

ELIZABETE ABRANTES NUNES

**TUBERCULOSE PULMONAR E INFECÇÃO PELO VÍRUS
DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV):
Aspectos epidemiológicos e clínicos em Moçambique**

CAMPINAS

2004

i

**BIBLIOTECA CENTRAL
DESENVOLVIMENTO
COLEÇÃO
UNICAMP**

ELIZABETE ABRANTES NUNES

**TUBERCULOSE PULMONAR E INFECÇÃO PELO VÍRUS
DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV):
Aspectos epidemiológicos e clínicos em Moçambique**

*Tese de Doutorado apresentada à Pós graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual
de Campinas, para obtenção do título de Doutor em
Clínica Médica, área de concentração em Clínica Médica.*

ORIENTADOR: PROF. DR. EDUARDO MELLO DE CAPITANI

CAMPINAS

2004

UNIDADE	BC
Nº CHAMADA	T/UNICAMP
	N922t
V	EX
TOMBO BC	66421
PROC	6-00086-05
C	☐
D	☒
PREÇO	11,00
DATA	30/11/05
Nº CPD	

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNICAMP
Bibliotecário:Sandra Lúcia Pereira CRB 8ª. 6044**

BIB ID.

373875

N922t

Nunes, Elizabete Abrantes

Tuberculose pulmonar e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV): aspectos epidemiológicos e clínicos em Moçambique / Elizabete Abrantes Nunes. Campinas, SP : [s.n.], 2005.

Orientador : Eduardo Mello de Capitani

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Tuberculose. 2. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. I. Capitani, Eduardo Mello de. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

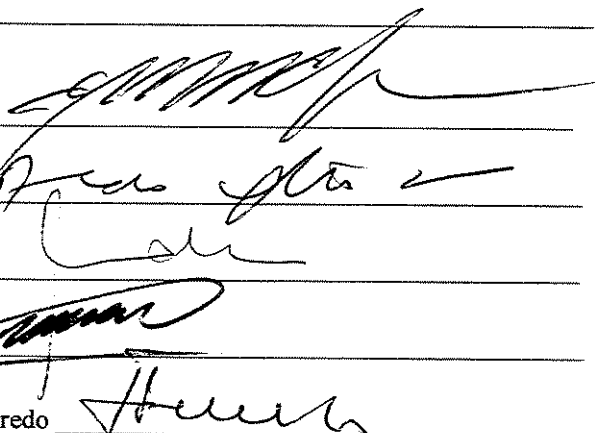
(Slb/fcm)

Banca Examinadora da Defesa de Tese de Doutorado

Orientador(a): Prof. Dr. Eduardo Mello De Capitani

Membros:

1. Prof(a). Dr(a) Eduardo Mello De Capitani
2. Prof(a). Dr(a). Reynaldo Quagliato Júnior
3. Prof(a). Dr(a). Mariângela Ribeiro Resende
4. Prof(a). Dr(a). Roberto Stirbulov
5. Prof(a). Dr(a). José Fernando de Castro Figueiredo



Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 15/03/2005

*À minha mãe, vovó LULU (In memorian) que me deu sempre força e coragem
para realizar os meus sonhos.*

*Ao Pedrão, meu marido, pelo carinho e camaradagem, pelo estímulo nas horas de
desânimo, sem o seu apoio e suporte este trabalho teria sido mais difícil.*

À Maisa e Madyo, filhos queridos, pelo apoio incondicional e pelo carinho na hora certa!

*A todos vocês, testemunhas diárias dos períodos difíceis que passei, da ausência
quotidiana de compartilhar os vossos momentos, a todos a minha profunda gratidão.*

Aos doentes, razão de ser de todo este trabalho, em especial os internados nas unidades hospitalares HCM e HGM que com o seu consentimento permitiram que esta pesquisa se realizasse.

Ao Prof Dr Eduardo Mello De Capitani, pela sua orientação profissional competente, incansável, sempre presente, pelo estímulo nos momentos de desânimo e pela amizade.

Ao Prof Dr Marcelo de Carvalho Ramos que a todo o momento me apoiou nas dificuldades práticas laboratoriais.

