

MAGDA MARUZA MELO DE BARROS OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DE DESFECHO DO
TRATAMENTO PARA TUBERCULOSE EM
PACIENTES COM HIV/AIDS**

RECIFE

2005

MAGDA MARUZA MELO DE BARROS OLIVEIRA



**AVALIAÇÃO DE DESFECHO DO TRATAMENTO
PARA TUBERCULOSE EM PACIENTES COM
HIV/AIDS**

Dissertação apresentada ao Curso do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical.

ORIENTADOR

Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

RECIFE

2005

Oliveira, Magda Maruza Melo de Barros

Avaliação de desfecho do tratamento para tuberculose em pacientes com HIV/aids / Magda Maruza Melo de Barros Oliveira. – Recife: O Autor, 2005.

xiv, 75 folhas : il., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Tropical, 2005.

Inclui bibliografia e anexo.

1. Medicina tropical – Doenças infecto-contagiosas. 2. Co-infecção HIV/tuberculose – Confirmação etiológica do diagnóstico – Desfecho do tratamento. 3. Hospital Correia Picanço – Estudo tipo coorte retrospectivo. I. Título.

616-002.5

CDU (2.ed.)

UFPE

616.995

CDD (22.ed.)

BC2005-564



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL – MESTRADO E DOUTORADO

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DA MESTRANDA

MAGDA MARUZA MELO DE BARROS OLIVEIRA

No dia 30 de agosto de 2005, às 14h00, na Sala Prof. Jorge Lobo do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco – C.C.S./UFPE, os Professores: Prof^ª. Dr^ª. **Ana Maria de Brito** (Depto. de Medicina Social-UPE – Membro Externo), Prof Dr **Antonio Roberto Leite Campêlo** (Depto. de Medicina Clínica-UFPE – Membro Externo) e Prof^ª. Dr^ª. **Heloísa Ramos Lacerda de Melo** (Depto. de Medicina Clínica-UFPE – Membro Interno), componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, arguíram a mestranda **MAGDA MARUZA MELO DE BARROS OLIVEIRA** sobre a sua Dissertação intitulada “**AValiação de Desfecho do Tratamento para Tuberculose em Pacientes HIV/AIDS**”. Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da mestranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Prof^ª. Dr^ª. Ana Maria de Brito

Aprovada

Prof. Dr. Antonio Roberto Leite Campêlo

Aprovado

Prof^ª. Dr^ª. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Aprovado

Ana Maria de Brito
Prof^ª. Dr^ª. Ana Maria de Brito

Antonio Roberto Leite Campêlo
Prof. Dr. Antonio Roberto Leite Campêlo

Heloísa Ramos Lacerda de Melo
Prof^ª. Dr^ª. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Celso Pinto de Melo

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. José Thadeu Pinheiro

DIRETORA SUPERINTENDENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS

Prof^ª. Heloísa Maria Mendonça da Morais

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE MEDICINA TROPICAL

Prof. Josemir Belo dos Santos

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
TROPICAL**

Prof. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

**VICE-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
MEDICINA TROPICAL**

Prof^ª. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

CORPO DOCENTE

Prof^ª. Célia Maria Machado Barbosa de castro

Prof^ª. Elizabeth Malagueño de Santana

Prof^ª. Heloísa ramos Lacerda de Melo

Prof^ª. Gerusa Dreyer Vieira

Prof^ª. Maria Amélia Vieira Maciel

Prof^ª. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Prof^ª. Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

Prof. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Prof^ª. Silvia Maria de Lemos Hinrinchsen

Prof^ª. Vera Magalhães da Silveira

Dedico este trabalho às pessoas que mais amo no mundo:
Meus pais, Severino (*in memoriam*) e Tereza, meu marido Maurício
e nossas “meninas” Mirella, Marília e Mariana.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Ricardo Ximenes, por ter tido o privilégio de ser sua orientanda e partilhar do seu conhecimento, pela paciência, disponibilidade e cordialidade. Obrigada por me ajudar a concretizar este trabalho.

A Miriam Silveira, pelas oportunidades, por sua generosidade e sabedoria, por facilitar sem restrições a realização deste trabalho.

A Ana Brito pelo incentivo e interesse na qualidade deste trabalho. Obrigada por contar com você.

A Isabella Coimbra, por ter me contaminado com o seu entusiasmo durante o seu curso de mestrado. Obrigada por sua amizade.

A Martha Romeiro pelo incentivo e por ter me presenteado com um artigo científico que inspirou este trabalho.

Aos colegas do ambulatório e da enfermaria do Hospital Correia Picanço, Demétrius Montenegro, Eduardo Faria, Francisco Leone, Frederico Rangel, Hélio Costa, Isabel Guimarães, Líbia Moura, Lília Freire, Luíza Neta, Aderbal Vieira, Márcia Cristina, Paula Pelegrino, Tereza Ribeiro e Yvana Albuquerque. A realização deste trabalho não seria possível se não fosse pela qualidade dos registros nos prontuários médicos.

Aos colegas do arquivo médico do Hospital Correia Picanço, Evangelina, Fernanda, Conceição, Miranita e Marcílio.

Aos colegas do Núcleo de epidemiologia do Hospital Correia Picanço, Eliane Fortuna, Eulália Côrte Real, Ednalva e Edilson.

A todos os demais colegas Hospital Correia Picanço que de forma direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho.

A Murilo Guimarães, Chefe do Serviço de Pneumologia - Pavilhão Carlos Chagas do Hospital Universitário Oswaldo Cruz , por facilitar sem restrições a realização deste trabalho.

Aos colegas do Serviço de Pneumologia - Pavilhão Carlos Chagas do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Ariane Brasileiro, Evilácio Feitosa, Fernando Queiroga, Isabella Coimbra, Joaquim Suassuna, Manoel Salgado, Mário Gesteira, Paula Regis, Paulo Almeida, Rita Ferreira, Ronaldo Dantas, Ruth Albuquerque, Simone Sgotti e Verônica Freitas pelo apoio e cobertura nas minhas crescentes e tão necessárias ausências.

As colegas do mestrado, Alethéia , Ana Salustiano, Francilídia, Joana Koury, Paula Magalhães e Valéria Dias, pelos bons momentos que partilhamos.

A Walter e Jupira, do Mestrado de Medicina Tropical, por estarem sempre dispostos a ajudar.

As alunas de medicina Inacelli Souza e Mariane Verçosa pela coleta dos dados.

A Kirte Teixeira, pela pesquisa bibliográfica.

A Carlos Luna, pela análise dos dados.

A minha mãe Teresa, por ser uma mulher exemplar, que sempre me ensinou a perseverar no caminho do bem. Obrigada pelo amor incondicional.

Ao meu marido Maurício, por mergulhar junto comigo nos meus sonhos, por me incentivar, por acreditar em mim, pelo amor que partilhamos.

As minhas filhas Mirella, Marília e Mariana, por dividirem comigo todos os momentos desta jornada e pelo amor que nos une.

Obrigada meu Deus, por mais esta missão cumprida!

“O sucesso não é definitivo, nem o fracasso, final: o que conta é a coragem de perseverar”.

Winston Churchill

RESUMO

Um estudo de coorte retrospectivo foi realizado com o objetivo de determinar a frequência de desfecho desfavorável (óbito, abandono e falência) e de óbito separadamente, em pacientes com HIV/aids tratados para tuberculose sem confirmação bacteriológica do diagnóstico, e compará-la com a frequência de desfecho desfavorável naqueles pacientes tratados com confirmação bacteriológica do diagnóstico, no período de Julho de 2002 a Junho de 2004, no Hospital Correia Picanço.

As variáveis analisadas foram agrupadas em três blocos: variáveis biológicas e sócio-demográficas; variáveis relacionadas ao HIV/aids e variáveis relacionadas à tuberculose, dentre as quais foram estudadas as variáveis relacionadas aos sinais e sintomas de tuberculose, variáveis relacionadas à forma de apresentação e critério diagnóstico e variáveis relacionadas ao tratamento da tuberculose.

Através de informações obtidas em prontuários médicos, foram estudados 262 pacientes, entre os quais 93 (35,5%) iniciaram tratamento para tuberculose com confirmação do diagnóstico e 169 pacientes (64, 5%) não tiveram confirmação. Do total de pacientes, 7 (2,7%) tiveram cura com confirmação laboratorial, 147 (56,1%) curaram sem confirmação laboratorial, 30 (11,5%) abandonaram o tratamento, 2 pacientes (0,8%) apresentaram falência por desenvolvimento de resistência e 76 (29%) evoluíram para o óbito.

Foram estimados “odds ratios” brutos e ajustados, intervalos de confiança e valores de “p” da associação de desfecho desfavorável com as variáveis independentes de cada grupo. Em seguida, as variáveis selecionadas na análise multivariada em cada um deles foram controladas pelo efeito daquelas selecionadas nos demais.

Permaneceram no modelo, ao final da análise multivariada, por apresentarem associação estatisticamente significativa com desfecho desfavorável, após todos os ajustes, as seguintes variáveis: coexistência de outras doenças oportunistas, níveis de CD4 e carga viral, dispnéia, a forma disseminada de tuberculose e a mudança do tratamento da tuberculose por reação adversa ou intolerância. Quando o desfecho analisado foi o óbito, permaneceram no modelo ao final da análise multivariada: uso de tratamento anti-retroviral, níveis de CD4 e carga viral, dispnéia e regime de acompanhamento do paciente quando o tratamento foi iniciado.

ABSTRACT

A cohort retrospective study was carried out in order to settle the frequency of unfavorable outcomes (death, desertion and failure) and of deaths separately in patients with HIV/aids treated for tuberculosis without laboratorial confirmation of diagnosis and to compare this frequency with that one of unfavorable outcomes in treated patients with laboratorial confirmation of diagnosis, in the period between July of 2002 and June of 2004, in Hospital Correia Picanço.

Assessed variables were placed into three groups: biological and social-demographic variables, variables associated to HIV/aids and variables associated to tuberculosis, among which variables associated to signs and symptoms of tuberculosis, variables associated to presentation form and diagnosis criteria, variables associated to tuberculosis radiological pattern and variables associated to tuberculosis treatment were studied.

Using the data of medical records, 262 patients were evaluated, among whom 93 (35.5%) initiated treatment for tuberculosis with diagnostic confirmation and 169 (64.5%) without confirmation. From all patients, 7 (2.7%) achieved cure with laboratory confirmation, 147 (56.1%) were cured without laboratory confirmation, 30 (11.5%) abandoned treatment, 2 (0.8%) presented treatment failure by development of resistance and 76 (29%) died.

Crude and adjusted odds ratios, confidence intervals and “p” values of the association between unfavorable outcomes and independent variables were estimated in each group. Then, variables selected in the multivariate analysis in each group were controlled for effect of those selected in the other groups.

The variables retained in the final model of the multivariate analysis, because presented statistically significant association with unfavorable outcome after all adjustments, were: co-existence of other opportunistic diseases, CD4 and viral load, dyspnea, disseminated form of tuberculosis and changing in scheme of treatment because of adverse reaction or intolerance. When assessed outcome was death, the variables retained in the final model of the multivariate analysis were: anti-retroviral treatment, CD4 and viral load, dyspnea and assistance regimen at beginning of tuberculosis treatment.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	xii
1. INTRODUÇÃO	15
1.1 – Relevância da co-infecção tuberculose/HIV	15
1.1.1 – Magnitude do problema.....	15
1.1.2 – Interação entre o vírus HIV e o bacilo da tuberculose	16
1.2 – Características da co-infecção relacionadas ao HIV/aids	17
1.3 – Características da co-infecção relacionadas à tuberculose.....	20
1.4 – Desfecho do tratamento da tuberculose de acordo com a confirmação etiológica do diagnóstico	22
1.5 – Fatores de risco para desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose.....	23
2. JUSTIFICATIVA	26
3. HIPÓTESE.....	28
4. OBJETIVOS	29
4.1 – Objetivo geral.....	29
4.2 – Objetivos específicos.....	29
5. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	30
5.1 – Área de estudo.....	30
5.2 – População do estudo.....	30
5.3 – Desenho do estudo	31
5.4 – Definição de termos	32
5.4.1 – Pacientes com HIV/aids	32
5.4.2 – Falência ao tratamento para tuberculose	32
5.4.3 – Abandono do tratamento para tuberculose	32
5.4.4 – Cura com comprovação bacteriológica do diagnóstico de tuberculose.....	32
5.4.5 – Cura sem comprovação bacteriológica do diagnóstico de tuberculose	32
5.5 – Definição e categorização das variáveis independentes	32
5.5.1 – Variáveis biológicas e sócio-demográficas	32
5.5.2 – Variáveis relacionadas ao HIV/aids	33
5.5.3 – Variáveis relacionadas à tuberculose.....	34
5.5.3.1 – Sinais e sintomas relacionados à tuberculose.....	34
5.5.3.2 – Forma de apresentação e critério de diagnóstico de tuberculose	35
5.5.3.3 – Variáveis relacionadas ao tratamento da tuberculose	35

5.6 – Definição e categorização das variáveis dependentes	36
5.6.1 – Desfecho desfavorável.....	36
5.6.2 – Desfecho favorável.....	36
5.7 – Critério de inclusão	36
5.8 – Método de coleta e processamento de dados	36
5.9 – Plano de tabulação e análise dos resultados	37
5.10 – Considerações éticas	38
6. RESULTADOS	39
6.1 – Caracterização da população estudada.....	39
6.2 – Associação entre desfecho e óbito e variáveis biológicas e sócio-demográficas....	40
6.3 – Associação entre desfecho e óbito e variáveis relacionadas ao HIV/aids.....	41
6.4 – Associação entre desfecho e óbito e variáveis relacionadas à tuberculose	44
6.4.1 – Variáveis relacionadas aos sinais e sintomas de tuberculose	44
6.4.2 – Variáveis relacionadas à forma de apresentação e critério de diagnóstico de tuberculose.....	46
6.4.3 – Variáveis relacionadas ao tratamento da tuberculose.....	48
6.5 – Modelo final da análise multivariada	51
7. DISCUSSÃO	54
8. CONCLUSÕES.....	64
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
ANEXOS	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004 segundo o tipo de desfecho do tratamento para tuberculose.

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004 segundo confirmação laboratorial do diagnóstico de tuberculose.

Tabela 3 – Associação entre desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose e variáveis biológicas e sócio-demográficas em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004.

Tabela 4 – Associação entre desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose e variáveis relacionadas ao HIV/aids em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004.

Tabela 5 – Modelo final da Associação entre desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose e variáveis relacionadas ao HIV/aids em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004.

Tabela 6 – Modelo final da Associação entre óbito durante o tratamento da tuberculose e variáveis relacionadas ao HIV/aids em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004.

Tabela 7 – Associação entre desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose e variáveis relacionadas aos sinais e sintomas da tuberculose em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004.

Tabela 8 – Modelo final da Associação entre óbito durante o tratamento da tuberculose e variáveis relacionadas aos sinais e sintomas de tuberculose em pacientes co-infectados

pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004.

Tabela 9 – Associação entre desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose e forma de apresentação e critério de definição do diagnóstico de tuberculose em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004.

Tabela 10 – Associação entre óbito durante o tratamento para tuberculose e forma de apresentação e critério de definição do diagnóstico de tuberculose em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004.

Tabela 11 – Associação entre desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose e variáveis relacionadas ao tratamento da tuberculose em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004.

Tabela 12 – Modelo final da Associação entre desfecho desfavorável durante o tratamento da tuberculose e variáveis relacionadas ao tratamento tuberculose em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004.

Tabela 13 – Modelo final da Associação entre óbito durante o tratamento da tuberculose e variáveis relacionadas ao tratamento tuberculose em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004.

Tabela 14 – Modelo Geral Final Modelo da associação entre desfecho desfavorável durante o tratamento da tuberculose e as variáveis estudadas em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004.

Tabela 15 – Modelo Geral Final Modelo da associação entre óbito durante o tratamento da tuberculose e as variáveis estudadas em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose

que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004.

1. INTRODUÇÃO

1.1 – Relevância da co-infecção tuberculose/HIV

1.1.1 – Magnitude do problema

Durante o último século, a incidência de tuberculose vinha diminuindo rapidamente em muitos países industrializados para níveis abaixo de 10 para 100.000 habitantes (STYBLO, 1990). Entretanto, nas duas últimas décadas e no início do século XXI, em muitos desses países tem sido observado um aumento no número de casos (RAVIGLIONE *et al.*, 1995; RIEDER *et al.*, 1995). Vários fatores têm contribuído para esse fenômeno, destacando-se o progressivo empobrecimento das populações; a emergência da epidemia de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) iniciada nos anos 80; a falência dos sistemas de saúde que, em vários locais, se mostram insuficientes para captar e tratar os doentes com tuberculose, gerando problemas como abandono de tratamento; o crescente número de resistência do *Mycobacterium tuberculosis* aos medicamentos (HIJJAR *et al.*, 2001; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002; OLIVEIRA *et al.*, 2002).

Em 2003, a Organização Mundial de Saúde (OMS/WHO) estimou que houvesse cerca de 40 milhões de adultos e crianças com HIV/aids em todo mundo (WHO, 2003). Neste mesmo período, cerca de dois bilhões de pessoas (um terço da população mundial) tinham infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* e aproximadamente 11.8 milhões estavam co-infectadas pelo HIV/tuberculose. Atualmente, 12% dos pacientes com tuberculose são HIV positivos e 22.5% das mortes por tuberculose em todo mundo são atribuídas a co-infecção (BURZYNSKI, 2004).

No último informe da Organização mundial de Saúde (WHO, 2005) foi registrado que no ano de 2003, ocorreram 8,8 milhões de casos novos de tuberculose (140/100.000). Destes, 674.000 (11/100.000) estavam infectados pelo HIV. Estima-se que 1,7 milhões de pessoas tenham morrido por tuberculose (28/100.000), dentre as quais 229.000 estavam co-infectadas pelo HIV.

O Brasil encontra-se entre os 23 países responsáveis por 80% do total de casos de tuberculose no mundo, ocupando o 15º lugar (WHO, 2005). Dados do Ministério da Saúde revelam que entre 1980 e junho de 2000, ocorreram 190.523 casos de aids, dos quais cerca de 20 a 40% desenvolveram tuberculose (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). Segundo estimativas de

Kritski & Ruffino-Netto (2000), a taxa da co-infecção tuberculose/HIV no país está em torno de 3% a 4%, o que corresponde a 150.000 pessoas. Dados da Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde, Brasil (2005) mostraram que no ano de 2004, 7.7% dos pacientes com tuberculose estavam co-infectados pelo HIV.

No Estado de Pernambuco, segundo dados da Coordenação Estadual de DST/aids, a prevalência da co-infecção tuberculose/HIV, situou-se em torno de 7% em 2002, e até abril de 2005 haviam sido notificados 8.447 casos de aids (BOLETIM INFORMATIVO DST/AIDS, PERNAMBUCO, 2005).

Em Recife, um inquérito epidemiológico conduzido Albuquerque *et al.* (2005) tendo como população alvo 1.500 pacientes que iniciaram tratamento para tuberculose nos serviços de saúde do município, encontrou uma prevalência de infecção pelo HIV de 8%, no entanto, observou-se que um percentual importante de pacientes não realizou a sorologia para HIV apesar desta ter sido indicada.

1.1.2 – Interação entre o vírus HIV e o bacilo da tuberculose

Estima-se que indivíduos HIV positivos e infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis* tenham um risco 30 a 113 vezes maior de adoecer por tuberculose do que aqueles indivíduos também infectados pelo bacilo, porém HIV negativos. Enquanto pessoas infectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis* e sem o HIV apresentam um risco de adoecimento médio de 5 a 10% durante toda a vida, aqueles com HIV passam a ter um risco de adoecer de 5 a 10% ao ano, o que demonstra a importância da associação entre as duas doenças (MURRAY, 1988; NARAIN *et al.*, 1992; SHIMAO, 1995).

