

Evolução dos casos de coinfeção tuberculose/HIV com cultura positiva após alta do tratamento de tuberculose

Evolution of co-infection tuberculosis/HIV cases with positive culture after treatment outcome of tuberculosis

Camila de Fátima Costa^I; Nilton José Fernandes Cavalcante^{II}

^IInstituto de Infectologia Emílio Ribas. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, SP, Brasil

^{II}Área de Infectologia do Programa de Pós-Graduação em Ciências. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, SP, Brasil

RESUMO

O objetivo do presente trabalho foi verificar a evolução de pacientes que tiveram alta por cura do tratamento contra a tuberculose (TB) quanto à ocorrência de recidiva, no período entre 2002 e 2003. O método envolveu estudo transversal retrospectivo, com os seguintes critérios de inclusão: casos de TB com cultura positiva, HIV positivo, >18 anos, curados do tratamento da TB e com seguimento ambulatorial em um serviço de referência para HIV/Aids, em São Paulo (SP), Brasil. Foram avaliadas as seguintes variáveis: idade, sexo, forma clínica, internação, tipo de caso, esquema de tratamento TB e mudança de esquema, hepatotoxicidade, resistência, alcoolismo, tabagismo, usuário de drogas, HAART, CD4, carga viral e classificação da imunodeficiência. Para detecção das recidivas, os pacientes foram seguidos por 6,5 anos após a cura pelo sistema de informação TB-Web do Núcleo de Vigilância Epidemiológica do Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Para avaliar a significância estatística dos resultados foram utilizados os testes qui-quadrado ou exato de Fisher. Foram estudados 39 pacientes. Ocorreram sete recidivas (17,9%). Na análise univariada a não utilização de HAART [RR=0,11 (IC95%:0,011-0,88); p = 0,05] mostrou-se associada à recidiva. Os resultados sugerem que deva ser incentivado para pacientes coinfectados com M. tuberculosis e HIV o uso de HAART para redução da ocorrência de recidiva.

PALAVRAS-CHAVE: Tuberculose. Recidiva. Infecção por HIV.

ABSTRACT

The objective of this paper was verifying the evolution of patients who obtained treatment discharge due to cure from Tuberculosis (TB), regarding the occurrence of recidivation, during the period comprised between 2002 and 2003. The method involved a transversal retrospective study, with the following inclusion criteria: TB cases with positive cultures, HIV positives, >18 years old, discharged from TB treatment and with outpatient clinic follow up, in a reference service for HIV/Aids attention in São Paulo (SP), Brazil. The following variables were evaluated: age, sex, clinical presentation, hospitalization, case type, TB treatment program and eventual changes in the program, hepatotoxicity, drug resistance, alcoholism, smoking, use of drugs, HAART, CD4, viral load, and immunodeficiency classification. In order to detect recurrence patients were subjected to 6,5 years follow up, after cure, by the information system TB-Web, from the Epidemiologic Surveillance Department of the Instituto de Infectologia Emilio Ribas. In order to evaluate statistic significance of the results, chi-square tests or Fischer's exact test were both employed. A total of 39 patients were studied. There were 7 (17,9%) cases of recurrence. In the univariate analysis, not using the HAART [RR= 0,11 (IC95%:0,011-0,88); p = 0,05] proved to be associated to recurrence of tuberculosis. Results suggest that the use of HAART must be encouraged for patients registering coinfecting with *M. tuberculosis* and HIV, in order to reduce TB recurrence.