À Dra Alessandra Costa Panunto que se deslocou a Maputo com o objetivo de, junto do nosso Laboratório, velar pela qualidade das amostras que estavam a ser preparadas e processadas para este estudo, e deu todo o seu apoio na formação e reciclagem do pessoal técnico.

À Prof Dra Elizabete Coelho, diretora do laboratório de Biologia Molecular do HCM, pela disponibilização do laboratório no processamento das amostras para estudo imunológico dos doentes.

A toda a minha equipe de trabalho do serviço de Pneumologia, médicos, enfermeiros e serventes que com a maior dedicação e esforço tanto me ajudaram. Em particular ao pneumologista Dr Ivo Figueiredo e à pós graduada em pneumologia, Dra Anilsa Cossa pela colaboração na seleção de doentes, na realização das fibroscopias pela compreensão e disponibilidade sempre presentes.

Aos meus colegas e restante pessoal do Hospital Geral da Machava pelo apoio incondicional, na seleção dos doentes e sua mobilização no sentido de serem integrados nesta pesquisa. Especial deferência para a Dra Olga Menichaia.

A Dra Paula Perdigão, pneumologista, consultora do Programa Nacional contra Tuberculose e Lepra, pelos comentários pertinentes ao trabalho da tese e ajuda permanente.

Aos técnicos do Laboratório de Referência de Tuberculose pelo trabalho das culturas das amostras de expectoração/secreções brônquicas e testes de sensibilidade aos medicamentos da tuberculose e aos técnicos do laboratório de Biologia Molecular do HCM pelo trabalho de avaliação da componente imunológico dos doentes.

Este estudo foi financiado pela Higher Project 1- UEM (Universidade Eduardo Mondlane) e parcialmente suportado pela Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de S. Paulo, Brasil (FAPESP 2002/00165-5).

"Man must want more than he is able to achieve... If we do not reach for the impossible, we shall never reach far enough to discover the possible. Our wishes must be boundless."

*Dr Gerhard Domagk
Recipient of the 1947 Nobel Prize in Medicine*

"O Homem deve desejar mais do que é capaz de alcançar.... Se não procurarmos o impossível, nunca seremos capazes de descobrir o possível. Os nossos desejos devem ser infinitos."

Dr Gerhard Domagk

Prémio Nobel de Medicina em 1947

	<i>Pág.</i>
RESUMO.....	<i>xxxix</i>
ABSTRACT.....	<i>xlili</i>
1- INTRODUÇÃO.....	47
1.1- Tuberculose.....	57
1.1.1- História da Tuberculose: passado, presente e futuro.....	57
1.1.2- Epidemiologia da Tuberculose.....	60
1.1.2.1- A situação da Tuberculose na África Subsariana.....	62
1.1.3- Tuberculose associada com a infecção HIV/ uma nova face do problema.....	65
1.1.3.1- Tuberculose no decurso da infecção HIV.....	68
1.1.4- Patogénese e Imunologia da Tuberculose.....	70
1.1.5- Quadro clínico.....	75
1.1.6- Quadro Radiológico.....	76
1.1.7- Métodos de Diagnóstico.....	79
1.1.8- Terapêutica.....	80
1.2- Multiresistência aos Medicamentos Antituberculose.....	80
1.2.1- Conceitos básicos e definições.....	82
1.2.1.1- Emergência de estirpes TB-MR.....	84
1.2.2- Epidemiologia da TB-MR.....	86

1.3- Micobactérias Não Tuberculosas.....	91
1.3.1- Epidemiologia das MOTT.....	91
1.3.2- Patogénese das MOTT.....	97
1.3.3- Quadro Clínico e Laboratorial.....	99
1.3.4- Quadro radiológico.....	101
1.3.5- Métodos de Diagnóstico.....	103
1.3.5.1- Critérios diagnósticos de doença pulmonar por MOTT segundo ATS.....	103
1.3.6- Terapêutica das MOTT.....	106
2- JUSTIFICAÇÃO DO TRABALHO.....	109
3- OBJETIVOS.....	115
3.1- Gerais.....	117
3.2- Específicos.....	117
4- POPULAÇÃO E MÉTODOS.....	119
4.1- Período de estudo.....	121
4.2- Desenho Epidemiológico.....	121
4.3- Caracterização do Local de Estudo.....	121
4.4- Condições de Bio-segurança.....	121
4.5- Caracterização da População Seleccionada.....	122
4.5.1- Critérios de Inclusão.....	122
4.5.2- Critérios de Exclusão.....	122
4.5.3- Critérios de Diagnóstico de Tuberculose Pulmonar e MOTT.....	123