A maior susceptibilidade à tuberculose em pessoas com co-infecção pelo HIV/aids está relacionada com o padrão de citocinas produzidas pelos linfócitos T (NEWPORT *et al.*, 1996), o que implica em um aumento do risco de desenvolver tuberculose primária ou de reativação e, ainda, um segundo episódio de reinfecção exógena. Aqueles com níveis baixos de linfócitos T CD4 desenvolvem tuberculose doença rapidamente após tornarem-se infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Mais de 50% dos casos ocorrem após dois anos da infecção pelo bacilo da tuberculose (DALEY *et al.*, 1992).

O HIV ataca células que são responsáveis pela tuberculoimunidade, produzindo depleção e disfunção das mesmas, aumentando o risco de tuberculose. A infecção pelo HIV também

mostrou danificar a função do macrófago, incluindo diminuição da capacidade de fagocitose, alteração da produção de linfocinas, diminuição da elaboração de metabólitos intermediários do oxigênio e dano à capacidade de apresentação de antígenos (CLARKE *et al.*, 1995). Por outro lado, o *Mycobacterium tuberculosis* provavelmente aumenta a replicação do HIV, induzindo os macrófagos a produzir fator de necrose tumoral alfa e interleucinas 1 e 6 (HAVLIR *et al.*, 1999).

Esses mecanismos de resposta imunológica intimamente relacionados entre o *Mycobacterium tuberculosis* e o HIV deixam patente porque este último, como doença isolada, é o maior agravante na história da tuberculose, uma vez que danifica o sistema celular T, e a imunidade contra o bacilo da tuberculose assenta-se basicamente neste sistema.

1.2 – Características da co-infecção relacionadas ao HIV/aids

Depois de infectado pelo HIV, há um período de oito a dez anos desde a infecção inicial até o surgimento de sinais e sintomas clínicos relacionados à imunodeficiência. Cerca de 10 % das pessoas deverão progredir rapidamente para aids em dois a três anos após uma infecção inicial, enquanto outros 10% não progredirão para doença mesmo após 10 anos. Além do tempo de soropositividade para HIV vários fatores podem influenciar esta evolução, entre os quais se destacam: a ocorrência de infecções/doenças oportunistas, os níveis de linfócitos T CD4 e de carga viral e a utilização de terapia anti-retroviral.

A maioria das infecções e/ou doenças oportunistas ocorre tarde no curso da infecção pelo HIV. No entanto, a tuberculose tem algumas características especiais, pois, embora possa acontecer durante ou após o surgimento de outras doenças oportunistas, geralmente as precede por um mês a dois anos (ROM *et al.*, 2004). Segundo estudo realizado por Van Asten *et al.* (2003), o risco de tuberculose aumenta relativamente cedo no curso da infecção pelo HIV (do quarto ao sexto ano) e também mais tarde (após o nono ano), com a possibilidade de uma fase relativamente silenciosa entre estes dois períodos.

A interação existente entre tuberculose e HIV/aids resulta em progressão mais rápida das duas doenças. A infecção pelo HIV amplifica e acelera o desenvolvimento de formas graves de tuberculose e esta, por sua vez, leva a redução nos níveis de linfócitos T CD4, intensificando a imunossupressão provavelmente como resultado de um aumento da atividade viral (BASS JR, 1995; TOLEDO JR *et al.*, 2000).

Apesar de alguns estudos mostrarem que a média de linfócitos T CD4 é consideravelmente mais alta em pacientes co-infectados por tuberculose do que entre aqueles que desenvolvem outras infecções oportunistas (THEUER *et al.*, 1990; PERRONE *et al.*, 1992; MUKADI *et al.*, 1993), alguns estudos mostram que um significativo número de pacientes tem CD4 muito baixo por ocasião do diagnóstico de tuberculose (FISCHL *et al.*, 1992; JONES *et al.*, 1993; KEIPER *et al.*, 1995; ALPERT *et al.*, 1997).

Estudo realizado por Whalen *et al.* (2002) sugeriu que o grau de imunossupressão foi o principal determinante da sobrevida em pacientes co-infectados. Outro estudo, realizado pelo mesmo autor (WHALEN *et al.*, 1995) comparando a incidência de novas infecções oportunistas em pacientes HIV positivos com e sem tuberculose, com o mesmo grau de imunossupressão por similar contagem de linfócitos T CD4, verificou que a incidência de infecções oportunistas foi quatro vezes maior no primeiro grupo e que este fato esteve associado a um maior risco de morte. Resultados semelhantes foram relatados por Pergener *et al.* (1995). Por outro lado, Ackah *et al.* (1995) e Murray *et al.* (1999), encontraram um baixo risco de progressão de doença e de óbito durante os seis meses de tratamento para tuberculose, mas usaram como parâmetro uma contagem de CD4 igual ou maior do que 300 células. Em um estudo recente, a despeito de uma baixa contagem de CD4 basal, pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose tiveram resposta similar à terapia anti-retroviral quando comparados a pacientes sem tuberculose. Aproximadamente metade dos pacientes de ambos os grupos tiveram supressão viral para níveis indetectáveis (DEAN, *et al.*, 2000).

O nível de linfócitos CD4 interfere também na apresentação clínica da tuberculose, a qual pode variar de acordo com o estado imunológico do indivíduo, ocorrendo desde a forma clássica da doença, no estágio precoce de imunodepressão ($CD4 \geq 200$), até manifestações atípicas da forma pulmonar e maior acometimento extrapulmonar, na imunossupressão avançada ($CD4 < 200$) (ROM *et al.*, 2004).

Assim como os baixos níveis de CD4, elevações nos níveis de carga viral para HIV também têm sido associada à co-infecção por tuberculose. Estudo realizado por Nakata *et al.* (1997) comparando os níveis de carga viral em lavado broncoalveolar de pacientes HIV positivos com e sem tuberculose mostrou que a carga viral no lavado broncoalveolar foi dez vezes maior no primeiro grupo. Por sua vez, Goletti (2002), encontrou níveis de carga viral que variaram de 5 a 160 vezes durante a fase aguda da tuberculose.

A ocorrência de infecções e/ou doenças oportunistas relacionadas à aids pode variar em diferentes países e mesmo em diferentes áreas do mesmo país, estando associadas principalmente ao grau de imunossupressão, utilização de terapia anti-retroviral e uso de profilaxias específicas (MASLIAH, *et al.*, 2000). Estudo realizado por Jankowska *et al.* (2001), na Polônia, mostrou que nessa população a infecção oportunista mais freqüente foi a candidíase esofágica (58%), seguida pela tuberculose (29%), pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (21%) e neurotoxoplasmose (13%). Por sua vez, em um estudo realizado em Minnesota/USA, Chan *et al.* (1995) encontraram que a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* foi a infecção oportunista mais comum (45%), seguida pelo complexo *Mycobacterium avium* (25%), pneumonia bacteriana (24%), citomegalovírus (23%) e candidíase esofágica ou pulmonar (22%). Outro estudo, realizado em Minas Gerais por Nobre *et al.* (2003), comparou a freqüência de infecções oportunistas em um grupo de pacientes antes da era HAART (*highly active antiretroviral therapy*/ terapia anti-retroviral altamente potente) com outro grupo após a era HAART. Tuberculose foi uma das infecções oportunistas mais comuns nos dois grupos, 36,8% no primeiro grupo e 34,7% no segundo. No primeiro grupo de pacientes, sarcoma de Kaposi, meningite por criptococos e histoplasmose ocorreu com maior freqüência em relação ao segundo grupo.

Desde o advento da terapia anti-retroviral altamente potente (HAART), a morte por infecções oportunistas tem diminuído significativamente. No entanto, em pacientes co-infectados com tuberculose existe um problema particular relacionado ao complexo potencial de interação entre as drogas anti-retrovirais e os medicamentos utilizados para tratar a tuberculose: sobreposição de reações adversas, não adesão ao tratamento pelo grande número de comprimidos das duas terapias e má absorção dos medicamentos (BURMAN & JONES, 2001). Além disso, existe ainda um aumento na freqüência e intensidade de reação paradoxal que pode ser grave (NARITA *et al.*, 1998; FISHMAN *et al.*, 2000; BURMAN & JONES, 2001).

Apesar da terapia anti-retroviral combinada ter revolucionado o tratamento da infecção pelo HIV, como citado acima, alguns autores divergem quanto ao melhor momento para iniciar este tratamento em pacientes que utilizam esquema terapêutico para tuberculose. Dean *et al.* (2004) sugerem que o uso de HAART deve ser iniciado precocemente em pacientes com CD4 menor do que 100 células, uma vez que o atraso no tratamento da tuberculose nestas circunstâncias pode levar a maior redução da carga viral e redução da mortalidade. No entanto, esta opinião não é compartilhada por Harrison *et al.* (2002), que sugerem que os estudos ainda

são insuficientes para que se recomende terapia anti-retroviral nos primeiros dois meses de tratamento para tuberculose, principalmente por conta das altas taxas de reações adversas e necessidade de interrupção do tratamento (34%).

Estudo realizado no Rio de Janeiro por Belmiro *et al.* (1999) comparou a evolução clínica de pacientes co-infectados antes e após a era HAART e verificou que no grupo de pacientes que fez uso de HAART a taxa de mortalidade foi de 8%, enquanto no grupo sem HAART foi de 55%. Dheda *et al.* (2004) também verificaram uma maior taxa de mortalidade em pacientes co-infectados na era pré-HAART (43%) em relação àqueles co-infectados na era pós-HAART (22%).

No Brasil, o Ministério da Saúde (2004) recomenda que, devido a interação farmacológica entre a rifampicina e algumas drogas anti-retrovirais indicadas para tratar a infecção pelo HIV, o tratamento anti-retroviral, se possível, seja iniciado apenas após a conclusão do tratamento para tuberculose. Caso a terapia anti-retroviral se imponha, deve-se optar por esquemas anti-retrovirais compatíveis com o uso de rifampicina. A prioridade da utilização da rifampicina no esquema de tratamento da tuberculose para estes pacientes relaciona-se com a eficácia da droga, além da facilidade de administração, uma vez que esquemas alternativos frequentemente são mais complexos, prolongados, implicam em uso de medicação injetável e podem dificultar a adesão.

1.3 - Características da co-infecção relacionadas à tuberculose

Apesar da sua gravidade, a tuberculose é curável mesmo em pacientes em fase avançada de imunossupressão (EL-SADR *et al.*, 1998), entretanto, o diagnóstico de tuberculose nestes pacientes torna-se mais difícil em virtude do quadro clínico e radiológico ser modificado pela imunodeficiência (KRAMER *et al.*, 1990; JONES *et al.*, 1993). Essas alterações podem gerar atraso no diagnóstico de tuberculose, o que, por sua vez, está associado com aumento do risco de óbito (ALPERT *et al.*, 1997; FLORA *et al.*, 1990) e de contaminação de contatos próximos, especialmente aqueles também infectados pelo HIV (RITACO *et al.*, 1997).

Em pacientes com HIV/aids na fase precoce de comprometimento imunológico a apresentação clínica da tuberculose pulmonar em muito se assemelha à forma pós-primária do adulto, podendo ocorrer, além de sintomas gerais, escarros sanguíneos e hemoptise, pela presença de cavitações. Na fase avançada de comprometimento imunológico, além de sinais e sintomas gerais, são comuns a tosse e expectoração, podendo ocorrer dispnéia de forma gradual. A duração dos sintomas pode variar de semanas a meses (ISEMAN, 2000).

Tuberculose envolvendo qualquer sítio pode produzir sintomas e sinais inespecíficos relacionados ao órgão ou tecido afetado. Febre, astenia, anorexia, perda de peso, sudorese noturna e mal estar, apesar de comuns, são difíceis de mensurar e podem estar relacionadas a outras doenças coexistentes (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2003). A presença de dispnéia sugere doença pulmonar extensa ou coexistência de outras infecções/doenças oportunistas.

Alguns estudos mostram que, na fase avançada de imunocomprometimento pelo HIV/aids, há um predomínio de tuberculose extrapulmonar (SCHWOEBEL *et al.*, 1995; FITZGERALD, 1995; RABAUD *et al.*, 1997; HAVLIR & BARNES, 1999).

Small *et al.*, (1991) estudando pacientes co-infectados, encontraram que cerca de 38% tinham apenas tuberculose pulmonar, 30% tinham tuberculose extrapulmonar e outros 32% tuberculose pulmonar e extrapulmonar. Outro estudo, realizado por Rocha *et al.* (2003), apesar de também evidenciar uma maior proporção de formas extrapulmonares, não mostrou associação entre a forma clínica de tuberculose com desfecho desfavorável, em contraste com estudo prévio de Sudre *et al.* (1996), onde essa associação havia sido observada. Por sua vez, a ocorrência da forma disseminada da tuberculose, considerada uma das mais graves, esteve associada à morte precoce, provavelmente relacionada ao estágio avançado da doença na sua apresentação (MAARTENS, *et al.* 1990; LONG *et al.* 1997).

Uma taxa relativamente alta de reações adversas às drogas para tratamento da tuberculose tem sido observada em pacientes com infecção pelo HIV. Enquanto Slutkin *et al.* (1988) encontraram uma incidência de apenas 4% de reações adversas em pacientes HIV negativos, Perriens *et al.* (1995) verificaram que 11% dos pacientes co-infectados desenvolveram “rash”, sem que, no entanto, tenha havido necessidade de interrupção do tratamento. Por sua vez, em um estudo de Small *et al.* (1991) 18% dos pacientes co-infectados necessitaram alterar o esquema terapêutico para tuberculose em decorrência de “rash”, intolerância gastrointestinal e hepatite. Esta proporção foi ainda maior (25,7%) em um estudo realizado por Rocha *et al.* (2003).

Além dos fatores acima descritos, referentes às características tanto da infecção pelo HIV como da tuberculose, outro dado importante se refere ao diagnóstico da tuberculose, o qual é baseado principalmente no exame de escarro e na cultura (CHAN *et al.*, 2000). Estes métodos de diagnóstico, no entanto, tem duas limitações fundamentais: a baciloscopia tem baixa sensibilidade e a cultura, apesar de mais sensível, pode levar de três a oito semanas para isolar o

Mycobacterium tuberculosis (LEVY *et al.*, 2000). Em países onde a prevalência de tuberculose pulmonar e infecção pelo HIV é alta, a taxa de detecção através do exame de escarro é ainda mais baixa, o que é próprio da natureza da tuberculose pulmonar em pacientes com HIV/aids, sendo a maioria dos casos diagnosticados com base em indicadores clínicos e radiológicos (KAMRAN *et al.*, 2003). Portanto, em situações onde a suspeita de tuberculose é alta, e o paciente encontra-se grave, com doença pulmonar ou extrapulmonar, recomenda-se o início do tratamento, mesmo antes dos resultados serem conhecidos, e usualmente antes da confirmação pela cultura (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2000). Uma vez iniciado o tratamento, ele não deve ser interrompido, salvo após uma rigorosa revisão clínica e laboratorial que determine mudanças de diagnóstico.

1.4 - Desfecho do tratamento da tuberculose de acordo com a confirmação etiológica do diagnóstico

Há poucas informações sobre o desfecho do tratamento para tuberculose quando se comparam pacientes que iniciaram tratamento com ou sem confirmação do diagnóstico, principalmente naqueles que são co-infectados pelo HIV (KANG'OMBE *et al.*, 2000).

Acredita-se, baseado em observações clínicas, que pacientes com infecção pelo HIV e baciloscopia negativa para o *Mycobacterium tuberculosis* poderiam ter um pior desfecho do tratamento para tuberculose do que os pacientes com baciloscopia positiva, uma vez que os pacientes em fase mais avançada de imunossupressão tendem a apresentar forma atípica de tuberculose, onde o escarro é negativo e a radiografia de tórax geralmente mostra infiltrados e não cavitações (DE COCK *et al.*, 1992; RICHTER *et al.*, 1994).

Estudo de coorte realizado por Harries *et al.* (1998) comparou o desfecho do tratamento para tuberculose em pacientes co-infectados com e sem confirmação etiológica do diagnóstico de tuberculose, incluindo aqueles com a forma extrapulmonar da doença. Nos pacientes que não tiveram confirmação do diagnóstico de tuberculose a taxa de mortalidade foi quatro vezes maior do que nos que confirmaram o diagnóstico. Dos pacientes que apresentaram falência ao tratamento, todos tinham tido confirmação do diagnóstico de tuberculose. Abandono do tratamento não esteve relacionado com confirmação do diagnóstico de tuberculose. Portanto, em virtude do alto percentual de desfecho desfavorável, apenas 37% dos pacientes que não tiveram confirmação do diagnóstico completaram o tratamento enquanto que 70% daqueles com

confirmação o concluíram. Outro estudo, em pacientes co-infectados, realizado por Apers *et al.* (2004) também mostrou associação entre baciloscopia negativa e um maior risco de óbito. Por outro lado Murray *et al.* (1999) encontraram que, em pacientes co-infectados, a baciloscopia positiva foi um fator associado ao risco de óbito, assim como resistência a drogas, perda de peso, tuberculose recorrente e radiografia de tórax atípica.

No Brasil, estudo realizado por Diniz *et al.* (2003) a partir de informações sobre o tratamento da tuberculose em 22 capitais brasileiras, verificou que o desfecho do tratamento para tuberculose em pacientes com HIV/aids foi favorável em apenas 33,3% daqueles com tuberculose pulmonar e baciloscopia positiva, e em 40% quando foram analisadas todas as formas de tuberculose. Apesar de um alto percentual de abandono (em torno de 32%) ter sido semelhante nos dois grupos, o percentual tanto de óbito como de falência, foi maior nos pacientes com tuberculose pulmonar e baciloscopia positiva. Quando o desfecho do tratamento foi analisado sem considerar especificamente a soropositividade para HIV, o resultado foi favorável em 65,9% dos pacientes que tiveram confirmação do diagnóstico de tuberculose pulmonar. Em Recife, segundo o mesmo estudo de Diniz *et al.* (2003), o percentual de desfecho favorável tanto para a forma pulmonar com baciloscopia positiva, como para todas as formas de tuberculose, ficou em torno de 72%. No entanto, não foram considerados especificamente pacientes com co-infecção pelo HIV.

No Brasil, cerca de 26,7% dos pacientes adultos são tratados para tuberculose sem confirmação do diagnóstico (MELLO, 2001), mas não há dados que associem a sorologia para HIV ao desfecho do tratamento neste grupo de pacientes.

1.5 - Fatores de risco para desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose

A tuberculose, apesar de doença grave que pode levar à morte, tem na quimioterapia um instrumento capaz de curá-la na quase totalidade dos casos. No entanto, falhas ou intercorrências que venham a ocorrer ao longo do tratamento podem implicar em um maior risco de desfecho desfavorável do tratamento, traduzido por um aumento nas taxas de abandono, falência e óbito.

Em pacientes com co-infecção pelo HIV/tuberculose, além das constatações dos baixos índices de positividade da baciloscopia e da cultura para o *Mycobacterium tuberculosis* (KAMRAN *et al.*, 2003); da rápida evolução da doença; e da apresentação menos específica da tuberculose, alguns estudos sugerem que a infecção pelo HIV seria um fator de risco relacionado

a um desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose. No entanto, diferentes abordagens são feitas tanto em relação aos vários fatores de risco que podem estar relacionados aos diferentes desfechos do tratamento para tuberculose nestes pacientes, assim como em relação ao tipo de desfecho apresentado.

Estudo realizado em Recife por Albuquerque *et al.* (2005) evidenciou que o HIV esteve associado ao desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose, compreendido como falência, óbito e o abandono do tratamento, porém esta associação foi mais evidente quando se considerou apenas a falência do tratamento como desfecho desfavorável. Alguns estudos também associam o desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose com outros fatores: doença extensa e grave, anemia e bacteremia (MADEBO 1997; NIYONGABO 1999). Estudo realizado por VAN DEN BROEK *et al.* (1998), na Tanzânia, não mostrou associação entre o HIV e os diferentes desfechos do tratamento para tuberculose, com exceção da mortalidade.