KEY WORDS: Tuberculosis, recurrence, HIV infection

INTRODUÇÃO

A persistência de bacilos da tuberculose (TB) em pacientes considerados curados, determinando a recidiva da doença, é uma questão importante nos dias de hoje.¹ Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), pessoas coinfectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis* e vírus da imunodeficiência humana (HIV) estão em risco de desenvolver tuberculose por reativação da infecção latente.^{1,2}

Com o surgimento da epidemia pelo HIV, alguns estudos têm mostrado taxas de

recidiva mais elevadas em pacientes infectados com HIV, enquanto outros mostram valores semelhantes aos obtidos em estudos anteriores.³

Além disso, pessoas com HIV/Aids expostas à intensa transmissão do *M. tuberculosis* em locais com elevada prevalência de TB são fortemente susceptíveis ao desenvolvimento de tuberculose primária aguda ou reinfeção exógena.² Em locais com baixa incidência de TB, a recidiva geralmente se deve à reativação endógena.^{3,5}

Quando originada de reativação endógena, a recidiva tende a ser mais frequente nos dois primeiros anos após o término da quimioterapia, e seu risco diminui com o tempo.^{4,5} No tratamento da TB um dos principais problemas é o uso prolongado da medicação, o que dificulta a adesão do doente e, por consequência, favorece a seleção de micobactérias resistentes, colaborando para a incidência de casos de recidiva.^{2,3}

Considerando que, anualmente, cerca de 10% dos pacientes com HIV têm a probabilidade de desenvolver tuberculose, o conhecimento dos fatores de risco para a recidiva da TB permitirá o desenvolvimento de ações para assegurar o sucesso do tratamento.⁶

Para tanto, verificou-se a evolução de pacientes que tiveram alta por cura do tratamento de tuberculose quanto à ocorrência de recidiva no período entre 2002 e 2003.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal, retrospectivo, mediante revisão de prontuários dos casos notificados no Núcleo de Vigilância Epidemiológica do Instituto de Infectologia Emílio Ribas – instituição da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo –, no período de 2002 a 2003. Os dados foram obtidos pelo banco de dados TB-Web normalizado pelo Ministério da Saúde e, posteriormente, dos prontuários médicos de cada paciente atendido no hospital para o tratamento da tuberculose. O período de acompanhamento dos casos ocorreu de 2002 a 2008.

Foram incluídos no estudo casos novos de TB com cultura positiva, HIV positivo, pacientes >18 anos, encerramento do caso como cura e seguimento ambulatorial no Instituto durante todo o período do tratamento da TB.

Os critérios de exclusão foram: casos com transferência confirmada com seguimento do tratamento em outro serviço, duplicidade de notificações e interrupção de esquema por mudança de diagnóstico de caso suspeito de recidiva.

Considerou-se como caso novo de tuberculose todo paciente de ambos os sexos apresentando quadro compatível com TB confirmado por cultura e isolamento de *Mycobacterium tuberculosis* a partir da amostra do material coletado de suspeita de tuberculose. Definiu-se recidiva como todo paciente com tuberculose que já se tratou anteriormente e recebeu alta por cura, desde que o intervalo entre a data da cura e a do diagnóstico da recidiva não ultrapassassem cinco anos, de acordo com as definições do Ministério da Saúde.¹³

Cada paciente teve suas informações coletadas utilizando-se uma ficha elaborada especificamente para este estudo, a qual foi preenchida a partir de informações de prontuários.

Para efeito de análise, as variáveis foram agrupadas em:

- variáveis sociodemográficas (idade, sexo);
- variáveis relacionadas ao diagnóstico (forma clínica, confirmação etiológica, internação);
- variáveis relacionadas ao tratamento (tipo de caso, esquema, tempo, hepatotoxicidade, mudança de esquema, resistência);
- doenças associadas (alcoolismo, tabagismo, UDIV); e
- variáveis relacionadas ao HIV/Aids (utilização de HAART, CD4, carga viral, classificação da imunodeficiência).

Para avaliar a significância estatística, foi utilizado o intervalo de confiança das odds ratios e o valor de p obtido (teste do qui-quadrado), sendo considerado significativo o valor de $p < 0,05$.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto de Infectologia Emilio Ribas, protocolo nº 65/2008.

RESULTADOS

Foram selecionados 39 pacientes, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2003 com média de idade de 41,6 anos, 27 (69,2%) eram do sexo masculino e 16 (41,0%) eram alcoolistas (Tabela 1). Quanto à forma clínica, 18 (46,2%) apresentaram a forma pulmonar (Tabela 2) e 29 (74,0%) utilizaram o esquema I.