4.6- Investigação Laboratorial e Complementar.....	124
4.6.1- Investigação Microbiológica.....	125
4.6.1.1- Exame Microscópico Directo da Expectoração.....	125
4.6.1.2- Cultura para Micobactéria.....	126
4.6.1.3- Tipificação das Micobactérias.....	126
4.6.2- Teste de identificação da sensibilidade aos medicamentos antituberculose.....	130
4.6. 3- Técnica de fibroscopia/lavagem brônquica.....	131
4.6.4- Estudo serológico do HIV.....	133
4.6.5- Avaliação da infecção HIV.....	134
4.6.6- Estudo do perfil hematológico.....	135
4.6.7- Estudo das alterações bioquímicas.....	136
4.6.8- Análise radiológica.....	136
4.7- Análise estatística.....	137
4.8- Considerações éticas.....	137
5- RESULTADOS.....	139
5.1- População de estudo.....	141
5.1.1- Características demográficas.....	143
5.1.2- Características clínicas da tuberculose.....	145
5.1.3- Manifestações radiográficas.....	147
5.1.3.1- Relação entre o padrão radiológico e a contagem de CD4.....	147
5.1.4- Características hematológicas e bioquímicas.....	148
5.1.5- Marcadores da infecção HIV.....	150

5.1.5.1- Correlação da contagem de CD4 e contagem total de linfócitos.....	152
5.1.6- Padrão de resistência aos medicamentos antituberculose (MAT).....	153
5.1.6.1- Factores de risco associados à resistência aos MAT.....	158
5.1.7- Tipificação molecular.....	159
5.1.8- Perfil dos doentes com MOTT.....	160
5.1.9- Infecções oportunistas pulmonares associadas aos doentes TB com cultura negativa para BAAR.....	162
6- DISCUSSÃO.....	165
6.1- Características demográficas da população estudada.....	167
6.2- Características clínicas.....	168
6.3- Avaliação da infecção pelo HIV.....	168
6.4- Avaliação das variáveis hematológicas.....	169
6.5- Características radiológicas.....	170
6.6- Validade do exame microscópico directo na expectoração, no diagnóstico da tuberculose.....	172
6.7- Padrão da resistência aos medicamentos antituberculose (MAT).....	175
6.7.1- Peso da TB-MR.....	180
6.7.2- Factores de risco no desenvolvimento da resistência aos medicamentos antituberculose.....	183
6.8- Micobactérias não tuberculosas.....	184
6.9- Infecções pulmonares oportunistas associadas nos doentes TB com cultura negativa para BAAR.....	191

7- CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	199
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	205
9- ANEXOS.....	233
Anexo 1- Regime de tratamento para os casos de TB-MR.....	235
Anexo 2- Principais Micobactérias oportunistas responsáveis por doença humana...	237
Anexo 3- Regimes recomendados para os doentes HIV+ com micobactérias não tuberculosas.....	239
Anexo 4- Aprovação da Comissão Científica da Faculdade de Medicina da UEM...	241
Anexo 5- Aprovação pelo Comitê de Ética da FCM.....	243
Anexo 6- Termo de Consentimento Livre e esclarecido.....	245
Anexo 7- Ficha de colheita de dados.....	247
Anexo 8- Estadiamento da OMS.....	255