No que se refere ao óbito, vários autores verificaram em seus estudos que a tuberculose foi responsável por um terço de todas as mortes secundárias à infecção pelo HIV (ELLIOT *et al.*, 1995; PEDRAL-SAMPAIO *et al.*, 1997; TELZAK, 1997; GARRIN *et al.*, 1997; CONOLLY *et al.*, 1999; ZUMLA *et al.*, 2000; BARNES, 2002; MURRAY *et al.*, 2003). No entanto, estudo realizado por Chien-Ching *et al.* (2003) sugere que a incidência, a recorrência, a taxa de mortalidade e a sobrevida de pacientes com co-infecção pelo HIV/tuberculose parecem estar melhorando, principalmente por conta da utilização de terapia anti-retroviral altamente potente para o HIV. Por sua vez, Whalen *et al.* (1997) verificaram que a história de infecção oportunista e o envolvimento concomitante de sítios pulmonares e extrapulmonares da tuberculose estavam associados com menor sobrevida.

Alguns estudos foram realizados para tentar definir fatores de risco relacionados ao abandono do tratamento em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose, o qual figura entre as principais causas de baixo rendimento dos programas de controle da tuberculose, do reingresso ao tratamento e do surgimento da resistência adquirida. Tanguis *et al.* (2000) evidenciaram que o abandono do tratamento esteve relacionado principalmente com baixo nível sócio-econômico. Achados semelhantes foram registrados por Pablo-Mendez *et al.* (1997) e Cummings *et al.* (1998). Outros fatores relacionados ao abandono e que, de certa forma, diz respeito às condições sócio-econômicas foram dificuldade de acesso aos serviços de saúde, o reconhecimento da doença como um problema prioritário e morar na rua (SLUTKIN, 1986; SCHIEFFEINBEIN &

SNIDER, 1998). Em outro estudo, o risco de abandono também esteve associado à história prévia de tratamento para tuberculose (SOLÁ *et al.*, 1990). Hongthiamthong *et al.* (1995) verificaram que o abandono do tratamento foi muito maior entre os pacientes HIV positivos.

Falência ao tratamento para tuberculose, segundo alguns estudos, não esteve relacionada à co-infecção pelo HIV (CHUM *et al.* 1996; CHURCHYARD *et al.* 2000) e pacientes HIV positivos e negativos teriam taxas de falência semelhante (ACKAH *et al.* 1995; PERRIENS *et al.* 1995). No entanto, estudo realizado em Recife/PE por Albuquerque *et al.* (2005), encontraram uma chance de falência ao tratamento da tuberculose cerca de 25 vezes maior em pacientes co-infectados pelo HIV do que naqueles HIV negativos.

Espera-se com este estudo que, a partir do conhecimento sobre o desfecho do tratamento para tuberculose em pacientes com co-infecção HIV/tuberculose, e da identificação dos fatores relacionados ao insucesso do tratamento, sejam implementadas estratégias visando à minimização do impacto negativo causado pela co-infecção na evolução destes pacientes, possibilitando melhorar a quantidade e qualidade de vida naqueles grupos identificados como de maior vulnerabilidade.

2. JUSTIFICATIVA

A tuberculose alcançou o século XXI como um dos maiores desafios à saúde pública mundial, particularmente em regiões com alta prevalência da infecção pelo HIV (KAMRAN *et al.*, 2003) a qual, além de representar o maior fator de risco para o adoecimento por tuberculose entre indivíduos previamente infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis* (SHIMAO, 1995; NARAIN *et al.*, 1992), torna o seu diagnóstico mais difícil. Apesar de não ser consensual, alguns estudos relacionam a infecção pelo HIV/aids como um fator de risco relacionado a um desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose, havendo poucas informações, sobretudo, em relação ao seguimento de pacientes com tuberculose pulmonar baciloscopia negativa e tuberculose extrapulmonar (KANG'OMBE *et al.*, 2000).

Várias explicações têm sido formuladas para justificar o impacto negativo da co-infecção HIV/tuberculose sobre o desfecho do tratamento da tuberculose. Primeiro, os pacientes podem ter profunda imunossupressão (DE COCK *et al.*, 1992) e a baixa contagem no número de linfócitos T CD4 já foi associada com diminuição da sobrevida (WHALEN *et al.*, 2002). Segundo, vários casos de tuberculose podem ser tratados tardiamente, muitas vezes sem confirmação do diagnóstico, implicando em um maior risco de óbito, ou em início de tratamento para tuberculose quando o diagnóstico em questão seria outro (KRAMER *et al.*, 1990), uma vez que, nesses pacientes, a positividade da baciloscopia e da cultura é baixa (KAMRAN *et al.*, 2003), a doença pode evoluir rapidamente, a apresentação clínico-radiológica da tuberculose é menos específica, e outras afecções respiratórias podem mimetizar tuberculose (HARRIES *et al.*, 1998). Terceiro, questiona-se ainda se a magnitude da supressão imunológica causada pelo HIV estaria relacionada à falência dos esquemas terapêuticos para tuberculose e quais seriam os principais fatores relacionados ao abandono do tratamento.

Por outro lado, não está ainda bem definido se as diferenças entre as manifestações clínicas, bacteriológicas e laboratoriais da doença, nestes dois grupos de pacientes, causadas pela interação entre as infecções, contribuiriam para o insucesso do tratamento na medida em que dificultam e retardam o diagnóstico.

Espera-se que os dados gerados a partir do conhecimento da frequência de desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose em pacientes com co-infecção HIV/tuberculose que tiveram ou não confirmação bacteriológica do diagnóstico, possam contribuir para o

desenvolvimento de novas estratégias que possibilitem implementar condutas e protocolos de acompanhamentos, aprimorar a identificação de apresentações clínicas e radiológicas atípicas e estabelecer critérios de acompanhamento diferenciado para subgrupos em maior risco de insucesso do tratamento da tuberculose em pacientes atendidos no Hospital Correia Picanço, Serviço de Referência para HIV/aids no Estado de Pernambuco.

3. HIPÓTESE

Os pacientes com HIV/aids que iniciam tratamento para tuberculose sem confirmação etiológica do diagnóstico têm uma maior frequência de desfecho do que aqueles que o fazem com confirmação do diagnóstico.

4. OBJETIVOS

4.1 – Objetivo geral

Determinar a frequência de desfecho desfavorável (óbito, abandono e falência) e de óbito, separadamente, em pacientes com HIV/aids tratados para tuberculose sem confirmação laboratorial do diagnóstico, e compará-la com a frequência de desfecho desfavorável naqueles pacientes tratados com confirmação etiológica do diagnóstico, no período de Julho de 2002 a Junho de 2004, no Hospital Correia Picanço-Pernambuco.

4.2 – Objetivos específicos

- Verificar a associação entre desfecho desfavorável e confirmação etiológica do diagnóstico de tuberculose em pacientes co-infectados pelo HIV/aids.
- Verificar a associação entre desfecho desfavorável e variáveis sócio-demográficas; variáveis relacionadas ao HIV/aids; e variáveis relacionadas à tuberculose em pacientes co-infectados pelo HIV/aids.
- Verificar a associação entre óbito e confirmação etiológica do diagnóstico de tuberculose em pacientes co-infectados pelo HIV/aids.
- Verificar a associação entre óbito e variáveis sócio-demográficas; variáveis relacionadas ao HIV/aids; e variáveis relacionadas à tuberculose em pacientes co-infectados pelo HIV/aids.
- Comparar a frequência de desfecho desfavorável e óbito nos diferentes grupos de pacientes com HIV/aids que iniciaram tratamento para tuberculose, ajustando para os possíveis fatores de confusão.

5. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

5.1 – Área de estudo

A rede de assistência a pacientes com HIV/aids em Pernambuco é formada, principalmente, por três Hospitais de Referência localizados no Recife (Hospital Correia Picanço/Secretaria Estadual de Saúde, Hospital Universitário Oswaldo Cruz/ Universidade de Pernambuco e Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco), que juntos atendem cerca de 90% dos pacientes do Estado e prestam assistência em nível ambulatorial e hospitalar. Dispõe ainda de outras unidades para atendimento específico a mulheres, gestantes e crianças, serviços de atendimento ambulatorial especializado e Centros de Orientação e Apoio Sorológico (COAS) localizados tanto em Recife como em outros municípios da Região Metropolitana e Interior do Estado.

Este estudo foi realizado no Hospital Correia Picanço (HCP), que integra a rede da Secretaria de Saúde de Pernambuco, constituindo-se no serviço de referência estadual para assistência a pacientes com HIV/aids (adultos) e meningites. Realiza atendimentos em caráter ambulatorial e de internamento. Dispõe de um total de 60 leitos, dos quais 30 são destinados ao internamento de pacientes com aids, além de assistência em regime de hospital-dia, com capacidade para atender, aproximadamente, 15 pacientes/dia. A assistência ambulatorial, exclusiva para os pacientes com HIV/aids, é realizada por uma equipe multiprofissional, composta por médicos (infeccionista, pneumologista, hematologista, cardiologista, neurologista, dermatologista e ginecologista), enfermeiros, psicólogos, assistente social, nutricionista e odontólogo.

5.2 – População do estudo

O Hospital Correia Picanço atende cerca de 50% da demanda de pacientes com HIV/aids em Pernambuco. Os primeiros casos de aids começaram a ser atendidos em 1986 e, desde então, o serviço cadastrou o atendimento de mais de 12.000 indivíduos com HIV/aids. Tem atualmente, em registro ativo, cerca de 3.500 pacientes, dos quais aproximadamente 85% em uso de terapia anti-retroviral. Cerca de oitocentos pacientes são matriculados anualmente, na proporção de 2 homens para cada mulher.

Os pacientes são admitidos e cadastrados para acompanhamento mediante sorologia confirmatória para HIV, tenha sido esta realizada no próprio serviço ou em outros locais da rede. Cerca de 50% dos pacientes são procedentes de Recife, 35% da Região Metropolitana e 15% do interior do Estado.

Segundo dados da Coordenação Estadual de DST/aids, a prevalência da co-infecção HIV/tuberculose, situou-se em torno de 7% em 2002, e até abril de 2005 haviam sido notificados 8.447 casos de aids.

5.3 – Desenho do estudo

Foi realizado um estudo do tipo coorte retrospectivo (analisado como caso-controle), envolvendo 162 pacientes com HIV/aids acompanhados no Hospital Correia Picanço, que iniciaram tratamento para tuberculose no período de Julho de 2002 a Junho de 2004.

Trata-se de uma coorte com grupos de comparação interna, sendo possível, então, definir vários grupos de comparação caracterizados por diferentes exposições.

Considerou-se como exposição principal o início do tratamento para tuberculose sem confirmação etiológica do diagnóstico, ou seja, o diagnóstico de tuberculose foi considerado, baseado em dados clínicos (febre, suores noturnos, perda de peso, anorexia, tosse, hemoptóicos e/ou hemoptise, dispnéia, dor torácica, linfadenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia, entre outros) radiológicos (infiltrados em ápices pulmonares com ou sem cavitações, infiltrados ou condensações pulmonares em localizações incomuns, adenomegalias mediastinais, derrames pleurais) e epidemiológicos (principalmente história de contato para tuberculose), mas não houve confirmação deste diagnóstico, seja por pesquisa direta de bacilos álcool-ácido-resistentes ou cultura para *Mycobacterium tuberculosis* em espécimes clínicos. O não exposto foi considerado aquele paciente onde o diagnóstico etiológico de tuberculose foi confirmado, seja por pesquisa direta de bacilos álcool-ácido-resistentes ou cultura para *Mycobacterium tuberculosis* em espécimes clínicos. Foi considerada ainda, a evidência de tuberculose em exames citológicos ou histopatológicos.

O desfecho desfavorável foi avaliado de duas formas diferentes: como desfecho simples, que foi o óbito, e como uma variável composta agrupando abandono, falência e óbito. Inversamente, foi considerado desfecho favorável a alta por cura com e sem confirmação bacteriológica do diagnóstico de tuberculose.

5.4 - Definição de termos

5.4.1 - Pacientes com HIV/aids

Foram considerados pacientes com HIV/aids aqueles indivíduos assintomáticos que tiveram o teste anti-HIV reagente em dois testes de Elisa e confirmado por um teste de Imunofluorescência ou Western-blot. Para pacientes sintomáticos, foram considerados positivos aqueles com dois testes de Elisa reagentes.

5.4.2 – Falência ao tratamento para tuberculose

Falência ao tratamento para tuberculose foi definida, de acordo com as recomendações do Programa Nacional de Controle da Tuberculose/Ministério da Saúde (2002), como persistência da positividade do escarro ao final do tratamento.

5.4.3 – Abandono do tratamento para tuberculose

Abandono de tratamento para tuberculose foi definido, de acordo com as recomendações do Programa Nacional de Controle da Tuberculose/Ministério da Saúde (2002), como o não comparecimento do paciente à unidade, por mais de 30 dias consecutivos, após a data apazada para o seu retorno.

5.4.4 - Cura com comprovação bacteriológica do diagnóstico de tuberculose

Cura com comprovação bacteriológica de tuberculose foi definida, de acordo com as recomendações do Programa Nacional de Controle da Tuberculose/Ministério da Saúde (2002), como a presença de duas baciloscopias negativas ao final do tratamento para tuberculose.

5.4.5 - Cura sem comprovação bacteriológica do diagnóstico de tuberculose

Cura sem comprovação bacteriológica de tuberculose foi considerada, de acordo com as recomendações do Programa Nacional de Controle da Tuberculose/Ministério da Saúde (2002), em duas circunstâncias: a não realização das baciloscopias para encerramento do caso ou, a melhora clínica e/ou radiológica nos primeiros dois meses de tratamento naqueles pacientes que iniciaram o esquema terapêutico para tuberculose sem confirmação bacteriológica do diagnóstico.

5.5 - Definição e categorização das variáveis independentes

5.5.1 - Variáveis biológicas e sócio-demográficas

Sexo: Categorizada como:

1. Sexo masculino.
2. Sexo feminino.

Faixa etária: Intervalo de tempo entre a data de nascimento e a data do início do tratamento para tuberculose e categorizada em três faixas etárias:

1. De 18 a 34 anos.
2. De 35 a 49 anos
3. De 50 a 70 anos

Escolaridade: Curso que estava sendo ou já foi frequentado. Categorizada em quatro grupos:

1. Analfabeto
2. Ensino fundamental
3. Ensino médio
4. Ensino superior.

Município de residência: Cidade onde o paciente residia quando o tratamento para tuberculose foi iniciado. Categorizado como:

1. Recife.
2. Região Metropolitana.
3. Outras cidades do interior de Pernambuco.

5.5.2 - Variáveis relacionadas ao HIV/aids:

Tempo de conhecimento da soropositividade para HIV: Tempo decorrido entre o conhecimento da soropositividade para o HIV e o início do tratamento para tuberculose. Categorizado em dois grupos:

1. Menor do que 5 anos.
2. Maior do que 5 anos.

Uso de tratamento anti-retroviral: Uso de drogas anti-retrovirais antes ou após o início do tratamento para tuberculose. Categorizada como:

1. Sim
2. Não.

Tempo de tratamento anti-retroviral: tempo decorrido entre o início da terapia anti-retroviral e o início do tratamento para tuberculose. Categorizado em dois grupos:

1. Até 1 ano.
2. Maior do que 1 ano.

Coexistência de outras doenças/infecções oportunistas: Presença de pelo menos uma doença/infecção oportunista (que constam da definição de caso aids do Ministério da Saúde, 2004) quando o tratamento para tuberculose foi iniciado. Categorizada como:

1. Sim.
2. Não.

Contagem de linfócitos T CD4: Nível de CD4 anterior (até seis meses) ao início do tratamento para tuberculose. Categorizado em três grupos:

1. Abaixo de 50 células/mm³ (grave comprometimento da resposta imunitária).
2. De 51 a 200 células/mm³ (alta probabilidade de surgimento de doenças oportunistas).
3. De 201 a 500 células/mm³ (surgimento de sinais e sintomas menores ou alterações constitucionais).

Quantificação de carga viral para HIV: Carga viral anterior (até seis meses) ao início do tratamento para tuberculose. Categorizado em três grupos:

1. Acima de 100.000 cópias (alto risco de progressão ou de piora da doença).
2. De 10.001 a 100.000 cópias (moderado risco de progressão ou de piora da doença).
3. Até 10.000 cópias por (baixo risco de progressão ou de piora da doença).

5.5.3 - Variáveis relacionadas à tuberculose:

5.5.3.1 – Sinais e sintomas relacionados à tuberculose:

Registro de sinais e sintomas relacionados com a tuberculose por ocasião do início do tratamento.

1. Tosse: Categorizada como: sim ou não.
2. Febre: Categorizada como sim ou não.
3. Linfonodomegalia palpável: Categorizada como linfonodomegalia cervical; axilar; inguinal e sem linfonodomegalia.
4. Dispnéia: Categorizada como sim ou não.
5. Dor torácica: Categorizada como sim ou não.
6. Perda de peso referida: Categorizada como sim ou não.
7. Astenia: Categorizada como sim ou não.
8. Sinais de hepatoesplenomegalia ao exame físico: Categorizado como sim ou não.
9. Sinais de derrame pleural ao exame físico: Categorizado como sim ou não.
10. Tempo de tosse: Categorizada como presença de tosse até 1 mês ou maior do que 1 mês antes do início do tratamento para tuberculose.

11. Tempo de febre: Categorizada como presença de febre até 1 mês ou maior do que 1 mês antes do início do tratamento para tuberculose.

5.5.3.2 – Forma de apresentação e critério de diagnóstico de tuberculose:

Forma de apresentação da tuberculose: Órgão ou tecido acometido pela tuberculose. Categorizado como:

1. Pulmonar.
2. Extrapulmonar.
3. Disseminada.
4. Pulmonar e extrapulmonar.

Critério de diagnóstico de tuberculose: Consideraram-se as bases em que o diagnóstico de tuberculose foi realizado. Categorizado como:

1. Baciloscopia e/ou cultura positiva.
2. Critério clínico e/ou radiológico.

3. Histológico e citológico.

5.5.3.3 – Variáveis relacionadas ao tratamento da tuberculose:

História de tratamento prévio: Referência à realização de tratamento para tuberculose antes do início do tratamento atual. Categorizado como:

1. Sim.
2. Não.

Critério laboratorial para o início do tratamento:

1. Tratamento iniciado após confirmação do diagnóstico.
2. Tratamento iniciado com base em dados clínicos e/ou radiológicos.

Regime de acompanhamento do paciente quando o tratamento foi iniciado: Local onde o paciente vinha sendo acompanhado quando o tratamento para tuberculose foi iniciado. Categorizado como:

1. Paciente em acompanhamento ambulatorial.
2. Paciente em regime de internamento.

Mudança de tratamento em decorrência de reações adversas ou intolerância: Tratamento interrompido por conta de pelo menos uma reação adversa às drogas para tuberculose (“rash” cutâneo, hepatotoxicidade, intolerância gástrica). Categorizada como:

1. Sim.

2. Não

5.6 - Definição e categorização das variáveis dependentes

5.6.1 - Desfecho desfavorável: Foi considerado desfecho desfavorável os pacientes que evoluíram para abandono, falência ou óbito. Esta variável foi categorizada para todos os desfechos desfavoráveis como:

1. Sim

2. Não

5.6.2 - Desfecho favorável: Foi considerado desfecho favorável a alta por cura com ou sem confirmação bacteriológica do diagnóstico de tuberculose. Esta variável foi categorizada para todos os desfechos favoráveis como:

1. Sim

2. Não

5.7 – Critério de inclusão

Foram incluídos no estudo todos os pacientes HIV positivos com 18 anos de idade ou mais, que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço, no período de julho de 2002 a junho de 2004, o que correspondeu a 262 casos de tratamento para tuberculose.

5.8 – Método de coleta e processamento de dados

O estudo foi conduzido a partir da identificação de todos os pacientes com 18 anos de idade ou mais, que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço entre julho de 2002 a junho de 2004. Os dados referentes ao início do tratamento para tuberculose foram obtidos no Núcleo de Vigilância Epidemiológica do próprio serviço, que tem como norma interna só disponibilizar tratamento para tuberculose após a notificação da doença.

Foi utilizado um formulário de coleta de dados elaborado especificamente para este estudo, em consonância com os objetivos estabelecidos, o qual foi preenchido a partir de informações de prontuários médicos, pela pesquisadora principal e duas estudantes de medicina, bolsistas do CNPq.

