45,8	28,4	37	30,2	32,6	51,7	31,2	28,4	18,8	22,8	3,1	20	62,5	12,5	59,7	26,3	24,2	25,6	9,3	51,5	6,4	10,3	28,4
HIV-																												
Total			49		149		158	54	57		50	11		220	218		40		31	1000		53	106	47		236	460	
n			1		31		12	9	12		4	0		30	3		15		7	131		3	2	12		8	2	
%			2		20,8		7,6	16,7	21,1		8			13,6	1,4		37,5		22,6	13,1		5,7	1,9	25,5		3,4	0,4	
p			0,0002		0,057		<0,0001	0,029	0,414		<0,0001			0,02	0,318		0,04		0	<0,0001		0,01	0,044	0,01		0,073	<0,0001	
Ref.	77	59	57	64	79	66	80	82	83	84	85	86	87	90	91	92	93	94	97	95	98	89	99	100	101	102	103	50

Anexo 3

Freqüência de cavidades nas lesões pulmonares em adultos com tuberculose.

HIV+																								
Total	17	23	22	29	85	48	56	54	43	49	58	48	139	202	196	35	67	963	128	82	86	103	39	66
n	0	5	4	3	29	2	40	9	24	5	23	19	99	80	96	10	12	319	13	15	51	22	7	26
%	0	21,7	18,2	10,3	34,1	4,2	71,4	16,7	55,8	10,2	39,7	39,6	71,2	39,6	49	28,6	17,9	33,1	10,2	18,3	59,3	21,4	17,9	39,4
HIV-																								
Total			49		149		156	54	57		50	11	129	220	218		31	1000		53	106	47	236	457
n			33		66		136	28	45		41	10	108	141	121		16	784		30	76	40	117	348
%			67,4		44,3		87,2	51,9	78,9		82	90,9	83,7	64,1	55,5		51,6	78,4		56,6	71,7	85,1	49,6	76,1
p			0,0003		0,165		0,01	0,0002	0,024		<0,0001	0,006	0,021	<0,0001	0,219		0,001	<0,0001		<0,0001	0,098	0<0001	0,0004	<0,0001
Ref.	77	59	57	64	79	66	80	82	83	84	85	86	15	91	92	93	95	98	89	99	100	101	103	50

Anexo 4

Freqüência de derrame pleural associado a lesões pulmonares em adultos com tuberculose.

HIV+																						
Total	17	23	29	29	67	43	49	58	48	88	128	133	202	196	35	67	963	82	86	47	103	39
N	2	5	8	14	6	13	5	23	21	14	10	13	54	17	5	20	159	19	15	5	29	6
%	11,8	21,7	27,6	48,3	9	30,2	10,2	39,7	43,8	15,9	7,8	9,8	26,7	8,7	14,3	29,8	16,5	23,2	17,4	10,6	28,2	15,4
HIV-																						
Total					158	57		50	11				220	218		31	1000	53	106		47	236
N					19	15		20	1				29	4		7	68	6	7		9	19
%					12	26,3		20	9,1				13,2	1,8		22,6	6,8	11,3	6,6		19,1	8,1
p					0,502	0,665		0,045	0,040				0,0007	0,003		0,612	<0,0001	0,083	0,034		0,330	0,140
Ref.	75	59	64	66	80	83	84	85	86	87	89	90	91	92	93	95	98	99	100	102	101	103