Tabela 1. Variáveis avaliadas dos casos de tuberculose/HIV com confirmação por cultura dos casos novos e com recidiva. São Paulo (SP), Emilio Ribas, 2002-2003.

Doenças associadas	novos		recidiva	
	n = 39	100,0%	n = 7	100,0%
Etilismo				
Não	23	59,0%	4	57,1%
Sim	16	41,0%	3	42,9%
UDIV				
Não	32	82,1%	6	85,7%
Sim	7	17,9%	1	14,3%
Tabagismo				
Não	28	71,8%	4	57,1%
Sim	11	28,2%	3	42,9%
Classificação Aids				
C1	0	0,0%	0	0,0%
C2	11	28,3%	3	42,9%
C3	21	53,8%	4	57,1%

Fonte: Banco de dados – TB Web, 2008

Tabela 2. Formas de apresentação clínica dos pacientes com tuberculose/HIV com confirmação por cultura dos casos novos e com recidiva. São Paulo (SP), Emilio Ribas, 2002-2003.

Forma de apresentação da tuberculose	novos		recidivas	
	n	%	n	%
Pulmonar	18	46,2%	2	28,6%
Extrapulmonar	13	33,3%	3	42,8%
Disseminada	8	20,5%	2	28,6%
Total	39	100,0%	7	100,0%

Fonte: Banco de dados – TB Web, 2008

Em relação à Aids, 21 pacientes (53,8%) tiveram contagem de CD4 <200, 21 (53,8%) apresentaram a classificação C3, 30 (76,9%) dosaram a carga viral e 31 (79,5%) utilizaram HAART na vigência do tratamento da TB (Tabela 3). Todos os 39 casos (100,0%) tiveram cura do tratamento, entretanto 4 (10,2%) evoluíram para óbito após um período médio de 28,8 meses do término do tratamento da TB.

Tabela 3. Variáveis avaliadas dos casos de tuberculose/HIV dos pacientes novos e recidiva de tuberculose. São Paulo (SP), Emilio Ribas, 2002-2003.

Variáveis relacionadas ao tratamento da TB	novos		recidiva	
	n=39	100,0%	n=7	100,0%
Mudança de esquema				
Não	34	87,2%	6	85,7%
Sim	5	12,8%	1	14,3%
Alteração hepática (TGO/TGP)				
Não	32	82,1%	5	71,4%
Sim	7	17,9%	2	28,6%
Resistência				
Não	38	97,5%	5	71,4%
Sim	1	2,5%	2	28,6%
Contagem de CD4 (células/mm³)				
Sem informação	7	17,9%	0	0,0%
<200	21	53,8%	4	57,2%
>200	11	28,3%	3	42,8%
Carga viral plasmática (cópias/ml)				
Não	9	23,1%	2	28,6%
Sim	30	76,9%	5	71,4%
Utilização de HAART na vigência do tratamento TB*				
Não	8	20,5%	4	57,2%
Sim	31	79,5%	3	42,8%

*(OR = 0,11; IC95%: 0,011-0,88; p = 0,05)

Fonte: Banco de dados – TB Web, 2008

Após 6,5 anos de seguimento foram identificados sete (17,9%) casos de recidiva de TB. As recidivas ocorreram entre 6 e 50 meses, sendo que 57,2% ocorreram nos primeiros 24 meses, com média de 27,1 meses. A idade variou de 31 a 54 anos; 4 (57,1%) eram do sexo feminino, 3 (42,9%)

eram alcoolistas e tabagistas e 4 (57,1%) apresentaram a classificação C3 (Tabela 1). Em relação à forma clínica, a apresentação extrapulmonar ocorreu em 3 (42,8%) e 4 (57,0%) utilizaram esquema IR.

A contagem de CD4 <200 ocorreu em 4 (57,1%) pacientes, 5 (71,4%) a dosaram a carga viral, 3 (42,8%) utilizaram HAART durante o tratamento da recidiva de TB (Tabela 3) e 1 (14,3%) evoluiu para óbito após 11 meses da cura do segundo episódio de tuberculose (Tabela 4).