Todos os formulários foram revisados pela investigadora principal e repassados ao digitador, o qual procedeu a uma dupla entrada dos dados no programa EPI-INFO, comparou os bancos usando o “validate” e realizou as correções pertinentes.

5.9 – Plano de tabulação e análise dos resultados

Para efeito de análise, as variáveis foram agrupadas em três blocos: variáveis biológicas e sócio-demográficas; variáveis relacionadas ao HIV/aids e; variáveis relacionadas à tuberculose. Cada bloco de variáveis contendo as suas variáveis específicas. Inicialmente foi verificada a associação de cada variável com o desfecho do tratamento para tuberculose e o desfecho óbito separadamente, em análise univariada. A magnitude dessa associação foi expressa através da “razão dos produtos cruzados” (“odds ratio”). Para avaliar a significância estatística dos resultados encontrados, utilizou-se o intervalo de confiança dos “odds ratio” estimados e o teste do “qui quadrado” com correção de Yates, quando indicado, sendo considerado significativo o valor de $p < 0,05$.

A partir da identificação das variáveis independentes, que na análise univariada haviam apresentado uma associação com o desfecho (valor de $p < 0,20$), foi realizada uma análise multivariada utilizando a regressão logística múltipla em cada bloco de variáveis, que permitiu controlar o efeito de cada um dos fatores de risco pelos demais. O modelo foi inicialmente saturado com a inclusão de todas as variáveis. A retirada passo a passo de cada variável do modelo proposto foi testada e seu significado expresso pelo valor de “p” com teste de máxima verossimilhança. Nas análises com duas ou mais variáveis independentes, aquelas variáveis com mais de três categorias tiveram as mesmas agrupadas para garantir maior estabilidade estatística dos resultados.

As variáveis que foram selecionadas em cada bloco foram introduzidas no modelo final para o desfecho desfavorável e para o óbito isoladamente, procedendo-se a seleção das variáveis conforme procedimento acima descrito.

Foram utilizados dois programas de análise estatística: o Epi Info versão 6.04 para análise univariada, cálculo de médias, distribuição de frequências e preparo dos dados para a análise multivariada, e o SPSS versão 8.0 para a regressão logística múltipla.

5.10 – Considerações éticas

Este projeto de pesquisa foi apreciado e autorizado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Correia Picanço, onde o estudo foi realizado.

Foi garantido a confidencialidade dos dados obtidos durante o período do estudo, a todos os envolvidos na pesquisa.

Espera-se, que os resultados desta pesquisa, possam servir como contribuição científica na abordagem do desfecho do tratamento da tuberculose em pacientes com co-infecção pelo HIV/tuberculose.

6. RESULTADOS

6.1 - Caracterização da população estudada

De uma coorte de 3.178 pacientes com HIV/aids acompanhados no Hospital Correia Picanço no período de julho de 2002 a junho de 2004 foram identificados 288 pacientes que iniciaram tratamento para a tuberculose, correspondendo a uma prevalência de co-infecção HIV/tuberculose de 9%. Dos 288 pacientes 23 foram excluídos da análise por não terem definição do desfecho do tratamento para tuberculose, e três por terem sido transferidos para outras unidades. Dos 262 pacientes estudados, 180 (68,7%) eram do sexo masculino. A idade variou de 18 a 70 anos, com média de 36 anos. O desfecho do tratamento para tuberculose foi desfavorável em 108 pacientes (41,2%) e favorável em 154 (58,8%).

Em relação ao tipo de desfecho, 7 pacientes (2,7%) tiveram cura com confirmação laboratorial, 147 (56,1%) tiveram cura sem confirmação laboratorial, 30 (11,5%) abandonaram o tratamento, 2 pacientes (0,8%) apresentaram falência por desenvolvimento de resistência e 76 (29%) foram à óbito (tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço no período de julho de 2002 a junho de 2004 segundo o tipo de desfecho do tratamento para tuberculose:

Desfecho	Total	
	N	%
Cura com confirmação laboratorial	7	2,7
Cura sem confirmação laboratorial	147	56,1
Abandono	30	11,5
Falência por desenvolvimento de resistência	2	0,8
Óbito	76	29,0
Total	262	100,0

Do total dos pacientes estudados, apenas 93 (35,5%) iniciaram tratamento para tuberculose com confirmação etiológica do diagnóstico (tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004 segundo confirmação laboratorial do diagnóstico de tuberculose:

Critério utilizado para início do tratamento para tuberculose	Desfecho				OR	IC 95%	p-valor
	Desfavorável		Favorável				
	N	%	N	%			
Com confirmação laboratorial do diagnóstico	35	32,4	58	37,7	1,00	-	-
Sem confirmação laboratorial do diagnóstico	73	67,6	96	62,3	1,26	0,73 – 2,19	0,3816
Total	108	100,0	154	100,0	-	-	0,3816
	Óbito						
	Sim		Não				
	N	%	N	%			
Com confirmação laboratorial do diagnóstico	26	34,2	67	36,0	1,00	-	-
Sem confirmação laboratorial do diagnóstico	50	65,8	119	64,0	1,08	0,60 – 1,97	0,7810
Total	76	100,0	186	100,0	-	-	0,7810

6.2 – Associação entre desfecho e óbito e variáveis biológicas e sócio-demográficas

Na análise das variáveis biológicas e sócio-demográficas não houve associação estatisticamente significativa entre o desfecho e as seguintes variáveis: sexo, faixa etária, escolaridade e município de residência. A razão entre o sexo masculino e feminino de aproximadamente 2:1 foi semelhante nos dois grupos de desfecho. Duzentos e quarenta e um pacientes (91,9%) tinham entre 18 e 49 anos. A maioria, 162 pacientes (61,8%) haviam frequentado ou concluído o ensino fundamental. Quase metade dos pacientes estudados (45,5%) era procedente do Recife (tabela 3).

Quando apenas o óbito foi considerado, também não foi observada associação com as variáveis deste grupo (dados não apresentados).

Tabela 3 – Associação entre desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose e variáveis biológicas e sócio-demográficas em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004:

Variáveis Biológicas/ Sócio-demográficas	Desfecho				OR	IC 95%	p-valor
	Desfavorável		Favorável				
	N	%	N	%			
Sexo							
Feminino	33	30,6	49	31,8	1,00	-	-
Masculino	75	69,4	105	68,2	1,06	0,60 – 1,87	0,8282
Total	108	100,0	154	100,0	-	-	0,828
Faixa Etária							
18 a 34	43	39,8	76	49,4	1,00	-	-
35 a 49	56	51,9	66	42,8	1,50	0,87 – 2,60	0,1233
50 a 70	9	8,3	12	7,8	1,33	0,47 – 3,72	0,5567
Total	108	100,0	154	100,0	-	-	0,302
Escolaridade							
Analfabeto	8	8,0	13	9,0	1,08	0,19 – 6,32	0,6166
Ensino fundamental	72	72,0	90	62,1	1,40	0,35 – 5,96	0,4223
Ensino médio	16	16,0	35	24,1	0,80	0,17 – 3,85	0,5023
Superior	4	4,0	7	4,8	1,00	-	-
Total	100	100,0	145	100,0	-	-	0,404
Município de Residência							
Recife	49	45,4	70	45,5	1,00	-	-
Metropolitana	47	43,5	61	39,6	1,10	0,63 – 1,93	0,7213
Outros	12	11,1	23	14,9	0,75	0,31 – 1,75	0,4637
Total	108	100,0	154	100,0	-	-	0,628

6.3 - Associação entre desfecho e óbito e variáveis relacionadas ao HIV/aids

Quando se estudaram as variáveis relacionadas ao HIV/aids, observou-se que havia associação estatisticamente significativa entre desfecho desfavorável e: uso de anti-retrovirais, co-existência de outras doenças e/ou infecções oportunistas, níveis de CD4 e carga viral. Com relação aos níveis de linfócitos T CD4 observou-se que a chance de desfecho desfavorável foi aproximadamente três vezes maior entre aqueles com valor de CD4 até 50 células/mm³, quando comparados ao grupo com nível maior do que 200 células/mm³. Isto também ocorreu com relação à carga viral, onde a chance de desfecho desfavorável foi aproximadamente cinco vezes maior no grupo com carga viral entre 10.001 e 100.000 cópias/ml de plasma, quando comparados aqueles com carga viral até 10.000 cópias/ml de plasma (tabela 4).

No que diz respeito ao óbito houve uma associação estatisticamente significativa com todas as variáveis deste grupo, exceto tempo de tratamento anti-retroviral (dados não apresentados).

Tabela 4 – Associação entre desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose e variáveis relacionadas ao HIV/aids em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004:

Variáveis relacionadas ao HIV/aids	Desfecho				OR	IC 95%	p-valor
	Desfavorável		Favorável				
	N	%	N	%			
Tempo de conhecimento da soropositividade (em anos)							
< 5	94	87,0	126	81,8	1,00	-	-
5 e +	14	13,0	28	18,2	0,67	0,32 – 1,41	0,2571
Total	108	100,0	154	100,0	-	-	0,257
Uso de terapia anti-retroviral							
Sim	77	71,3	147	95,5	1,00	-	-
Não	31	28,7	7	4,5	8,45	3,36 – 22,17	<0,0001
Total	108	100,0	154	100,0	-	-	<0,0001
Tempo de tratamento anti-retroviral (em anos)							
							0,1342
Até 1	29	70,7	58	82,9	1,00	-	-
> 1	12	29,3	12	17,1	2,00	0,73 – 5,50	0,1342
Total	41	100,0	70	100,0	-	-	0,1342
Coexistência de outras doenças/infecções oportunistas							
Não	20	18,5	60	39,0	1,00	-	-
Sim	88	81,5	94	61,0	2,81	1,51 – 5,26	0,0004
Total	108	100,0	154	100,0	-	-	-
CD4							
							0,0380
Até 50	27	43,5	33	26,2	2,97	1,07 – 8,42	0,0198
De 51 a 200	27	43,5	64	50,8	1,53	0,57 – 4,17	0,3544
> 200	8	12,9	29	23,0	1,00	-	-
Total	62	100,0	126	100,0	-	-	0,038
Carga Viral							
							0,009
>100.000	36	56,3	69	59,0	2,02	0,79 – 5,35	0,1108
De 10.001 a 100.00	20	31,3	17	14,5	4,56	1,49 – 14,31	0,0024
Até 10.000	8	12,4	31	26,5	1,00	-	-
Total	64	100,0	117	100,0	-	-	0,009

Todas as variáveis que na análise univariada haviam apresentado uma associação ($p < 0,20$) com o desfecho permaneceram no modelo final da análise multivariada desse grupo (tabela 5).

Tabela 5 – Modelo final da Associação entre desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose e variáveis relacionadas ao HIV/aids em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004:

Variáveis relacionadas ao HIV/aids	OR	IC 95%	p-valor
Tempo de tratamento anti-retroviral (em anos)			
Até 1	1,00	-	-
> 1	3,26	1,12 – 9,45	0,0298
Sem informação	0,74	0,38 – 1,45	0,3757
Coexistência de outras doenças/infecções oportunistas			
Não	1,00	-	-
Sim	4,12	1,83 – 9,31	0,0006
CD4			
Sem informação	4,44	1,02 – 19,33	0,0474
Até 50	1,77	0,52 – 6,02	0,3576
De 51 a 200	0,91	0,28 – 2,96	0,8765
> 200	1,00	-	-
Carga Viral			
Sem informação	1,37	0,33 – 5,23	0,6652
>100.000	1,77	0,63 – 4,95	0,2752
De 10.001 a 100.00	4,52	1,38 – 14,83	0,0127
Até 10.000	1,00	-	-
Critério laboratorial para início do tratamento			
Com confirmação bacteriológica	1,00	-	-
Sem confirmação bacteriológica	1,41	0,73 – 2,70	0,3025

No que diz respeito ao óbito, foram introduzidas no modelo multivariado final todas as variáveis que tinham associação independente com o desfecho. Permaneceram no modelo final as seguintes variáveis: tempo de soropositividade para o HIV, uso de anti-retrovirais, coexistência de outras doenças/infecções oportunistas, níveis de CD4 e carga viral. A chance, de óbito foi quase seis vezes maior no grupo que não fazia uso de anti-retrovirais (tabela 6).

A variável critério utilizado para início do tratamento da tuberculose foi introduzida no modelo final deste grupo de variáveis e a sua associação não foi estatisticamente significativa.

Tabela 6 – Modelo final da Associação entre óbito durante o tratamento da tuberculose e variáveis relacionadas ao HIV/aids em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004:

Variáveis relacionadas ao HIV/aids	OR	IC 95%	p-valor
Tempo de conhecimento da soropositividade (em anos)			
< 5	1,00	-	-
5 e +	0,25	0,08 – 0,77	0,0160
Uso de tratamento anti-retroviral			
Sim	1,00	-	-
Não	5,52	2,29 – 13,31	0,0001
Coexistência de outras doenças/infecções oportunistas			
Sim	3,96	1,68 – 9,30	0,0016
Não	1,00	-	-
CD4			
Sem informação	3,58	0,83 – 15,41	0,0863
Até 50	4,71	1,30 – 17,06	0,0182
De 51 a 200	0,86	0,24 – 3,12	0,8178
> 200	1,00	-	-
Carga Viral			
Sem informação	1,28	0,32 – 5,12	0,7232
>100.000	0,63	0,21 – 1,89	0,4053
De 10.001 a 100.00	3,83	1,09 – 13,45	0,0362
Até 10.000	1,00	-	-
Critério laboratorial para início do tratamento			
Com confirmação bacteriológica	1,00	-	-
Sem confirmação bacteriológica	1,31	0,67 – 2,57	0,4347

6.4 - Associação entre desfecho e óbito e variáveis relacionadas à tuberculose

6.4.1 - Variáveis relacionadas aos sinais e sintomas de tuberculose

Na análise das variáveis relacionadas à sintomatologia da tuberculose, observou-se que houve associação estatisticamente significativa entre desfecho desfavorável e: febre, dispnéia, astenia, tempo de tosse e de febre, mas, apenas a dispnéia apresentou associação independente com o desfecho no modelo final da análise multivariada ($p < 0,0001$). Observou-se que a chance de desfecho desfavorável foi aproximadamente quatro vezes maior entre aqueles pacientes que tinham dispnéia (tabela 7).

Tabela 7 – Associação entre desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose e variáveis relacionadas aos sinais e sintomas da tuberculose em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004:

Variáveis relacionadas aos sinais e sintomas da tuberculose	Desfecho				OR	IC 95%	p-valor
	Desfavorável		Favorável				
	N	%	N	%			
Tosse							
Não	15	13,9	30	19,5	1,00	-	-
Sim	93	86,1	124	80,5	1,50	0,73 – 3,12	0,2375
Total	108	100,0	154	100,0	-	-	-
Febre							
Não	4	3,7	24	15,7	1,00	-	-
Sim	104	96,3	129	84,3	4,84	1,53 -17,02	0,0021
Total	108	100,0	153	100,0	-	-	-
Linfonodomegalia							
Não	89	82,4	112	72,7	1,00	-	-
Sim	19	17,6	42	27,3	0,57	0,30 – 1,09	0,0680
Total	108	100,0	154	100,0	-	-	-
Dispneia							
Não	32	29,6	95	61,7	1,00	-	-
Sim	76	70,4	59	38,3	3,82	2,19 – 6,70	<0,0001
Total	108	100,0	154	100,0	-	-	-
Dor torácica							
Não	80	74,1	116	75,3	1,00	-	-
Sim	28	25,9	38	24,7	1,07	0,58 – 1,95	0,8185
Total	108	100,0	154	100,0	-	-	-
Perda de peso							
Não	25	23,1	42	27,3	1,00	-	-
Sim	83	76,9	112	72,7	1,25	0,68 – 2,29	0,4513
Total	108	100,0	154	100,0	-	-	-
Astenia							
Não	34	31,5	67	43,5	1,00	-	-
Sim	74	68,5	87	56,5	1,68	0,97 – 2,90	0,0490
Total	108	100,0	154	100,0	-	-	-
Hepatoesplenomegalia							
Não	89	81,4	137	89,0	1,00	-	-
Sim	19	17,6	17	11,0	1,72	0,80 – 3,69	0,1293
Total	108	100,0	154	100,0	-	-	-
Derrame pleural							
Não	89	82,4	136	88,3	1,00	-	-
Sim	19	17,6	18	11,7	1,61	0,76 – 3,43	0,1768
Total	108	100,0	154	100,0	-	-	-
Tempo de tosse (em meses)							
Até 1	57	77,0	61	62,2	2,03	0,98 – 4,25	0,0386
> 1	17	23,0	37	37,8	1,00	-	-
Total	74	100,0	98	100,0	-	-	-
Tempo de febre (em meses)							
Até 1	58	74,4	63	58,3	2,07	1,05 – 4,12	0,0237
> 1	20	25,6	45	41,7	1,00	-	-
Total	78	100,0	108	100,0	-	-	-

No que se refere ao óbito, observou-se que houve associação estatisticamente significativa entre este desfecho e: febre, linfonodomegalia, hepatoesplenomegalia, dispnéia, derrame pleural, tempo de tosse e tempo de febre. No entanto, apenas as variáveis hepatoesplenomegalia e dispnéia permaneceram no modelo final da análise multivariada desse grupo (tabela 8).

A variável critério utilizado para início do tratamento da tuberculose foi introduzida no modelo final deste grupo de variáveis e a sua associação não foi estatisticamente significativa.

Tabela 8 – Modelo final da Associação entre óbito durante o tratamento da tuberculose e variáveis relacionadas aos sinais e sintomas de tuberculose em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004:

Sintomas relacionados à tuberculose por ocasião do início do tratamento	OR	IC 95%	p-valor
Dispnéia			
Sim	5,36	2,86 – 10,05	<0,0001
Não	1,00	-	-
Hepatoesplenomegalia			
Sim	1,84	0,85 – 3,99	0,1206
Não	1,00	-	-
Critério laboratorial para início do tratamento			
Com confirmação bacteriológica	1,00	-	-
Sem confirmação bacteriológica	0,94	0,51 – 1,72	0,8370

6.4.2 - Variáveis relacionadas à forma de apresentação e critério de diagnóstico de tuberculose

Foi observada associação estatisticamente significativa entre o desfecho e a forma de apresentação da tuberculose, observando-se que pacientes com a forma disseminada da doença apresentaram uma chance três vezes maior de terem um desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose. No que se refere ao critério de definição do diagnóstico de tuberculose, apesar desta variável ter sido introduzida no modelo multivariado não houve associação independente com o desfecho (tabela 9).

Tabela 9 – Associação entre desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose e forma de apresentação e critério de definição do diagnóstico de tuberculose em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004:

Forma de apresentação e critério de definição do diagnóstico de tuberculose	Desfecho				OR	IC 95%	p-valor
	Desfavorável		Favorável				
	N	%	N	%			
Forma de apresentação da tuberculose							
Pulmonar	58	53,7	74	48,1	1,00	-	-
Extrapulmonar	21	19,4	43	27,9	0,62	0,32 – 1,22	0,1364
Disseminada	15	13,9	6	3,9	3,19	1,07 – 9,90	0,0192
Pulmonar e Extrapulmonar	14	13,0	31	20,1	0,58	0,26 – 1,25	0,1303
Total	108	100,0	154	100,0	-	-	0,007
Critério de diagnóstico de tuberculose							
Baciloscopia ou cultura positiva	33	30,5	48	31,1	1,00	-	-
Critério clínico ou radiológico	73	67,6	96	62,4	1,11	0,62 – 1,96	0,7132
Histológico e Citológico	2	1,9	10	6,5	0,29	0,04 – 1,56	0,0958
Total	108	100,0	154	100,0	-	-	0,195

Quando foram estudados os dados referentes ao óbito, foi observado que apenas para a associação entre forma de apresentação da tuberculose e óbito, o valor de “p” foi próximo ao ponto de corte. Portanto, na tabela 10 os resultados apresentados são referentes a análise univariada (tabela 10).