AIDS	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
ATS	American Thoracic Society
ADN	Ácido desoxi-ribonucleico
ATV	Aconselhamento de teste voluntário
AFR	WHO para a Região Africana
AFRO	Bureau Regional da WHO para Africa
BAAR	Bacilos Ácido Alcool Resistentes
BCG	Bacilo Calmette Guerin
BTS	British Thoracic Society
CN	Casos novos sem tratamento anterior de tuberculose
CDC	Centers for Disease Control and Prevention, USA
CD4	Linfócitos T auxiliares “helper”
CD8	Linfócitos T supressores “suppressor”
CMT	Complexo <i>Mycobacteria tuberculosis</i>
DOTS	Tratamento Intensivo Directamente Observado
ER	Estirpe resistente
ES	Estirpe sensível
E	Etambutol
FA	Fosfatase Alcalina
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
H	Isoniazida

HIV	Vírus da Imuno deficiência Adquirida
Hgb	Hemoglobina
HTC	Hematócrito
IL	Interleucina
INF-δ	Gama Interferon
IUATL	International Union Against Tuberculosis and Lung disease
LDH	Desidrogenase Láctica
LB	Lavado Brônquico
MOTT	Micobactérias Não Tuberculosas, Mycobacteria Other Than TB
MAT	Medicamentos antituberculose
MA	Macrófagos Alveolares
MT	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MAC	Complexo <i>Mycobacterium avium</i>
MK	<i>Mycobacterium kansasii</i>
MA	<i>Mycobacterium africanum</i>
MB	<i>Mycobacterium bovis</i>
MO	Monócito
PNTL	Programa Nacional de Tuberculose e Lepra
PT	Doentes Préviamente tratados de tuberculose
R	Rifampicina
RNA	Ácido Ribonucleico
S	Estreptomicina

TB-MR	Tuberculose Multiresistente
TB	Tuberculose
TNF-α	Factor de Necrose Tumoral
TARV	Tratamento Antiretroviral
OMS	Organização Mundial de Saúde
WHO	World Health Organization/ OMS
UNAIDS	Union National Against HIV/AIDS
Z	Pirazinamida

	<i>Pág.</i>
Tabela 1 Distribuição dos 282 doentes de acordo com os resultados das baciloscopias em estirpes resistentes e sensíveis aos medicamentos antituberculose.....	154
Tabela 2 Distribuição dos 282 pacientes segundo a apresentação de resistências aos medicamentos antituberculose.....	155
Tabela 3 Distribuição dos doentes de acordo com os factores de risco associados a resistência aos medicamentos anti tuberculose.....	159
Tabela 4 Distribuição das diferentes variáveis nos três pacientes com MOTT.....	161

	<i>Pág.</i>
Gráfico 1 Distribuição dos 282 pacientes segundo a apresentação de resistências aos medicamentos anti tuberculose.....	156

	<i>Pág.</i>
Figura 1 Número de pessoas infectadas pelo HIV nos diferentes continentes, em milhões	53
Figura 2 Prevalência de HIV em adultos no mundo, em 2001.....	56
Figura 3 Deformidades ósseas por tuberculose em múmia de sacerdote de Ammon.....	57
Figura 4 Robert Koch	58
Figura 5 Taxas de incidência estimadas de tuberculose, 2002	62
Figura 6 Taxas de incidência de TB por 100.000, 2000	63
Figura 7 Taxas de notificação de todos os casos TB em Moçambique, 1980 a 2002.....	65
Figura 8 Estimativas mundiais de coinfeção TB-HIV, 2004.....	66
Figura 9 Estimativa de taxas de prevalência mundial de coinfeção HIV/TB, 2002.....	68
Figura 10 Fisiopatologia da replicação do HIV e doença TB.....	74
Figura 11 Prevalência mundial da TB-MR e os países Hotspots em 2001	89
Figura 12 Fluxograma de Investigação Laboratorial	125
Figura 13 Distribuição dos doentes de acordo com o padrão radiológico e a contagem de CD4	148
Figura 14 Histograma da contagem total de CD4 nos dois subgrupos ER e ES..	151
Figura 15 Box Splott da contagem de CD4 nos dois subgrupos ER e ES.....	152
Figura 16 Correlação entre a contagem de CD4 e os Linfócitos totais na população estudada	153