Tabela 4. Evolução dos casos de tuberculose/HIV novos e com recidiva. São Paulo (SP), Emilio Ribas, 2002-2003.

Encerramento	novos		recidiva	
	n	%	n	%
Abandono	0	0,0%	0	0,0%
Cura	39	100,0%	7	100,0%
Óbito	0	0,0%	1	14,3%
Total	96	100,0%	7	100,0%

Fonte: Banco de dados - TB Web, 2008

DISCUSSÃO

Segundo JASMER et AL.⁵ e MARUZA et AL.⁷, em locais de alta incidência de tuberculose a recidiva geralmente está associada à reativação endógena. Nesta série cerca de 60% dos casos de recidiva ocorreram nos primeiros 24 meses (chamada recidiva precoce), com probabilidade de tratar-se de reativação endógena, o que é semelhante ao citado por outros autores,^{3,5,8} porém não foram realizadas técnicas moleculares para individualizar a ocorrência nesse estudo, se por reativação endógena ou por reinfeção exógena.

O estudo revelou que as recidivas foram mais frequentes em pacientes do sexo masculino.^{3,5,9,10} Entretanto, foram trabalhos que não estudaram especificamente pacientes HIV positivos, sendo a coinfeção apenas uma das variáveis relatadas como fator de risco. Em nosso estudo a casuística foi composta de

pacientes que tiveram seu diagnóstico confirmado tanto de TB como de HIV, o que difere dos achados em outros estudos que demonstram associação entre infecção pelo HIV e taxas maiores de recidiva³ com desfecho desfavorável como falência e óbito.⁶

Não houve significância estatística quanto às variáveis de alcoolismo, tabagismo, UDIV e classificação da imunossupressão pelo HIV no presente estudo, à semelhança do descrito por outros autores.^{3,9}

Em relação à apresentação clínica, nas recidivas de TB ocorreram mais formas extrapulmonares.⁶ Foi observada a associação de baixos níveis de CD4 e apresentações atípicas de TB como formas extrapulmonares e disseminadas.

O esquema terapêutico utilizado nesse estudo foi adequado em termos de composição, tempo de uso, indicação e doses prescritas. De acordo com o Ministério da Saúde, em pacientes com coinfeção TB/HIV recomenda-se o uso de esquema I que, segundo dados do inquérito epidemiológico, tem eficácia de 85%.

A deficiência imunológica e as consequentes reinfeções ocorrem basicamente nos pacientes que não aderiram ou não responderam ao highly active antiretroviral therapy (HAART).³ Isso é corroborado em nossos resultados, nos quais a recidiva ocorreu em cerca de 10% dos pacientes que utilizaram HAART e em 50% dos pacientes que não receberam antivirais. Essa pode ser uma hipótese que explique a maior ocorrência de recidivas em nosso estudo. Além disso, estudos indicam que pacientes com coinfeção TB/HIV que não utilizaram HAART tiveram maiores taxas de mortalidade.

O Ministério da Saúde recomenda iniciar a terapia antiretroviral aproximadamente

30 dias após o início do tratamento para tuberculose.¹⁴ Entretanto, em um estudo no Rio de Janeiro (Capital) verificou-se que a taxa de mortalidade em pacientes com a coinfeção TB/HIV que faziam uso de HAART foi de 8%, enquanto que naqueles sem HAART foi de 55%.¹²

NAKATAMI et AL.¹⁵, após a introdução de HAART em uma coorte de pacientes coinfectados TB/HIV, observaram um declínio em torno de 50% da tuberculose e de outras doenças oportunistas em locais de alta prevalência de *M. tuberculosis*.

Como limitações do estudo encontram-se o reduzido número de pacientes incluídos e o desenho transversal e retrospectivo, pois não foi possível dispor de informações para todas as variáveis, o que pode ter gerado um efeito semelhante ao da não resposta. Acredita-se que, apesar dessas limitações, é possível concluir neste estudo que o uso de

HAART deve ser incentivado para pacientes coinfectados com *M. tuberculosis*.