Tabela 10 – Associação entre óbito durante o tratamento para tuberculose e forma de apresentação e critério de definição do diagnóstico de tuberculose em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004:

Sintomas relacionados à tuberculose por ocasião do início do tratamento	Óbito				OR	IC 95%	p-valor
	Sim		Não				
	N	%	N	%			
Forma de apresentação da tuberculose							
Pulmonar	41	53,9	91	48,9	1,00	-	-
Extrapulmonar	13	17,1	51	27,4	0,57	0,26 – 1,21	0,1142
Disseminada	10	13,2	11	5,9	2,02	0,72 – 5,63	0,1349
Pulmonar e Extrapulmonar	12	15,8	33	17,1	0,81	0,35 – 1,82	0,5784
Total	76	100,0	186	100,0	-	-	0,099
Critério de diagnóstico de tuberculose							
Baciloscopia ou cultura positiva	25	32,9	56	30,1	1,00	-	-
Critério clínico ou radiológico	50	65,8	119	64,0	0,94	0,51 – 1,74	0,8365
Histológico e Citológico	1	1,3	11	5,9	0,20	0,01 - 1,68	0,0946
Total	76	100,0	186	100,0	-	-	0,265

6.4.3 - Variáveis relacionadas ao tratamento da tuberculose

Quando se estudaram as variáveis relacionadas ao tratamento da tuberculose, observou-se que havia associação estatisticamente significativa entre desfecho desfavorável e: regime de acompanhamento do paciente quando o tratamento foi iniciado ($p < 0,0001$) e mudança do tratamento por reações adversas ou intolerância ($p < 0,0001$), sendo introduzidas no modelo multivariado (tabela 11).

Tabela 11 – Associação entre desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose e variáveis relacionadas ao tratamento da tuberculose em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço no período de julho de 2002 a junho de 2004:

Variáveis relacionadas ao tratamento da tuberculose	Desfecho				OR	IC 95%	p-valor
	Desfavorável		Favorável				
	N	%	N	%			
História de tratamento prévio	108	100,0	154	100,0			
Não	91	84,3	129	83,8	1,00	-	-
Sim	17	15,7	25	16,2	0,96	0,47 – 1,98	0,9147
Critério laboratorial para início do tratamento	108	100,0	154	100,0			
Com confirmação laboratorial	35	32,4	58	37,7	1,00	-	-
Sem confirmação laboratorial	73	67,6	96	62,3	1,26	0,73 – 2,19	0,3816
Regime de acompanhamento quando o tratamento foi iniciado	108	100,0	154	100,0			
Ambulatorial	17	15,7	68	44,2	1,00	-	-
De internamento	91	84,3	86	55,8	4,23	2,22 – 8,15	<0,0001
Mudança no tratamento por reação adversa ou intolerância	108	100,0	154	100,0			
Não	75	69,4	138	89,6	1,00	-	-
Sim	33	30,6	16	10,4	3,79	1,87 – 7,75	<0,0001

A chance de desfecho desfavorável foi aproximadamente quatro vezes maior entre aqueles pacientes que se encontravam internados por ocasião do início do tratamento para tuberculose quando comparados ao grupo que iniciou tratamento ambulatorialmente. Chance semelhante foi observada em relação aos pacientes que tiveram necessidade de mudar o esquema terapêutico para tuberculose em decorrência de reações adversas ou intolerância às drogas para tuberculose (tabela 12)

A variável critério utilizado para início do tratamento da tuberculose foi introduzida no modelo final deste grupo de variáveis e a sua associação não foi estatisticamente significativa.

Tabela 12 – Modelo final da Associação entre desfecho desfavorável durante o tratamento da tuberculose e variáveis relacionadas ao tratamento da tuberculose em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço no período de julho de 2002 a junho de 2004:

Variáveis relacionadas ao tratamento da tuberculose	OR	IC 95%	p-valor
Regime de acompanhamento quando o tratamento foi iniciado			
Ambulatorial	1,00	-	-
De internamento	4,19	2,24 – 7,83	<0,0001
Mudança no tratamento por reação adversa ou intolerância			
Não	1,00	-	-
Sim	3,71	1,84 – 7,44	0,0002
Critério laboratorial para início do tratamento			
Com confirmação bacteriológica	1,00	-	-
Sem confirmação bacteriológica	1,14	0,66 – 1,99	0,6341

No que se refere ao óbito, observou-se que houve associação estatisticamente significativa entre este desfecho e: regime de acompanhamento do paciente quando o tratamento foi iniciado ($p < 0,0001$) e mudança do tratamento por reações adversas ou intolerância ($p < 0,0001$). A chance de óbito foi aproximadamente seis vezes maior entre aqueles pacientes que se encontravam internados por ocasião do início do tratamento para tuberculose quando comparados ao grupo que iniciou tratamento ambulatorialmente. Apenas esta variável permaneceu no modelo final da análise multivariada (tabela 13).

A variável critério utilizado para início do tratamento da tuberculose foi introduzida no modelo final deste grupo de variáveis e a sua associação não foi estatisticamente significativa.

Tabela 13 – Modelo final da Associação entre óbito durante o tratamento da tuberculose e variáveis relacionadas ao tratamento da tuberculose em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004:

Variáveis relacionadas ao tratamento da tuberculose	OR	IC 95%	p-valor
Regime de acompanhamento quando o tratamento foi iniciado			
Ambulatorial	1,00	-	-
De internamento	6,01	2,73 – 13,21	<0,0001
Critério laboratorial para início do tratamento			
Com confirmação bacteriológica	1,00	-	-
Sem confirmação bacteriológica	1,07	0,59 – 1,92	0,8258

6.5 – Modelo final da análise multivariada

Foram introduzidas no modelo multivariado final todas as variáveis que tinham associação independente com o desfecho em cada um dos grupos. Permaneceram no modelo, ao final da análise multivariada, por apresentarem associação estatisticamente significativa com desfecho desfavorável, após todos os ajustes, as seguintes variáveis: coexistência de outras doenças/infecções oportunistas, níveis de CD4 e carga viral, dispnéia, forma disseminada de tuberculose e mudança do tratamento da tuberculose por reação adversa ou intolerância (tabela 14).

Tabela 14 – Modelo Geral Final Modelo da associação entre desfecho desfavorável durante o tratamento da tuberculose e as variáveis estudadas em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004.

	OR	IC 95%	p-valor
Coexistência com outras doenças/infecções oportunistas			
Não	1,00	-	-
Sim	2,17	1,06 – 4,45	0,0344
CD4			
Sem informação	4,28	1,14 – 16,08	0,0311
Até 50	1,47	0,50 – 4,33	0,4795
De 51 a 200	0,80	0,28 – 2,28	0,6772
> 200	1,00	-	-
Carga Viral			
Sem informação	1,05	0,27 – 4,07	0,9435
>100.000	1,43	0,52 – 3,96	0,4886
De 10.001 a 100.00	3,77	1,14 – 12,43	0,0293
Até 10.000	1,00	-	-
Dispneia			
Não	1,00	-	-
Sim	2,52	1,32 – 4,78	0,0048
Forma de apresentação da tuberculose			
Pulmonar	1,00	-	-
Extrapulmonar	1,19	0,56 – 2,55	0,6488
Disseminada	3,82	1,18 – 12,34	0,0253
Pulmonar e Extrapulmonar	0,72	0,31 – 1,66	0,4404
Mudança no tratamento por reação adversa ou intolerância			
Não	1,00	-	-
Sim	3,51	1,63 – 7,56	0,0013
Critério laboratorial para início do tratamento			
Com confirmação bacteriológica	1,00	-	-
Sem confirmação bacteriológica	1,08	0,58 – 1,99	0,8156

O mesmo procedimento utilizado para análise do desfecho do tratamento para tuberculose foi realizado considerando-se apenas o óbito, tendo permanecido no modelo, ao final da análise multivariada as seguintes variáveis: Uso de tratamento anti-retroviral, níveis de CD4 e carga viral, dispneia e regime de acompanhamento do paciente quando o tratamento foi iniciado (tabela 15).

Tabela 15 – Modelo geral final da associação entre óbito durante o tratamento da tuberculose e variáveis relacionadas ao HIV/aids e variáveis relacionadas aos sinais e sintomas de tuberculose em pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose que iniciaram tratamento para tuberculose no Hospital Correia Picanço de julho de 2002 a junho de 2004:

Variáveis relacionadas ao HIV/aids	OR	IC 95%	p-valor
Uso de terapia anti-retroviral			
Sim	1,00	-	-
Não	3,80	1,60 – 9,02	0,0025
CD4			
Sem informação	3,89	0,88 – 17,27	0,0740
Até 50	4,79	1,36 – 16,87	0,0147
De 51 a 200	1,10	0,30 – 3,99	0,8838
> 200	1,00	-	-
Carga Viral			
Sem informação	1,07	0,26 – 4,48	0,9247
>100.000	0,61	0,20 – 1,90	0,3934
De 10.001 a 100.00	2,67	0,75 – 9,50	0,1294
Até 10.000	1,00	-	-
Dispneia			
Sim	2,74	1,32 – 5,67	0,0068
Não	1,00	-	-
Regime de acompanhamento quando o tratamento foi iniciado			
Ambulatorial	1,00	-	-
De internamento	2,90	1,16 – 7,27	0,0233
Critério laboratorial para início do tratamento			
Com confirmação bacteriológica	1,00	-	-
Sem confirmação bacteriológica	0,98	0,50 – 1,91	0,9547

7. DISCUSSÃO

Ao se tratar pacientes com tuberculose, os objetivos principais são proporcionar a cura; prevenir o óbito; evitar o abandono; diminuir recaídas; impedir o surgimento de resistência adquirida; e reduzir a transmissão da doença para outras pessoas. Entretanto, o advento do HIV tem limitado estes objetivos, uma vez que a co-infecção HIV/tuberculose está relacionada a um maior risco de desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose (WOOD & POST, 1997; HARRIES *et al.*, 1998; KANG'OMBE *et al.*, 2000; ALBUQUERQUE *et al.*, 2001; ROCHA *et al.*, 2003).

Além dos mecanismos de resposta imunológica intimamente relacionados do HIV com o bacilo da tuberculose, um dos graves problemas referentes à co-infecção HIV/tuberculose diz respeito à dificuldade em se fazer o diagnóstico laboratorial de tuberculose em decorrência da baixa positividade da baciloscopia e da cultura (KAMRAN *et al.*, 2003).

Alguns autores sugerem que a postura expectante dos resultados de cultura ou exames histopatológicos muitas vezes é deletéria para o paciente, sugerindo que o tratamento precoce da tuberculose pode resultar em menor morbimortalidade (KHOO & MEADWAY, 1989; HOPEWELL, 1992; DALCOLMO & KRITSKI, 1993; RAVIGLIONE *et al.* 1995).

Por sua vez, Anglaret *et al.* (1994), a partir de um estudo realizado na França com pacientes HIV positivos e negativos, concluíram que o tratamento empírico para tuberculose pode ser iniciado antes da confirmação etiológica do diagnóstico e aparenta ser um procedimento útil para estabelecer o diagnóstico de tuberculose.

No presente estudo, apenas 35,5% dos pacientes iniciou tratamento para tuberculose com confirmação laboratorial do diagnóstico. Isto, muito provavelmente, está relacionado ao elevado percentual de pacientes com a forma extrapulmonar e disseminada da doença, o que poderia implicar em uma maior possibilidade de início de tratamento baseado em critérios clínico-radiológicos. Outros estudos também evidenciaram rendimento muito baixo dos métodos tradicionais de diagnóstico da tuberculose. Klein *et al.* (1989) encontraram apenas 29% de positividade à baciloscopia em pacientes com HIV/aids quando comparados a 61% de positividade em pacientes HIV negativos. Por sua vez Mohammad & Naing (2004) encontraram baciloscopia positiva em 51% dos pacientes sintomáticos respiratórios e co-infectados pelo HIV acompanhados em um Hospital na Malásia.

Em relação a todos os desfechos observados, o percentual de cura neste estudo correspondeu a 58,7%, o que está longe da taxa de cura da tuberculose no Brasil, que, de acordo com a Secretaria de Vigilância em Saúde/ Ministério da Saúde (2005), no ano de 2003 foi de 75,3%. No entanto, este percentual considerou todos os pacientes tratados para tuberculose, infectados ou não pelo HIV. Percentual de cura semelhante (57,6%) ao deste estudo foi descrito por Oliveira *et al.* (2005), em pacientes co-infectados acompanhados na Cidade de Campinas/SP. Um percentual menor (43,4%) foi encontrado por Ruiz-Navarro *et al.* (2005) em um estudo multicêntrico realizado com pacientes co-infectados na Espanha. Por sua vez, Harries *et al.* (1998), estudando o desfecho do tratamento da tuberculose no Malawi, considerando pacientes co-infectados que iniciaram o tratamento com ou sem confirmação do diagnóstico e a forma clínica da doença, verificaram que 69% dos pacientes com tuberculose pulmonar e baciloscopia positiva completaram o tratamento, enquanto apenas 27% e 41% daqueles com tuberculose pulmonar e baciloscopia negativa e tuberculose extrapulmonar, respectivamente, concluíram o tratamento.

Provavelmente, o percentual de cura obtido no presente estudo reflete a gravidade da própria co-infecção HIV/tuberculose no grupo estudado, onde a maioria dos pacientes encontrava-se internado quando o tratamento para tuberculose foi iniciado.

A frequência de abandono do tratamento para tuberculose em pacientes com HIV/aids, não está muito bem estabelecida. Enquanto Harries *et al.* (1998), encontraram uma taxa de abandono em torno de 6% para todas as formas de tuberculose, em pacientes co-infectados no Malawi, Hongthiamthong *et al.* (1995), em um estudo realizado na Tailândia, verificaram que 33% dos pacientes co-infectados abandonaram o tratamento. Por sua vez, um estudo realizado na Tanzânia por Van Den Broek *et al.* (1998) não mostrou associação entre a infecção pelo HIV e o abandono do tratamento para tuberculose.

O percentual de abandono observado neste estudo (11,5%) encontra-se dentro da média brasileira, que está entre 4,5% e 20,3% (LIMA, *et al.*, 2001) e, está um pouco abaixo daquele encontrado por Albuquerque *et al.* (2005) que encontraram uma taxa de abandono de 14% em pacientes com tuberculose, infectados ou não pelo HIV, avaliados na Cidade do Recife/PE no período de 2001 a 2003. Oliveira *et al.* (2005), também encontraram uma taxa de abandono maior (15,3%) em pacientes co-infectados acompanhados na Cidade Campinas/SP do que a que foi encontrada no presente estudo.

Apesar do resultado encontrado no presente estudo, em relação ao abandono, poder ser considerado satisfatório diante do que foi acima exposto, ele está muito distante da meta do Programa Nacional de Controle da Tuberculose que é de um percentual de abandono de 5%.

Apenas dois pacientes (0,8%) apresentaram falência documentada ao tratamento da tuberculose. Baixo percentual de falência (0,4%) também foi verificado por Harries *et al.* (1998), em estudo realizado em pacientes co-infectados no Malawi. Por sua vez, Oliveira *et al.* (2005), encontrou apenas 2 casos de falência entre 436 pacientes com e sem o HIV na cidade de Campinas. Outros estudos também evidenciaram que a falência do tratamento da tuberculose não esteve associada à soropositividade para o HIV (CHUM 1996; CHURCHYARD 2000; DAIX *et al.* 2003).

Por outro lado, estudo realizado em Recife/PE por Albuquerque *et al.* (2005), encontraram que a chance de falência ao tratamento da tuberculose foi quase 25 vezes maior em pacientes co-infectados pelo HIV do que naqueles HIV negativos. Elevado percentual de falência (8,8%) foi descrito por Putong *et al.* (2002), a partir de um estudo realizado com pacientes co-infectados na Tailândia. No entanto, nesse estudo também foi encontrado um elevado percentual (26,6%) de pacientes com tuberculose multirresistente.

No presente estudo, um elevado percentual de pacientes (29,0%) evoluiu para óbito. Percentual ainda maior (38,9%) foi encontrado por Mohammad & Naing (2004) em um estudo realizado na Malásia envolvendo 149 pacientes co-infectados pelo HIV. Por sua vez, estudo de Ruiz-Navarro *et al.* (2005), na Espanha, encontrou uma taxa de óbito um pouco menor (21,5%). Outro estudo realizado em Malawi por Glynn *et al.* (1998), verificou que o óbito ocorreu antes do término do tratamento para tuberculose em 35% dos pacientes co-infectados pelo HIV quando comparados a um percentual de 11% em pacientes HIV negativos.

Acredita-se que vários fatores podem ter contribuído para os resultados do presente estudo em relação aos óbitos. Por se tratar de um serviço de referência, são encaminhados para o Hospital Correia Picanço pacientes graves, cujo diagnóstico ou a suspeita da co-infecção HIV/tuberculose geralmente é feito com o paciente em fase avançada da infecção. Além disso, a tendência a pauperização e interiorização da epidemia de aids pode dificultar o acesso dos pacientes aos serviços de saúde, acarretando atraso no diagnóstico e na instituição de terapia adequada. Esta possibilidade é corroborada pelos achados de um estudo realizado na Região Nordeste por Brito *et al.* (2005), que verificaram que cerca de metade dos pacientes com

HIV/aids já chegaram aos serviços especializados com algum sinal ou sintoma de imunocomprometimento, sugerindo que tanto o diagnóstico como o tratamento da infecção pelo HIV estão sendo feitos tardiamente.

No presente estudo, não foi verificada associação entre o desfecho do tratamento para tuberculose e a confirmação ou não do diagnóstico etiológico desta doença, como se supunha em princípio.

Estudo realizado em pacientes co-infectados acompanhados na Cidade de Campinas/SP por Oliveira *et al.* (2005), também não evidenciou diferença significativa em relação ao sucesso do tratamento nos pacientes co-infectados com baciloscopia inicialmente positiva ou não. O percentual de sucesso do tratamento ficou em torno de 70% para os pacientes com baciloscopia positiva, negativa ou não realizada.

Em outro estudo, realizado por Diniz *et al.* (2003), a partir de dados referentes a vinte e duas capitais brasileiras e Distrito Federal, foi verificado que, naqueles pacientes co-infectados com tuberculose pulmonar e baciloscopia positiva, o desfecho foi favorável em apenas 33,3% dos pacientes, enquanto que 30,3% abandonaram o tratamento, 27,3% evoluíram para óbito e 3% apresentaram falência. Quando estes mesmos pacientes foram analisados levando em consideração todas as formas de tuberculose, 40% tiveram desfecho favorável, a taxa de abandono foi de 34,2%, 14,2% foram a óbito e 0,8% apresentaram falência.

Em Recife, segundo o mesmo estudo de Diniz *et al.* (2003), o percentual de desfecho favorável tanto para a forma pulmonar com baciloscopia positiva, como para todas as formas de tuberculose ficou em torno de 72%. No entanto, não foram considerados especificamente pacientes co-infectados pelo HIV/aids.

Por outro lado, Murray *et al.* (1999), estudando uma coorte de negros sul-africanos que trabalhavam em minério de ouro, encontrou que nos pacientes co-infectados pelo HIV/tuberculose o risco de óbito foi duas vezes maior naqueles que tinham baciloscopia positiva do que naqueles que eram negativos ao exame de escarro. Esses resultados vão de encontro aos achados descritos por Harries *et al.* (1998) que encontraram uma taxa de mortalidade quatro vezes maior em pacientes co-infectados sem confirmação do diagnóstico de tuberculose quando comparados àqueles que tiveram o diagnóstico confirmado. Estudo realizado por Apers *et al.* (2004), que avaliou pacientes co-infectados no Zimbábue, também mostrou que a baciloscopia negativa foi um fator associado a um maior risco de óbito.

Em relação a todas as variáveis independentes estudadas, observamos que, no modelo final deste estudo, o desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose esteve associado aos níveis de CD4 e de carga viral, à coexistência de outras infecções/doenças oportunistas, a presença de dispnéia, a forma disseminada de tuberculose e a mudança de tratamento por reação adversa ou intolerância. Por sua vez o óbito, além de estar associado à utilização de terapia anti-retroviral, também esteve associado aos níveis de CD4, níveis de carga viral, dispnéia e regime de acompanhamento do paciente quando o tratamento para tuberculose foi iniciado.