	<i>Pág.</i>
Quadro 1 Dados epidemiológicos da TB em Moçambique de 1999 a 2002.....	64
Quadro 2 Padrões Radiológicos Pulmonares de HIV/TB.....	77
Quadro 3 Estimativa da frequência das alterações radiológicas em doentes com HIV+ e sem HIV+ nos países em vias de desenvolvimento.....	78
Quadro 4 Regiões geográficas com prevalência combinada de TB-MR superior a 3% no período de 1994 a 1999.....	88
Quadro 5 Sensibilidade e especificidade da baciloscopia e da cultura nos 447 doentes estudados.....	143
Quadro 6 Distribuição dos pacientes de acordo com as características demográficas estudadas.....	144
Quadro 7 Distribuição das características clínicas e radiológicas nos 282 doentes com resultados de TSA, de acordo com presença de estirpes resistentes e sensíveis aos medicamentos antituberculose.....	146
Quadro 8 Distribuição da contagem de CD4 de acordo com os padrões radiológicos.....	147
Quadro 9 Distribuição dos pacientes segundo os parâmetros laboratoriais apresentadas entre as estirpes resistentes e sensíveis aos medicamentos anti tuberculose.....	149
Quadro 10 Distribuição dos parâmetros hematológicos globais pelos doentes analisados.....	150
Quadro 11 Identificação dos agentes patogénicos isolados na lavagem brônquica de 127 doentes com BARR negativa e cultura negativa.....	162
Quadro 12 Resultados dos agentes patogénicos que surgiram associados numa mesma amostra de lavagem brônquica.....	163
Quadro 13 Taxas de resistência, de TB e de TB associado ao HIV em alguns países.....	183

RESUMO

A tuberculose, a resistência aos medicamentos antituberculose e o HIV são hoje em dia três grandes endemias, com tendências similares e com prejuízos incalculáveis para a humanidade, em particular nos países de baixos recursos.

Objectivos do trabalho: Determinar o padrão de resistência aos medicamentos antituberculose, em pacientes HIV positivos, portadores de doença pulmonar por micobactéria tuberculosa e micobactéria não tuberculosa na região de Maputo e a prevalência de MOTT nesta população.

População e métodos: estudo elaborado em dois hospitais da cidade de Maputo, Moçambique. Foram estudados 503 doentes com tuberculose pulmonar e HIV+. Obteve-se 282 amostras da expectoração e ou lavagem brônquica nas quais foi solicitado; baciloscopia, cultura de BK, cultura de micobactérias não tuberculosas e teste de sensibilidade para os antibacilares. Foram também avaliadas as características clínicas, radiográficas, a contagem de CD4 e o perfil hematológico.

Resultados: Em 229 (98,7%) dos isolados, o *M. tuberculosis* foi a principal micobactéria identificada. As micobactérias não tuberculosas, surgiram em apenas 3 (1,3%) casos, identificadas na expectoração e com clínica compatível. Dos 282 doentes, 232 (82%) apresentaram sensibilidade aos medicamentos antituberculose (MAT) e 50 (17%) resistência a qualquer MAT. Quanto ao padrão de resistência 27 (13,6%) eram casos novos e 21 (26,6%) casos previamente tratados. Resistências mais observadas a qualquer MAT, foram de 13,6% nos CN e 26,6% nos PT. As resistências gerais aos diferentes MAT foram: 1º H- 14,9%, 2º S- 7,8%, 3º R - 6,4%. A resistência à R foi aumentada tanto nos CN como nos PT. A tuberculose multiresistente combinada, foi de 5,7%, sendo nos CN, 3% e PT, 11,4%. Factores de risco de resistência e de TB-MR, foram identificados: tratamento anterior de TB e CD4<200. Estes doentes apresentaram mediana de CD4 de 151 cels/mm³, mediana de Hgb de 7,8g/dl e de CTL 1140. Do ponto de vista radiológico o padrão atípico foi o mais frequente e cavidades foram observadas num grupo reduzido, predominando nos PT e nos casos que apresentaram poliresistência aos MAT. O sarcoma de kaposi pulmonar surgiu em 4,8% dos doentes e as infecções fúngicas/bacterianas em 27,9%.