A estreita e forte interação dessas duas doenças demanda interação das ações de controle desenvolvidas pelos programas de TB e de HIV/Aids.

Deste modo, considera-se oportuno que sejam traçadas estratégias especiais de acompanhamento desses indivíduos, que poderão se beneficiar com a implantação de um sistema de vigilância pós-tratamento para que eventuais recidivas possam ser detectadas precocemente. Planeja-se ampliação da casuística para obter melhor evidência científica.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Sandra Musa, do Setor de Vigilância Epidemiológica do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, pelo fornecimento dos dados, observações técnicas e sugestões.

REFERENCIAS

1. World Health Organization - WHO [internet]. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing 2008. [acesso 07 dez 2008]. Disponível em: <http://www.who/htm/tb/2008.393>.
2. World Health Organization - WHO. [internet]. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. 2006 [acesso 12 dez 2008]. Disponível em: <http://www.who/htm/tb/2006.368>.
3. Picon PD, Bassanesi SL, Caramori MLA, Ferreira RLT, Jarczewski CA, Vieira PRB. Fatores de risco para a recidiva da tuberculose. J Bras Pneumol. 2007;33(5):572-578.
4. Paula PF. Fatores associados à recidiva, ao abandono e ao óbito no retratamento da tuberculose pulmonar. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2008.
5. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B, et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada. Relapse or Reinfection? Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:1360-6.
6. Maruza M, Ximenes RAA, Lacerda HR. Desfecho do tratamento e confirmação laboratorial do diagnóstico de tuberculose em pacientes com HIV/AIDS no Recife, Pernambuco, Brasil. J Bras Pneumol. 2008;34(6):394-403.

7. Caminero JA, Pena MJ, Campos-Herrero MI, Rodríguez JC, Afonso O, Martin C et al. Exogenous reinfection with tuberculosis on a European Island with a moderate incidence of disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:717-20.
8. Vree M, Huong NT, Duong BD, SY DN, Van LN, Hung NV et al. Survival and relapse rate of tuberculosis patients who successfully completed treatment in Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(4):392-7.
9. Viedma DG, Marin M, Hernangomez S, Diaz M, Serrano MJ, Alcala L et al. Tuberculosis recurrences. Reinfection Plays a role in a population whose clinical/epidemiological characteristics do not favor reinfection. *Arch Intern Med.* 2002;162.
10. Oliveira HB, Filho Moreira DC. Recidivas em tuberculose e seus fatores de risco. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health.* 2000;7(4).
11. Lawn SD, Badri M, Wood R. Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART: long term incidence and risk factors in a South African cohort. *AIDS.* 2005;19(18).
12. Belmiro VM, Neves DD, Carvalho SR. Tuberculosis profile in HIV+ patient before and after the use of high activity antiretroviral treatment. *Rev Port Pneumol.* 2004;10(3):205-15.
13. Brasil. Ministério da Saúde. [base de dados na internet]. Guia de Vigilância Epidemiológica 2005 [acesso em 12 jun 2009]. Disponível em: http://www.bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Guia_Vig_Epid_novo2.pdf.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. [base de dados na internet]. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV 2007/2008 2007. [acesso em 10 jun 2009]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS5F9787FCPTBRIE.htm>.
15. Nakatami SM, Reason-Messias IJT, Burger M, Cunha CA. Prevalence of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis* in Blood Cultures of Brazilian AIDS Patients After Introduction of Highly Active Retroviral Therapy. *BJID.* 2005;9.

Recebido em: 13/09/2009
Aprovado em: 05/12/2009

Correspondência/Correspondence to
Nilton Cavalcante
Av. Dr. Arnaldo, nº 165
CEP: 01246-900 – São Paulo/SP – Brasil
Tel.: 55 11 3896-1422
E-mail: ncavalcante2009@hotmail.com