Todas as associações descritas acima refletem, na prática, a íntima relação dos mecanismos de resposta imunológica que ocorrem entre o *Mycobacterium tuberculosis* e o HIV, onde, os baixos níveis de CD4 (imunocomprometimento grave), altos níveis de carga viral (elevado risco de progressão para aids), coexistência de outras infecções oportunistas (sobreposição de sintomas e tratamentos adicionais), presença de dispnéia (comprometimento pulmonar extenso), forma disseminada de tuberculose (quadro mais grave de doença) necessidade de mudança de tratamento por reação adversa ou intolerância (opção por esquemas menos potentes ou interrupção prolongada do tratamento), início de tratamento para tuberculose em nível hospitalar (gravidade da doença e possíveis co-morbidades) e a não utilização de terapia anti-retroviral estão fortemente relacionados com a possibilidade de desfecho desfavorável.

Vários estudos sugerem que o grau de imunossupressão é o principal determinante da sobrevida em pacientes co-infectados (ACKAH *et al.*, 1995; PERGENER *et al.*, 1995; WHALEN *et al.*, 2002). Além disso, baixos níveis de CD4 também estão associados a um maior risco de infecções oportunistas, à apresentações atípicas de tuberculose, com predomínio da forma extrapulmonar e disseminada da doença, o que pode dificultar o diagnóstico e retardar o tratamento (WHO, 2003).

Neste estudo, pacientes com níveis muito baixos de CD4, sobretudo aqueles com contagem abaixo de 50 células, apresentaram maior chance de desfecho desfavorável em relação àqueles com CD4 maior do que 200 células. Estudo realizado por Ackah *et al.* (1995) verificaram que o risco de morrer foi quase 28 vezes maior em pacientes co-infectados com CD4 abaixo de 200 células quando comparados a pacientes HIV negativos. No entanto, quando da análise final dos dados do presente estudo, chamou atenção a elevada chance de desfecho desfavorável entre aqueles pacientes sem o registro do CD4. É possível que isto tenha ocorrido em decorrência da

gravidade do paciente, não havendo tempo hábil para a realização do exame, o que provavelmente estaria relacionado à mortalidade precoce.

Enquanto o CD4 é um marcador do provável grau de imunidade, a carga viral para HIV é um preditor da probabilidade de progressão da imunodeficiência em um determinado período de tempo. Em cada nível de CD4, os pacientes com carga viral mais alta apresentam um risco correspondente de maior progressão para aids ou óbito. Na fase aguda da tuberculose os níveis de carga viral podem aumentar entre 5 a 160 vezes Goletti *et al.* (2002).

Os resultados do presente estudo evidenciaram que os pacientes com carga viral entre 10.001 e 100.000 cópias foram os que tiveram maior chance de desfecho desfavorável e de óbito quando comparados com aqueles com carga viral igual ou menor do que 10.000 ou acima de 100.000 cópias.

Foi inesperado o achado de que pacientes com carga viral acima de 100.000 cópias apresentassem um risco menor de desfecho desfavorável e óbito do que aqueles com carga viral entre 10.001 e 100.000 cópias. É possível que isto tenha decorrido do fato de que aqueles pacientes com carga viral maior do que 100.000 correspondam aos pacientes que utilizaram com maior frequência terapia anti-retroviral, o que foi considerado um fator de proteção para o óbito. No entanto, não foi encontrado, no levantamento da literatura realizado para elaboração deste estudo, dados referentes a associação entre os diferentes níveis de carga viral e o desfecho do tratamento para tuberculose.

A frequência de infecções oportunistas e/ou doenças relacionadas ao HIV/aids pode variar em diferentes países e mesmo em diferentes áreas do mesmo país, estando associadas principalmente ao grau de imunossupressão, utilização de terapia anti-retroviral e uso de profilaxias específicas (MASLIAH, *et al.*, 2000).

O presente estudo verificou que houve associação entre o desfecho desfavorável do tratamento da tuberculose e a presença de uma ou mais infecção/doença oportunista por ocasião do início deste tratamento. No entanto, não foram analisadas quais as infecções que mais frequentemente estavam associadas à tuberculose.

Alguns autores têm descrito que a presença simultânea de duas ou mais infecções/doenças oportunistas podem ocorrer em 19% (FERNÁNDEZ *et al.*, 2002) e 39% (STOVER *et al.*, 1985) dos casos, especialmente se são utilizadas técnicas para identificar citomegalovírus.

Em estudo realizado no Chile, Chernilo *et al.*, (2005) verificaram que a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia nosocomial e micobacterioses foram as infecções oportunistas mais freqüentes em pacientes internados com HIV/aids. A taxa de mortalidade foi de 1 em cada 5 pacientes hospitalizados.

Outro dado verificado neste estudo foi a associação de dispnéia com desfecho desfavorável do tratamento da tuberculose e óbito isoladamente. É possível que isto tenha ocorrido pelo fato desta variável estar relacionada com a extensão da doença pulmonar, podendo, portanto, levar a quadros graves de insuficiência respiratória. Outra possibilidade seria ainda a coexistência de outras infecções oportunistas, principalmente pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*.

Entre as apresentações clínicas de tuberculose a forma disseminada é considerada uma das mais graves, pressupondo imunossupressão avançada com níveis de CD4 geralmente abaixo de 50 células (KRITSKI *et al.*, 2000). Alguns estudos mostraram que esta forma de doença esteve associada à morte precoce, provavelmente relacionada ao estágio avançado da doença na sua apresentação (MAARTENS, *et al.* 1990; LONG *et al.* 1997). No presente estudo, a chance de desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose foi quase quatro vezes maior naqueles pacientes que apresentaram a forma disseminada de tuberculose.

Os registros na literatura sobre a associação entre o desfecho do tratamento para tuberculose e o fato do paciente encontrar-se internado por ocasião do início do tratamento são escassos. No presente estudo, um elevado número de pacientes (55,8%) iniciou o tratamento para tuberculose em regime de internamento e isto esteve associado a uma chance quase três vezes maior de óbito, refletindo, possivelmente, a gravidade da doença. Em um estudo realizado por Hussain *et al.* (2004), em pacientes co-infectados pelo HIV, no Paquistão, 30% dos pacientes internados evoluíram para óbito, com uma média de permanência hospitalar de 8,8 dias. No entanto todos os pacientes avaliados tinham o diagnóstico de tuberculose miliar.

A introdução de terapia anti-retroviral combinada tem revolucionado o tratamento da infecção pelo HIV, diminuindo a mortalidade e a ocorrência de infecções oportunistas em 60 a 90% (BURMAN & JONES, 2001). Apesar disto, em pacientes co-infectados existe uma discussão em relação ao uso concomitante de terapia anti-retroviral e o tratamento para tuberculose, principalmente no que se refere ao complexo potencial de interação entre drogas, sobreposição de reações adversas, não adesão ao tratamento (BURMAN & JONES, 2001) e ao

aumento na frequência e intensidade de reação paradoxal, que pode ser severa (NARITA *et al.*, 1998; FISHMAN *et al.*, 2000; BURMAN & JONES, 2001).

A possibilidade de reação paradoxal, caracterizada pela piora clínica ou surgimento de novos sinais e sintomas, ou ainda por piora radiológica, pode ser erroneamente entendida como falência do tratamento da tuberculose ou como outra doença, sendo mais freqüente em pacientes com baixa contagem de linfócitos CD4 e altos níveis de carga viral (NARITA *et al.* 1998; CRUMP *et al.* 1998; KUNIMOTO *et al.* 1999). Isto é particularmente importante quando o tratamento para tuberculose é iniciado sem confirmação do diagnóstico, podendo suscitar dúvidas quanto a possibilidade de se tratar de outra doença que não tuberculose, implicando em interrupção do tratamento ou utilização de esquemas terapêuticos menos potentes, com maior número de drogas, inclusive com medicação injetável.

Dean *et al.* (2004) sugerem que o uso de HAART deve ser iniciado precocemente em pacientes com CD4 menor do que 100 células, uma vez que o atraso no tratamento da tuberculose nestas circunstancias poderia levar a maior redução da carga viral e da mortalidade, mas esta opinião não é compartilhada por Harrison *et al.* (2002), que não recomenda terapia anti-retroviral nos primeiros dois meses de tratamento para tuberculose, principalmente por conta das altas taxas de reações adversas e necessidade de interrupção do tratamento (34%). Por sua vez, Simon *et al.* (2002) afirmam que não é justificável deixar pacientes com níveis de CD4 muito baixos sem anti-retrovirais, por um período prolongado de tempo, uma vez que é importante melhorar o sistema imune tão rápido quanto possível, a despeito do potencial de interações entre as drogas e da reconstituição imunológica.

No Brasil, o Ministério da Saúde (2004) recomenda que, se possível, o tratamento anti-retroviral seja iniciado apenas após a conclusão do tratamento para tuberculose. Caso a terapia anti-retroviral se imponha, deve-se optar por esquemas anti-retrovirais compatíveis com o uso de rifampicina.

No presente estudo, a não utilização de terapia anti-retroviral esteve associada a um risco aumentado de óbito. Achados semelhantes foram evidenciados por Dheda *et al.* (2004), a partir de um estudo realizado em uma clínica para pessoas com HIV/aids em Londres, que comparou pacientes co-infectados na era pré-HAART com aqueles co-infectados na era pós-HAART e verificaram que o uso de HAART reduziu substancialmente o risco de morte (43% *versus* 22%) e o aparecimento de novos eventos relacionados à aids (69% *versus* 43%). Por sua vez, Belmiro *et*

al. (1999) em um estudo realizado no Rio de Janeiro, verificou que a taxa de mortalidade em pacientes co-infectados que faziam uso de HAART foi de 8%, enquanto que naqueles pacientes sem HAART esta taxa foi de 55%.

Os dados acima descritos, em relação ao tratamento da co-infecção tuberculose/HIV, possivelmente estão relacionados com os achados, neste estudo, da associação entre a necessidade de mudança de tratamento por reação adversa ou intolerância e desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose. Estudo de Rocha *et al.* (2003), na Cidade do Porto, Portugal, evidenciou que uma proporção de 25,7% dos pacientes co-infectados apresentou complicações do tratamento da tuberculose em decorrência do surgimento de reações adversas e que isto foi mais freqüente em pacientes que não tiveram desfecho favorável ou que evoluíram para óbito.

Além de todas as possíveis explicações que foram descritas acima, em relação às associações encontradas neste estudo, deve-se sempre considerar a possibilidade de que elas tenham ocorrido devido a problemas metodológicos. Uma explicação alternativa seria a de que as associações tivessem ocorrido devido a uma variação amostral, fatores de confusão e viéses.

Para se medir o papel do acaso, foram utilizados testes de significância e intervalo de confiança.

Com relação aos fatores de confusão, uma das características que diferenciam este estudo da maioria dos que os antecedeu, relaciona-se ao fato de termos realizado a análise das variáveis, tanto as relacionadas com o HIV, como as relacionadas com a tuberculose, fazendo a correção do efeito de cada uma delas pelas demais, anulando a interferência dos fatores de confusão.

Em estudos de coorte, em geral, os principais problemas relacionados a bias de seleção são a recusa à participação e a perda no acompanhamento. Neste estudo, o principal problema em relação a bias de seleção decorreu da perda no acompanhamento de 26 pacientes (23 por não ter registro do desfecho do tratamento para tuberculose em prontuário e 3 por ter sido transferidos). Ressalta-se, no entanto, que como a magnitude da perda foi relativamente pequena (9.0%), não se acredita que ela possa ter modificado substancialmente os resultados. Outra questão a ser considerada é o fato de que todos os pacientes foram acompanhados no mesmo serviço, o que poderia limitar a possibilidade de extrapolação destes resultados para outros locais. No entanto, os resultados podem ser inferidos para os pacientes acompanhados no Hospital Correia Picanço, não havendo problema quanto a validade interna do estudo. Quanto a validade externa, essa

dependerá de quanto os pacientes e o atendimento nesse serviço diferem dos demais. Outro problema ainda é o fato que, por se tratar de uma coorte retrospectiva e os registros não terem sido feitos especificamente para esse estudo, não se dispôs de informações de todos os indivíduos para todas as variáveis, gerando um efeito semelhante à não resposta.

Neste estudo, pode ter ocorrido ainda outro tipo de bias, que seria o bias de informação, devido a informações dadas pelo paciente, qualidade do registro e interpretação da informação registrada. Para diminuir a possibilidade de erro de classificação, foi elaborado um instrumento de coleta para registro dos dados, padronizando-se a forma de investigação dos prontuários, de modo que as informações sobre exposição foram registradas antes do desfecho. Assim sendo, o conhecimento do desfecho não pode ter influenciado a atitude do coletador quando da procura ou registro de informações sobre exposição. Portanto, o erro de classificação se ocorreu provavelmente foi não diferencial.

Espera-se que, a partir da identificação de grupos de maior risco para desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose, este estudo possa contribuir para reduzir a frequência destes desfechos, através de monitoramento e suporte especiais para os pacientes em situação de maior vulnerabilidade. Espera-se que este estudo também possa colaborar para melhoria da assistência a pacientes com co-infecção HIV/tuberculose de uma forma geral, através da implementação de protocolos para acompanhamento no Hospital Correia Picanço.

8. CONCLUSÕES

- Não houve associação estatisticamente significativa entre a confirmação etiológica do diagnóstico de tuberculose e o desfecho do tratamento para tuberculose.
- Não houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis biológicas e sócio-demográficas com desfecho desfavorável do tratamento da tuberculose nem com o desfecho óbito.
- Houve associação estatisticamente significativa entre desfecho desfavorável e: uso de anti-retrovirais, co-existência de outras doenças oportunistas, níveis de CD4 e carga viral. A chance de desfecho desfavorável foi aproximadamente três vezes maior entre aqueles com valor de CD4 até 50 células/mm³, quando comparados ao grupo com nível maior do que 200 células/mm³. Isto também ocorreu com relação à carga viral, onde a chance de desfecho desfavorável foi aproximadamente cinco vezes maior no grupo com carga viral entre 10.001 e 100.000 cópias/ml de plasma, quando comparados aqueles com carga viral até 10.000 cópias/ml de plasma. No que se refere ao desfecho óbito houve uma associação estatisticamente significativa com todas as variáveis deste grupo, exceto tempo de uso de anti-retrovirais.
- Foi observada associação estatisticamente significativa entre desfecho desfavorável e: febre, dispnéia, astenia, tempo de tosse e de febre, mas, apenas a dispnéia apresentou associação independente com o desfecho ($p < 0,0001$). No que se refere ao óbito, apenas a presença de dispnéia ($p < 0,0001$) e hepatoesplenomegalia permaneceram no modelo final da análise multivariada.
- Apenas a forma disseminada de tuberculose apresentou uma associação independente com o desfecho. O mesmo ocorreu quando foi analisado o desfecho óbito.
- Não foi observada associação estatisticamente significativa entre o desfecho e o padrão radiológico de tuberculose, mas, no que se refere ao óbito, observou-se que houve associação estatisticamente significativa entre este desfecho e: alterações radiológicas atípicas ($p < 0,001$) e radiografia de tórax normal ou alterada.
- A chance de desfecho desfavorável foi aproximadamente quatro vezes maior entre aqueles pacientes que se encontravam internados por ocasião do início do tratamento para tuberculose quando comparados ao grupo que iniciou tratamento ambulatorialmente.

Chance semelhante foi observada em relação aos pacientes que tiveram necessidade de mudar o esquema terapêutico para tuberculose em decorrência de reações adversas ou intolerância às drogas para tuberculose. A chance de óbito foi aproximadamente seis vezes maior entre aqueles pacientes que se encontravam internados por ocasião do início do tratamento para tuberculose quando comparados ao grupo que iniciou tratamento ambulatorialmente.

- A coexistência de outras doenças oportunistas, níveis de CD4 e carga viral, dispnéia, forma disseminada de tuberculose e mudança do tratamento da tuberculose por reação adversa ou intolerância foram as variáveis que apresentarem associação estatisticamente significativa com desfecho desfavorável, após todos os ajustes.
- Para análise do desfecho do tratamento para tuberculose permaneceu no modelo, ao final da análise multivariada as seguintes variáveis: uso de tratamento anti-retroviral, níveis de CD4 e carga viral.

Este estudo evidenciou que, na população estudada, o início do tratamento para tuberculose sem confirmação etiológica do diagnóstico, não implicou em um aumento de desfecho desfavorável nem de óbito isoladamente, sugerindo que, naqueles casos onde não é possível confirmar laboratorialmente o diagnóstico de tuberculose com os métodos disponíveis no serviço, o tratamento empírico para tuberculose poderia ser um procedimento útil.

Este estudo permitiu também, a identificação de grupos de maior risco para desfecho desfavorável do tratamento para tuberculose caracterizado por: coexistência de outras doenças e/ou infecções oportunistas, presença de dispnéia, forma disseminada de tuberculose, mudança do tratamento da tuberculose por reação adversa ou intolerância, níveis de CD4 abaixo de 50 células/mm³, carga viral entre 10.001 e 100.000 cópias/ml de plasma. Os pacientes com estes mesmos níveis de CD4 e carga viral, que iniciaram tratamento para tuberculose em regime de internamento, que apresentavam dispnéia e não utilizavam anti-retrovirais foram identificados como grupos de maior risco de óbito. Esses grupos devem ser monitorados de forma especial recebendo suporte adequado para diminuir a frequência desses desfechos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACKAH, A .N.; COULIBALY, D.; DIGBEU, H. *et al.* Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire. **Lancet**, v. 345, p.607-610, 1995.

ALBUQUERQUE, M.F.M.; LEITÃO, C.C.S.; CAMPELO, A.R.L. *et al.* Fatores prognósticos para o desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar em Recife, Pernambuco, Brasil. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 9, n. 6, p. 368-374, 2001.

ALBUQUERQUE, M.F.M.; LEITÃO, C.C.S.; CAMPELO, A.R.L. *et al.* Prognostic factors for unsuccessful tuberculosis treatment of a cohort of patients followed in Recife, Brazil. [Submetido para publicação no International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2005].

ALPERT, P.L.; MUNSIFF, S.S.; GOUREVITCH, M.N. *et al.* A prospective study of tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: clinical manifestations and factors associated with survival. **Clin Infect Dis**, v. 24, n.4, p. 661-668, 1997.

ANGLARET, X.; SABA, J.; PERRONE, C. Empiric antituberculosis treatment: benefits for earlier diagnosis and treatment of tuberculosis. **Tuber Lung Dis**, v. 75, n. 5, p. 334-340, 1994.

APERS, L.; WIJARAJAH, C.; MUTSVANGWA, J. Accuracy of routine diagnosis of pulmonary tuberculosis in an area of high HIV prevalence. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 8, n. 8. p. 945-951, 2004.

BARNES, P.F. Tuberculosis in patients with HIV infection. **Infectious Diseases Clinics of North America**, v. 16, p. 107-126, 2002.

BASS JR. J.B. Tuberculosis in the 1990s. **Alcoholism: clinical and experimental Research**, v. 19, p. 3-5, 1995.

BELMIRO, V.M.; NEVES, D.D.; CARVALHO, S.R. Tuberculosis profile in HIV+ patient before and after the use of high activity antiretroviral treatment **Am. J. Respir. Crit. Care Med**, v. 159, n. 3, p.733-740, 1999.

BOLETIM INFORMATIVO DST/AIDS. **Programa Estadual DST/aids de Pernambuco**. Ano V, n. 1, abril 2005.

BRITO, A. M.; CASTILHO, E. A.; SZWARCOWALD, C. L. Regional patterns of the temporal evolution of the AIDS epidemic in Brazil following the introduction of antiretroviral therapy. **Braz J Infect Dis**, vol.9, n.1, p.9-19, 2005.

BURMAN, W.J & JONES, B.E. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 164, n. 1. p. 7-12, 2001.

BURZYNSKI, J.N.; SCHLUGER, N.W.; GARAY, S.M. Tuberculosis and the human immunodeficiency virus infection. In: RON, W.N.; GARAY, S.M; BLOOM, B.R. **Tuberculosis**. 2. ed., Philadelphia, p. 663-688, 2004.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Treatment of tuberculosis American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. **Am J Respir Crit.Care Med**, v. 161, p. 1376-1395, 2000.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Treatment of tuberculosis American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. **MMWR**, v.52, n.11, 2003.

CHAN, I.S.; NEATON, J.D.; SARAVOLATZ, L.D. *et al.* Frequencies of opportunistic diseases prior to death among HIV-infected persons. Community Programs for Clinical Research on AIDS. **AIDS**, v. 9, n. 10, p. 1145-1151, 1995.

CHAN, E.D.; HEIFETS, L.; ISEMAN M.D. Immunologic diagnosis of tuberculosis: a review. **Tubercle**, v. 80, p. 131-140. 2000.

CHERNILO, S. S.; TRUJILLO, S.V.; KAHN, M.C. *et al.* Enfermedades pulmonares en pacientes infectados con VIH hospitalizados en el Instituto Nacional del Tórax. **Rev méd Chile**, v. 133, n.5, p. 517-524, 2005.

CHIEN-CHING, H.; MAO-YUAN, C.; CHIN-FU, H. *et al.* Improved outcomes of HIV-1-infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 17, p. 2615-2622, 2003.

CHUM, H.J.; O'BRIEN, R.J.; CHONDE, T.M. An epidemiological study of tuberculosis and HIV infection in Tanzania, 1991-1993. **AIDS**, v.10, n. 3, p. 299-309, 1996.

CHURCHYARD, G.J.; KLEINSCHMIDT, I.; CORBETT, E.L. *et al.* Factors associated with an increased case-fatality rate in HIV-infected and non-infected South African gold miners with pulmonary tuberculosis. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 4, n. 8, p. 705-12, 2000.

CLARKE, J.R.; ROBINSON, D.S.; COKER R.J. *et al.* Role of the human immunodeficiency virus within the lung. **Thorax**, v. 50, p. 567-576, 1995.

CONOLLY, C.; REID, A. ; DAVIES, G. *et al.* Relapse and mortality among HIV infected and uninfected patients with tuberculosis successfully treated with twice weekly directly observed therapy in rural South Africa. **AIDS**, v. 13, p.1543-1547, 1999.

CRUMP, J.A.; TYRER, M.J.; LLOYD-OWEN, S.T. *et al.* Miliary tuberculosis with paradoxal expansion of intracranial tuberculoma complicating human immunodeficiency virus infection in a patient receiving highly active antiretroviral therapy. **Clin Infect Dis**, v.26, p. 1008-1009, 1998.

- CUMMINGS, K.C; MOHLE-BOETANI, J.; ROYCE, S. E. *et al.*. Movement of tuberculosis patients and the failure to complete antituberculosis treatment. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 157, p. 1249-1252, 1998.
- DAIX, T.; DOMOUA, K.; COULIBALY, G. *et al.* Antitubercular drug treatment failure and HIV infection in Abidjan (Ivory Coast). **Bull Soc Pathol Exot**, v. 96, n.1, p. 39-40, 2003.
- DALCOLMO, M.P. & KRITSKI, A.L. Tuberculosis co-infección por HIV. **Rev Arg Torax**, v. 54, p. 29-34, 1993.
- DALEY, C. L.; SMALL, P. M.; SCHECTER, G. F. *et al.* An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. **N Engl J Med**, v. 326, p. 231-235, 1992.
- DE COCK, K.M. ; SORO, B. ; COULIBALY, I.M. *et al.* Tuberculosis and HIV-infection in sub-Saharan Africa. **Journal of the American Medical Association**. v. 268, p.1581-1587, 1992.
- DEAN, G.L.; EDWARDS, S.G.; IVES, N.J. *et al.* Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. **Rev Port Pneumol**, v. 10, n. 3, p. 205-215, 2004.
- DHEDA, K.; LAMPE, F.C.; JOHNSON, M.A. *et al.* Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. **J Infect Dis**, v. 190, n. 9, p. 1670-1676, 2004.
- DINIZ, L.S.; GERHARDT, G.; MIRANDA, J.A. *et al.* Efetividade do tratamento da tuberculose em 22 municípios de capitais brasileiras e Distrito Federal. **Bol Pneumol sanit**, v. 11, n. 1, p. 5-14, 2003.
- EL-SADR, W.; PERLMAN, D.C.; MATTS, J.P. *et al.* Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and short course duration of treatment for HIV-related pulmonary tuberculosis. **Clin Infect Dis**, v 26, p. 1148-1158, 1998.
- ELLIOTT, A. M.; HALWIINDI, B.; HAYES, R. *et al.* The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patients treated for tuberculosis in a cohort study in Zambia. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 89, p. 78-82, 1995.
- FERNÁNDEZ, A.; PULIDO, F.; PEÑA, J.M. *et al.* Factors pronósticos de la mortalidad durante el episodio de neumonia por *Pneumocystis carinii* em pacientes com infección por VIH. **Rev Clin Esp**, v. 202, p. 416-420, 2002.
- FISCHL, M.A.; DAIKOS, G.L.; UTTAMCHANDANI, R.B. *et al.* Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple-drug-resistant bacilli. **Ann Intern Med**, v. 117, n.3, p. 184-190, 1992.
- FISHMAN, J.E.; SARAF-LEVI, E.; NARITA, M. *et al.* Pulmonary tuberculosis in AIDS patients: transient chest radiographic worsening after initiation of antiretroviral therapy. **AJR**, v. 174, p. 43-49, 2000.
- FITZGERALD, J.M. Tuberculosis in the 1990s. **Can Fam Physician**, v. 41, p. 1014-1023, 1995.

- FLORA, G.S.; MODILEVSKY, T.; ANTONISKIS, D. *et al.* Undiagnosed tuberculosis in patients with immunodeficiency virus infection. **Chest**, v. 98, p. 1056-1058, 1990.
- GARIN, B.; GLAZIOU, P.; KASSA-KELEMBO. *et al.* High mortality rates among patients with tuberculosis in Bangui, Central African republic. **Lancet**, v. 350, p. 1298, 1997.
- GLYNN, J.R.; WARNDORFF, D.K.; FINE, P. E. *et al.* Measurement and determinants of tuberculosis outcome in karonga District, Malawi. **Bull World Health Organ**, v.76, n. 3, p. 295-305, 1998.
- GOLETTI, D.; WEISSMAN, D.; JACKSON, R.W. *et al.* Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation. **AIDS**, v. 4, n.16, p. 75-83. 2002.
- HARRIES, A. D.; NYANGULU, D.S.; KANG, 'OMBE C. *et al.* Treatment outcome of an unselected cohort of tuberculosis patients in relation of human immunodeficiency virus serostatus in Zomba hospital, Malawi. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 92, p. 343-347, 1998.
- HARRIES, A. D.; MAHER, D.; NUNN, P. An approach to the problems of diagnosing and treating adult smear-negative pulmonary tuberculosis in high-HIV-prevalence settings in sub-Saharan Africa. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 76, p. 651-662, 1998.
- HARRISON, T.S.; MACALLAN, D.C.; DEREK, C. *et al.* Treatment of tuberculosis in HIV-infected individuals. **AIDS**, v. 16, n. 11, p. 1569-1570, 2002.
- HAVLIR, D.V. & BARNES, P.F. Tuberculosis in patients with Human Immunodeficiency virus infection. **N Engl J Med**, v. 340, p. 367-373, 1999.
- HIJJAR, M.A; OLIVEIRA, M.J.P.R; TEIXEIRA, G.M. A tuberculose no Brasil e no mundo. **Bol Pneumol Sanit**, v. 9, n. 2, p. 9-15, jul/dez. 2001.
- HONGTHIAMTHONG, P.; RIAANTAWAN, P. SUBHANNACHART, P. *et al.* Clinical aspects and treatment outcome in HIV-associated pulmonary tuberculosis: an experience from a Thai referral centre. **J med Assoc Thai**, v.77, n. 10, p. 520-525, 1994.
- HOPEWELL, P.C. Impact of human immunodeficiency virus infection on the epidemiology, clinical features, management, and control of tuberculosis. **Clin Infect dis**, v.15, p. 540-547, 1992.
- HUSSAIN, S.F.; IRFAN, M.; ABBASI, M. *et al.* Clinical characteristics of 110 military tuberculosis patients from a low HIV prevalence country. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 8, n. 4, p. 493-499, 2004.
- ISEMAM, M.D. **A clinician's guide to tuberculosis**. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000. 460 p.

- JANKOWSKA, M.; LEMANSKA, M.; TROCHA, H. *et al.* Opportunistic infections in HIV-positive patients hospitalized in the Clinic of Infectious Diseases AMG. **Przegl Epidemiol**, v. 55, Suppl 3, p. 125-128, 2001.
- JONES, B.S.; YOUNG, D.; ANTONISKIS, P. *et al.* Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. **Am Rev Respir Dis**, v. 148, p. 1292-1297, 1993.
- KAMRAN, S; LAMBERT, M.L.; WALLEY, J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. **Lancet**, v. 3, p. 288-296, 2003.
- KANG, 'OMBE C.; HARRIES, A. D.; BANDA, H. *et al.* High mortality rates in tuberculosis patients in Zomba Hospital, Malawi, during 32 months of follow-up. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 94, p. 305-309, 2000.
- KEIPER, M.D.; BEUMONT, M.; ELSHAMI, A. *et al.* 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**, v. 107, n. 1, p. 74-80, 1995.
- KLEIN, N.C.; DUNCANSON, F.P.; LENOX, T.H. *et al.* Use of mycobacterial smears in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in AIDS/ARC patients. **Chest**, v. 95, p. 1190-1192, 1989.
- KRAMER, F.; MODILEVSKY, T.; WALIANY, A. R. *et al.* Delayed diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. **Am J Med**, v. 89, p. 451-456, 1990.
- KHOO, K.K & MEADWAY, J. Fiberoptic bronchoscopy in rapid diagnostic of sputum smear negative pulmonary tuberculosis. **Respir Med**, v. 83, p. 333-338, 1989.
- KRITSKY, A.L.; CONDE, M. B.; SOUZA, G.R.M. Tuberculose: do ambulatório à enfermagem. São Paulo: Atheneu, 2000. 303 p.
- KUNIMOTO, D. Y.; CHUI, L.; NOBERT, E. *et al.* Immune mediated HAART attack during treatment for tuberculosis. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 3, p. 944-947, 1999.
- LEVY, H.; FELDMAN, C.; SACHO, H. *et al.* A reevaluation of sputum microscopy and culture in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. **Chest**, v. 95, p. 1193-1197, 2000.
- LIMA, M.B.; MELLO, D.A.; MORAIS, A. P.P. *et al.* Estudo de casos sobre o abandono do tratamento da tuberculose: Avaliação do atendimento, percepção e conhecimentos sobre a doença na perspectiva dos clientes. **Cad Saúde Pública**, v. 17, n. 4, p. 877-885, 2001.
- LONG, R.; O'CONNOR, R.; PALAYEW, M. *et al.* Disseminated tuberculosis with and without a miliary pattern on chest radiograph: a clinical-pathologic-radiologic correlation. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 1, n. 1, p. 52-58, 1997.

MAARTENS, G.; WILLCOX, P.A.; BENATAR, S.R. Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. **Am J Med**, v. 89, n. 3, p. 291-296, 1990.

MADEBO, T.; NYSAETER, G.; LINDTJORN, B. HIV infection and malnutrition change the clinical and radiological features of pulmonary tuberculosis. **Scand J Infect Dis**, v. 29, n. 4, p. 355-359, 1997.

MASLIAH, E.; DE TEREZSA, R.; MALLORY, M. *et al.* Changes in pathological findings at autopsy in aids cases for the last 15 years. **AIDS**, v. 14, p. 69-74, 2000.

MELLO F. C. Q. **Modelos Preditivos para o Diagnóstico da Tuberculose Pulmonar Paucibacilar**. Doutorado em clínica Médica. Setor de Ciências Pneumológicas. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Nacional de Saúde. **Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço**. 5ª ed. Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT, P. 1-236, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**, Brasília, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância à Saúde. Programa Nacional de DST/aids. **Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV**, Brasília, 2004.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. **Avaliação epidemiológica operacional do PNCT**, Brasília, 2005.

MOHAMMAD, Z. & NAING, N.N. Characteristic of HIV-infected tuberculosis patients in Kota Bharu Hospital, Kelantan from 1998 to 2001. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**, v. 35, n. 1, p. 140-143, 2004.

MUKADI, Y.; PERRIENS, J.H.; ST LOUIS, M.E. *et al.* Spectrum of immunodeficiency in HIV-1-infected patients with pulmonary tuberculosis in Zaire. **Lancet**, v. 342, n. 8864, p. 143-146, 1993.

MURRAY, J.F. Tuberculosis and HIV infection: A global perspective. **Respiration**, v. 65, p. 335-342, 1988.

MURRAY, J.F.; SONNENBERG, P.; SHEARER, S.C. *et al.* Human immunodeficiency virus and the outcome of treatment for new and recurrent pulmonary tuberculosis in African patients. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 159, p. 733-740, 1999.

- MURRAY, J.F. Nicotinamide na oral antimicrobiol agent with activity against both Mycobacterium tuberculosis and human immunodeficiency virus. **Clin. Infect. Dis**, v. 36, n.4, p. 453-460, 2003.
- NAKATA, K.; ROM, W.N.; HONDA, Y. *et al.* Mycobacterium tuberculosis enhances HIV-1 replication in the lung. **Am J Respir Crit Care Med**, v.155, p. 996-1003, 1997.
- NARAIN, J.P.; RAVIGLIONE, M.C.; KOCHI, A. HIV associated tuberculosis in developing countries: Epidemiology and strategies for prevention. **Tubercle**, v. 73, p. 311-321, 1992.
- NARITA, M.; ASHKIN, D.; HOLLENDER, E.S. *et al.* Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 158, p.157-161,1998.
- NEWPORT, M.J.; HUXLEY, C.M.; HUSTON, S. *et al.* A mutation in the interferon- γ -receptor gene and susceptibility to micobacterial infection. **N Engl J Med**, v. 335, p. 1941-1949, 1996.
- NIYONGABO, T.; HENZEL, D.; NDAYISHIMYIE, J.M. *et al.* Nutritional status of adult inpatients in Bujumbura, Burundi (impact of HIV infection). **Eur J Clin Nutr**, v. 53, n.7, p. 579-582, 1999.
- NOBRE, V.; BRAGA, E.; RAYES, A. *et al.* Infecções oportunistas em pacientes com aids internados em um hospital universitário do sudeste do Brasil. **Ver Inst Med trop**, v. 45, n. 2, 2003.
- OLIVEIRA, H.B.; MARIN-LEÓN, L.; GARDINALI, J. Análise do programa de controle da tuberculose em relação ao tratamento, em Campinas-SP. **J Bras Pneumol**, v. 32, n.2, p.133-138, 2005.
- OLIVEIRA, P.C.; NUNES, C. P.; OLIVERA, J.M. **Tuberculose**. In: Siqueira-Batista, R.; Gomes, A.P.; Santos, S.S. *et al.* Manual de infectologia. Rio de Janeiro: Revinter, p. 350-356. 2002.
- PABLO-MENDEZ, A.; KNIRSCH, C.A.; BARR, R.G. *et al.* Noncompletion in Tb treatment: predictors and consequences in New York City. **Am J Med**, v. 102, p. 164-170, 1997.
- PEDRAL-SAMPAIO, D.B.; MARTINS, NETO E.; PEDROSO, C. *et al.* Co-infection of tuberculosis and HIV/HTLV retroviruses: frequency and prognosis among patients admitted in Brazilian hospitals. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.1, p. 31-35, 1997.
- PERNEGER, T.V.; SUDRE, P.; LUNDGREN, J.D. The AIDS in Europe Study Group. Does the onset of **tuberculosis** in AIDS predict shorter survival? Results of a cohort study in 17 European countries over 13 years. **BMJ**, v. 311, p. 1468-1471, 1995.

- PERRIENS, J.H. ; ST LOUIS, M.E. ; MUKADI, Y.B. *et al.* Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. **N. Engl. J. Med**, 1995, v. 332, p. 779-784, 1995.
- PERRONE, C. GHOUBONTINI, A. LEPORT, C. *et al.* Should pulmonary tuberculosis be an AIDS-defining diagnosis in patients infected with HIV? **Tubercle Lung Dis**, v. 73, p. 39-44, 1992.
- PUTONG, N.M.; PITISUTTITHUM, P.; SUPANARANOND W. *et al.* Mycobacterium tuberculosis infection among HIV/AIDS patients in Thailand: clinical manifestations and outcomes. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**, p. 33, v. 2, p. 346-351, 2002.
- RABAUD, C.; ENGOZOGHO, M.; DAILLOUX, M. *et al.* Tuberculosis in Lorraine, France: study of prognostic factors. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 1, n. 3, p. 246-249, 1997.
- RAVIGLIONE, M.C.; SNIDER, J.R.; DE, KOCHI A. Global epidemiology of tuberculosis: morbidity and mortality of a worldwide epidemic. **JAMA**, v. 273, p. 220-226, 1995.
- RICHTER, C.; NDOZI, B.; MWAMMY, A. S. *et al.* extrapulmonary tuberculosis – a simple diagnosis? **Tropical and Geographical Medicine**, v. 43, p. 375-378, 1991.
- RIEDER, H.L. Tuberculosis and HIV infection. **Pneumologie**, v. 48, n. 2, p. 144-150, 1995.
- RITACO, V.; DI LEONARDO, M.; RENIERO, A. *et al.* Nosocomial spread of human immunodeficiency virus-related multidrug-resistant in Buenos Aires. **J infect Dis**, v. 176, p. 637-642, 1997.
- ROCHA, M.; PEREIRA, S.; FERREIRA, L. *et al.* The role of adherence in tuberculosis HIV-positive patients treated in ambulatory regimen. **Eur Respir J**, v. 21, p. 785-788, 2003.
- ROM, W.N.; GARAY, S.M; BLOOM, B.R. **Tuberculosis**. 2. ed., Philadelphia, 2004. 944 p.
- RUIZ-NAVARRO, M.D.; ESPINOSA, J.A.H.; HERNÁNDEZ, M.J.B. *et al.* Effects of HIV status and other variables on the outcome of tuberculosis in Spain. **Arch Bronconeumol**, v. 41, p. 363-370, 2005.
- SCHIEFFEINBEIN, C & SNIDER, D. Tuberculosis control among homeless populations. **Arch Intern Med**, v. 148, p. 1843-1846, 1998.
- SCHWOEBEL, V.; DELMAS, M. C.; ANCELLE-PARK, R.A. Factors associated with extrapulmonary tuberculosis as an AIDS-defining disease in Europe. **Tuber Lung Dis**, v. 76, n. 4, p. 281-285, 1995.
- SHIMAO, T. Disaster Awaits Asia as TB & AIDs are Neglected. **TB and HIV**, n. 5, 1995.

SLUTKIN, G.; SCHECTER, G.F.; HOPEWELL, P.C. The results of 9-month isoniazid-rifampin therapy for pulmonary tuberculosis under program conditions in San Francisco. **Am Rev Respir Dis**, v. 138, n.6, p. 1622-1624, 1988.

SMALL, P. M.; SCHECTER, G. F.; GOODMAN, P. C. *et al.* Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. **N. Engl. J. Med**, v. 324, p. 289-294, 1991.

SOLÁ, M.; GARDELHA, A.; LLAUGER, M.A. *et al.* Tuberculosis en un centro de atención primaria de um área socioeconômica deprimida: variables asociadas al abandono de tratamiento. **Atención Primaria**, v. 7, p. 420-424, 1990.

STOVER, D.E.; WHITE, D.A.; ROMANO, P.A. *et al.* Spectrum of pulmonary diseases associated with the acquired immune deficiency syndrome. **Am J Med**, p. 429-437, 1985.

SUDRE, P.; HIRSCHL, B.; TOSCANI, L. *et al.* Risk factors for tuberculosis among HIV infected patients in Switzerland. **Eur Respir J**, v. 9, p. 279-283, 1996.

STYBLO, K. The global aspects of tuberculosis and HIV infection. **Bull Int Union Tuberc Lung Dis**, v. 65, n. 1, p. 28-32, 1990.

TANGUIS, H.G.; CAYLA, J.A.; GARCIA DE OLALLA, P.G. *et al.* Factors predicting non-completion of tuberculosis treatment among HIV-infected patients in Barcelona (1987-1996). **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 4, n. 1, p. 55-60, 2000.

TELZAK, E.E. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. **Medical Clinics of North America**, v. 81, p. 345-360, 1997.

THEUER, C.P.; HOPEWELL, P.C.; ELIAS, D.S. *et al.* Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. **J Infect Dis**, v. 162, n. 1, p. 8-12, 1990.

TOLEDO JR, A.C.C.; GRECO, D.B.; ANTUNES, C.M.F. Risk factors for tuberculosis among human immunodeficiency virus-infected persons. A case-control study in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil (1985-1996). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 95, p. 437-443, 2000.

VAN ASTEN, L.A.; LANGENDAN, M.A.; ZANGERLE, R.B. *et al.* Tuberculosis risk varies with the duration of HIV infection: a prospective study of European drug users with know date of HIV seroconversion. **AIDS**, v. 17, n. 8, p. 1201-1208, 2003.

VAN DEN BROEK, J.; MFINANGA, S.; MOSHIRO, C. *et al.* Impact of human immunodeficiency virus infection on the outcome of treatment and survival of tuberculosis patients in Mwanza, Tanzania. **Int J Tuberc Lung Dis**, v.2, n.7, p. 547-552, 1998.

WHALEN, C.; HORSBURGH, C.R.; HOM, D. *et al.* Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. **Am J Respir Crit Care Med**, v.151, n. 1, p. 129-135, 1995.

WHALEN, C.C.; JOHNSON, J.Z.; OKWERA, A. *et al.* A trial of three regimens to prevent **tuberculosis** in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. **N Engl J Med**, v. 337, p. 801-808, 1997.

WHALEN, C.; OKWERA, A.; JOHNSON, J. *et al.* Predictors of survival in human immunodeficiency virus-infected patients with pulmonary tuberculosis. **Lancet**, v. 4, n. 359, p. 1618-1619, 2002.

WHO Report 2003. The Global Plan to Stop Tuberculosis. **World Health Organization**, Geneva, Switzerland, 2003.

WHO Report. Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. **World Health Organization**, Geneva, Switzerland, 2005.

WOOD, R.; POST, F.A. Survival of human immunodeficiency virus-infected persons with pulmonary tuberculosis. **International Journal of Tuberculosis and Lung disease**, v.1, p. 87, 1997.

ZUMLA, A.; MALON, P.; HENDERSON, J. *et al.* Impact of HIV infection on Tuberculosis. **Postgrad Med J**, v. 76, n. 895, p. 259-268, 2000.

ANEXOS

Avaliação do Desfecho do Tratamento para Tuberculose em Pacientes com HIV/aids.

Formulário para Coleta de Dados

DADOS GERAIS	
1. Data do preenchimento do questionário ____/____/____	2. Nome do responsável pelo preenchimento
3. Hospital onde o paciente foi acompanhado 1. HCP ☐ 2. HC ☐	4. Data do início do tratamento para tuberculose ____/____/____
DADOS DE IDENTIFICAÇÃO	
5. Nome do Paciente 	6. Registro
7. Data de nascimento ____/____/____	8. Idade em anos _____
9. Sexo 1. Masculino ☐ 2. Feminino ☐	10. Escolaridade 1. Alfabetização 2. Ensino Fundamental ou 1º Grau incompleto 3. Ensino Fundamental ou 1º Grau completo 4. Ensino Médio ou 2º grau incompleto 5. Ensino Médio ou 2º grau completo 6. Superior incompleto 7. Superior completo 8. Analfabeto 9. Nenhuma 10. Sem registro
11. Profissão _____	12. Procedência _____
8. Sem registro	8. Sem registro

ANTECEDENTES PESSOAIS	
13. O diagnóstico de infecção pelo HIV foi realizado por qual ou quais métodos? 1. Testa rápido ____/____/____ ☐ 2. Elisa I ____/____/____ ☐ 3. Elisa II ____/____/____ ☐ 4. IMF ____/____/____ ☐ 5. Western Blot ____/____/____ ☐ 1. Sim 2. Não 3. Sem registro	14. Data da primeira consulta no HCP ____/____/____
15. Há referência a tratamento para HIV em outro serviço antes da data da 1ª consulta na Unidade? ☐ 1. Sim 2. Não (siga para a questão 17)  8. Sem registro	16. Se a resposta anterior for sim, desde que ano ou há quanto tempo o paciente sabia ser soropositivo? ____/____/____ ☐ ☐ _____ anos 9. Inaplicável
17. Uso de drogas injetáveis 1. Sim ☐ 2. Não 8. Sem registro	18. Relações sexuais 1. Só com homens ☐ 2. Só com mulheres 3. Com homens e com mulheres 4. Com parceiro HIV+ 5. Com parceiro usuário de droga 6. Outros 8. Sem registro
19. Transusão de sangue antes do diagnóstico da Infecção pelo HIV 1. Sim 2. Não ☐ 8. Sem registro Se sim, registrar a data ____/____/____	20. História de etilismo? 1. Sim, e continua bebendo ☐ 2. Bebeu, mas parou antes do diagnóstico de tuberculose 3. Bebeu, mas parou após o diagnóstico de tuberculose 4. Não 8. Sem registro
21. História de tabagismo? 1. Sim, e continua fumando 2. Fumou, mas parou antes do diagnóstico de tuberculose	3. Fumou, mas parou após o diagnóstico de tuberculose 4. Não ☐ 8. Sem registro
HISTÓRIA CLÍNICA RELACIONADA AO HIV	
22. Situação Clínica em relação ao HIV no momento da 1ª consulta 1. Assintomático com CD4 > 350 2. Assintomático com CD4 < 350 3. Sintomático com doença definidora de aids ☐ 4. Sintomático com doença não definidora de aids 5. Assintomático sem CD4 8. Sem registro 9. Ignorado	23. Situação Clínica em relação ao HIV no momento do diagnóstico de tuberculose 1. Assintomático com CD4 > 350 ☐ 2. Assintomático com CD4 < 350 3. Sintomático com doença definidora de aids 4. Sintomático com doença não definidora de aids 5. Assintomático sem CD4 8. Sem registro 9. Ignorado

24. Contagem de CD4 na época do diagnóstico de tuberculose _____ células mm ³ 8. Sem registro	25. Contagem de CD8 na época do diagnóstico de tuberculose _____ células mm ³ 8. Sem registro
26. Quantificação de carga viral na época do diagnóstico de tuberculose _____ cópias/ml 8. Sem registro	27. Há registro do uso de drogas anti-retrovirais antes do início do tratamento para tuberculose? ☐ 1. Sim 2. Não (siga para a questão 34) 8. Sem registro
28. Se sim, desde quando ou há quanto tempo o paciente toma anti-retrovirais? ____/____/____ ____ anos 9. Inaplicável	29. Quantos esquemas anti-retrovirais já foram utilizados? 1. Um ☐ 2. Dois 3. Três 4. Quatro 5. Cinco 6. Igual ou maior do que 6 8. Sem registro 9. Inaplicável
30. Qual o esquema anti-retroviral utilizado por ocasião do início do tratamento para tuberculose? ☐ ____ + ____ + ____ + ____ + ____ 8. Sem registro 9. Inaplicável	31. Desde quando ou há quanto tempo o paciente utiliza este esquema? ____/____/____ ____ anos 8. Sem registro 9. Inaplicável
32. Há registro de troca de anti-retroviral quando o tratamento para tuberculose foi iniciado? 1. Sim 2. Não (siga para a questão 34) 9. Inaplicável ☐	33. Qual o esquema anti-retroviral utilizado? ____ + ____ + ____ + ____ + ____ 8. Sem registro ☐ 9. Inaplicável
34. Há registro de início de anti-retroviral durante o tratamento para tuberculose? 1. Sim 2. Não (siga para a questão 36) 9. Inaplicável ☐	35. Qual o esquema anti-retroviral utilizado? ____ + ____ + ____ + ____ + ____ 8. Sem registro ☐ 9. Inaplicável
36. Há registro de outras doenças oportunistas, exceto tuberculose? 1. Sim 2. Não (Siga para a questão 39) ☐	
37. Se a resposta anterior for afirmativa, qual ou quais doença(s) oportunista(s) 1. Pneumonia por <i>P. carinii</i> ☐ 2. Neurotoxoplasmose ☐ 3. Candidíase oral ☐ 4. Candidíase esofágica ☐ 5. Meningite por criptococos ☐ 6. Retinite por CMV ☐ 7. Esofagite por CMV ☐ 8. Herpes zoster ☐ 9. Outras _____ 1. Sim 2. Não 88. Sem registro 99. Inaplicável	

38. Drogas utilizadas para tratamento da doença oportunista			
1. SMT/TMP <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	6. Anfotericina <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	11. Aciclovir <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	
2. Clindamicina <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	7. Quinolonas <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	12. Sulfadiazina <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	
3. Ganciclovir <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	8. Cefalosporinas <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	13. Ácido fólico <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	
4. Fluconazol <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	9. Penicilinas <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	14. Pirimetamina <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	
5. Cetoconazol <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	10. Macrolídeos <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>	15. Outras drogas	
1. Sim 2. Não 88. Sem registro 99. Inaplicável <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> <input style="width: 40px;" type="checkbox"/>			
INFORMAÇÕES RELACIONADAS COM A HISTÓRIA DE TUBERCULOSE			
39. Há registro de história de contato com tuberculose? 1. Sim <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 2. Não (siga para a questão 41)		40. Qual o tipo de contato? 1. Domiciliar <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 2. Institucional (abrigo, casa de apoio, asilo, hospital, etc) <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 3. Outro 8. Não tem registro 9. Inaplicável	
41. Há registro da realização de teste tuberculínico? 1. Sim <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 2. Não (siga para a questão 43)		42. O resultado do teste tuberculínico foi: 1. Reator <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 2. Não reator 9. Inaplicável Se reator: mm	
43. Há registro de que o paciente tenha sido tratado para tuberculose anteriormente? 1. Sim <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 2. Não (siga para a questão 46)		44. Quantas vezes o paciente já foi tratado previamente tratado para tuberculose? 1. Uma vez <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 2. Duas vezes 3. Três vezes 4. Quatro ou mais vezes 8. Não tem registro 9. Inaplicável	
45. Este tratamento realizado anteriormente foi concluído? 1. Sim 2. Não <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 8. Sem registro 9. Inaplicável		46. Há registro de sintomas relacionados com tuberculose? 1. Sim <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 2. Não	
47. Qual o tempo destes sintomas? 1. De 1 a 7 dias <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 2. De 2 a 4 semanas 3. Meses Quantos ? : 8. Não tem registro 9. Inaplicável		48. Há registro de tosse ? 1. Sim <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 2. Não (Siga para questão 51)	
49. Qual o tempo da tosse? 1. De 1 a 7 dias <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 2. De 2 a 4 semanas 3. Meses Quantos ? : 8. Não tem registro 9. Inaplicável		50. Qual a característica da tosse? 1. Seca <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 2. Com escarro transparente <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 3. Com escarro amarelo <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 4. Com raios de sangue <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 5. Com sangue vermelho vivo <input style="width: 40px;" type="checkbox"/> 1. Sim 2. Não 8. Sem registro 9. Inaplicável	

51. Há registro de febre? 1. Sim ☐ 2. Não (Siga para questão 53) 	52. Qual o tempo de febre ? 1. De 1 a 7 dias ☐ 2. De 2 a 4 Semanas ☐ 3. Meses Quantos ? : 8. Não tem registro ☐ 9. Inaplicável ☐																					
53. Há registro de linfonomegalia palpável? 1. Sim ☐ 2. Não (Siga para questão 55) 	54. Qual a localização? 1. Pescoço ☐ 2. Axila ☐ 3. Virilha ☐ 4. Outro ☐ 8. Não tem registro ☐ 9. Inaplicável ☐																					
55. Há registro de dispnéia? 1. Sim ☐ 2. Não ☐	56. Há registro de dor torácica? 1. Sim ☐ 2. Não ☐																					
57. Há registro de sudorese noturna? 1. Sim ☐ 2. Não ☐	58. Há registro de perda de peso? 1. Sim ☐ 2. Não ☐																					
59. Há registro de astenia? 1. Sim ☐ 2. Não ☐	60. Há registro de anorexia? 1. Sim ☐ 2. Não ☐																					
61. Há registro de hepatomegalia? 1. Sim ☐ 2. Não ☐	62. Há registro de esplenomegalia? 1. Sim ☐ 2. Não ☐																					
63. Há registro de derrame pleural? 1. Sim ☐ 2. Não ☐	64. Há registro de cefaléia? 1. Sim ☐ 2. Não ☐																					
65. Há registro de rigidez de nuca? 1. Sim ☐ 2. Não ☐	66. Há registro de desorientação? 1. Sim ☐ 2. Não ☐																					
67. Há registro de outros sintomas: 1. Sim 2. Não (siga para a questão 69) 																						
68. Quais os sintomas registrados? <table border="0"> <tr> <td>1. Anemia ☐</td> <td>8. Hemorragia digestiva ☐</td> <td>15. Prurido ☐</td> </tr> <tr> <td>2. Plaquetopenia ☐</td> <td>9. Dor abdominal ☐</td> <td>16. Dermatite ☐</td> </tr> <tr> <td>3. Pancitopenia ☐</td> <td>10. Queixas urinárias ☐</td> <td>17. Alteração da motricidade ☐</td> </tr> <tr> <td>4. Náusea ☐</td> <td>11. Artralgia ☐</td> <td>18. Convulsão ☐</td> </tr> <tr> <td>5. Vômito ☐</td> <td>12. Dor lombar ☐</td> <td>19. Distúrbio psiquiátrico ☐</td> </tr> <tr> <td>6. Diarréia ☐</td> <td>13. Disfagia ☐</td> <td>20. Tontura ☐</td> </tr> <tr> <td>7. Icterícia ☐</td> <td>14. Rash ☐</td> <td>21. Outros ☐</td> </tr> </table>		1. Anemia ☐	8. Hemorragia digestiva ☐	15. Prurido ☐	2. Plaquetopenia ☐	9. Dor abdominal ☐	16. Dermatite ☐	3. Pancitopenia ☐	10. Queixas urinárias ☐	17. Alteração da motricidade ☐	4. Náusea ☐	11. Artralgia ☐	18. Convulsão ☐	5. Vômito ☐	12. Dor lombar ☐	19. Distúrbio psiquiátrico ☐	6. Diarréia ☐	13. Disfagia ☐	20. Tontura ☐	7. Icterícia ☐	14. Rash ☐	21. Outros ☐
1. Anemia ☐	8. Hemorragia digestiva ☐	15. Prurido ☐																				
2. Plaquetopenia ☐	9. Dor abdominal ☐	16. Dermatite ☐																				
3. Pancitopenia ☐	10. Queixas urinárias ☐	17. Alteração da motricidade ☐																				
4. Náusea ☐	11. Artralgia ☐	18. Convulsão ☐																				
5. Vômito ☐	12. Dor lombar ☐	19. Distúrbio psiquiátrico ☐																				
6. Diarréia ☐	13. Disfagia ☐	20. Tontura ☐																				
7. Icterícia ☐	14. Rash ☐	21. Outros ☐																				
69. Há registro de realização de radiografia de tórax? 1. Sim ☐ 2. Não (siga para a questão 72) 	70. Se sim, a radiografia de tórax foi: 1. Normal ☐ 2. Aterada ☐ 9. Inaplicável ☐																					

71. Caso radiografia de tórax alterada, qual padrão descrito:		6. Condensação localizada ☐ 7. Condensações disseminadas ☐ 8. Adenomegalias ☐ 9. Derrame pleural ☐ 10. Espessamento pleural apical ☐ 11. Outros: _____ ☐	
1. Infiltrado localizado ☐ 2. Infiltrado disseminado ☐ 3. Infiltrado micronodular ☐ 4. Cavidade única ☐ 5. Cavidades Múltiplas ☐		1. Sim 2. Não 88. Sem registro 99. Inaplicável	
72. Há registro de realização de tomografia computadorizada?		73. A tomografia computadorizada foi:	
1. Sim ☐ 2. Não siga para a questão 74) 		1. Normal ☐ 2. Alterada ☐ 9. Inaplicável	
74. Há registro de realização de ultrasonografia?		75. A ultrasonografia foi:	
1. Sim ☐ 2. Não (siga para a questão 76) 		1. Normal ☐ 2. Alterada ☐ 9. Inaplicável	
76. Há registro de outros exames que sejam importantes para esclarecimento do caso?		77. Se sim, qual e descreva:	
1. Sim ☐ 2. Não (siga para a questão 78) 		_____ ☐ _____ _____ 9. Inaplicável	
78. Qual o sítio de diagnóstico de TB?			
1. Pulmonar ☐ 2. Pleural ☐ 3. Ganglionar ☐		4. Meníngea ☐ 5. Disseminado ☐ 6. Outros _____ ☐ ☐	
1. Sim 2. Não 8. Sem registre 9. Inaplicável			
79. Material encaminhado para exame			
1. Escarro espontâneo ☐ 2. Escarro induzido ☐ 3. Lavado brônquico ☐ 4. Líquido pleural ☐ 5. Fragmento de tecido (_____) ☐		6. Aspirado (_____) ☐ 7. LCR ☐ 8. Nenhum ☐ 9. Outros _____ ☐	
1. Sim 2. Não 8. Sem registre 9. Inaplicável			
80. Houve confirmação do diagnóstico de TB?		81. O tratamento para tuberculose foi iniciado:	
1. Não ☐ 2. Sim, por baciloscopia 3. Sim, por cultura 4. Sim, por baciloscopia e cultura 5. Sim, por histopatológico 6. Sim, por citológico 8. Não tem registro 9. Inaplicável		1. Após confirmação do diagnóstico ☐ 2. Sem confirmação inicial do diagnóstico, mas com confirmação posterior 3. Com base em dados clínicos e/ou radiológicos	

82. Quando o tratamento foi iniciado o paciente encontrava-se: 1. Internado 2. Em acompanhamento ambulatorial	83. Qual foi o esquema utilizado inicialmente para tratar a tuberculose? 1. Esquema I - INH + RIF por 6 meses + PZA por 2 meses 2. Esquema I - INH + RIF por 9 meses + PZA por 2 meses 3. Esquema IR - INH + EMB por 6 meses + PZA por 2 meses 4. Esquema III - SM + PZA por 3 meses + ETH + EM por 12 meses 5. Outro _____
84. Há registro de mudança ou interrupção no tratamento inicial para tuberculose? 1. Sim 2. Não (siga para a questão 88)	85. Se sim, por que? 1. Intolerância gástrica 2. Hepatotoxicidade 3. Outros: _____ 8. Sem registro 9. Inaplicável
86. O tratamento foi reiniciado com outras drogas? 1. Sim 2. Não 8. Não tem registro 9. Inaplicável	87. Se sim, com qual esquema: 9. Inaplicável
88. O tratamento foi concluído 1. Sim 2. Não 8. Não tem registro 9. Inaplicável	89. Como foi a evolução clínica do caso nos primeiros 2 meses de tratamento? 1. Não houve melhora 2. O paciente melhorou 8. Sem registro 9. Inaplicável
90. Como foi a evolução radiológica do caso nos primeiros 2 meses de tratamento? 1. Não houve melhora 2. O paciente melhorou 8. Sem registro 9. Inaplicável	91. Qual o critério de definição do diagnóstico de tuberculose? 1. Baciloscopia e/ou cultura positiva no início do tratamento 2. Baciloscopia e/ou cultura positiva após o início do tratamento 3. Critério clínico e/ou radiológico 4. Histológico 5. Citológico
92. Qual o desfecho do caso? 1. Cura com confirmação laboratorial 2. Cura sem confirmação laboratorial 3. Abandono 4. Falência por desenvolvimento de resistência 5. Mudança de diagnóstico 6. Óbito 8. Sem registro	