Conclusões: A tuberculose multiresistente (TB-MR) apresentou níveis elevados pelo que se deve reduzir o risco de transmissão da TB com medidas de controle da transmissão nosocomial e na comunidade e ampliar a DOTS estratégia a um maior número de população. Face à resistência elevada à H, aconselhamos a introdução de um 3º MAT na fase de manutenção no regime de tratamento dos CN, teste de sensibilidade aos MAT no início dos retratamentos. A profilaxia com H em HIV+ na prevenção de TB e tratamento de infecção latente deverá ser analisada com cuidado devido á elevada resistência à H. Uso de cotrimoxazol para redução das causas de morte associadas ao HIV/TB. Tratamento antiretroviral e aconselhamento para teste voluntário de HIV em todos os doentes TB.

Palavras Chaves: Tuberculose, Multiresistência (TB-MR), DOTS e Medicamentos antituberculose (MAT).

ABSTRACT

Tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis and HIV are, today, the three greatest endemics with similar trends and immeasurable impairment to humanity, particular in low resources countries.

Objectives: Determine the resistance pattern to anti-tuberculosis drugs (ATD) in HIV positive patients with pulmonary disease by mycobacteria tuberculosis and mycobacteria non tuberculosis in the Maputo region and the prevalence of MOTT in this population.

Population and methods: the study was conducted in 503 patients with pulmonary tuberculosis and HIV positive in two hospitals of Maputo City, Mozambique. Two hundred and eighty two (282) sputum samples and/or bronchial wash were submitted for testing of bacilloscopy, BK culture, MOTT and Drug Susceptibility Testing (DST) for ATD. Clinical and radiographic characteristics, CD4 counting and hematological profile were also evaluated.

Results: *M. tuberculosis* was the main organism identified in 229 (98,7%) of the isolated samples. Non-tuberculosis mycobacteria were identified in sputum of only 3 (1,3%) of the cases with compatible clinic. Drug sensitivity was observed in 232 (82%) patients and resistance in 50 (17%) of the 282 sampled cases. In relation to the drug resistance patterns, 27 (13,6%) were in New Cases (NC) and 21 (26,6%) in Previously Treated cases (PT). More observed resistance to ATD was recorded in 13,6% in NC and 26,6% in PT. General resistant to different ATD was: 1° H- 14,9%, 2° S- 7,8%, 3° R- 6,4%. The resistance to R increased both in the NC as in PT. Overall, the MDR-TB was 5,7%, being 3% in NC and 11,4% in PT. The risk factors identified for resistance and MDR-TB were: previous treatment to TB and CD4 <200. These patients presented a median CD4 of 151 cells/mm³, a median of Hgb of 7,8 g/dl and of CTL 1140. From a radiological point of view, the atipic pattern was the most frequent and cavities were observed in a small group predominantly in PT and in the cases that presented poli-resistance to ATD. The pulmonary Kaposi sarcoma was observed in 4,8% of the patients and the fungal/bacterial infections in 27,9%.

Conclusions: The high levels of MDR-TB recorded in this study suggests that the risk of TB transmission should be reduced through control measures of nosocomial transmission and in the community and amplify the DOTS strategy to a greater population number.

As a result of the high resistance to H, it is advised to introduce one of the 3° ATD in the maintenance phase of the treatment regime of NC, and sensitivity tests to ATD in the beginning of retreatment. Prophylaxis with H in HIV positive for TB prevention and latent infection treatment should be analyzed carefully, due to the high resistance to H. The use of cotrimoxazol to reduce the death causes associated to HIV/TB. Anti-Retroviral Treatment (ATRV) is important and also counseling for HIV voluntary testing in all TB patients.

Key words: tuberculosis, multidrug resistance, DOTS, anti-tuberculosis drugs.

1- INTRODUÇÃO

Há milénios que a história da Medicina vêm relatando nos seus manuscritos a tuberculose (TB) como responsável por elevada morbidade e mortalidade, geradora de desequilíbrios sociais e económicos. Antes da descoberta dos medicamentos antituberculose (MAT) ela era conhecida como a peste branca, não apenas porque a anemia sempre foi um dos aspectos clínicos envolvidos nesta patologia, mas também por sua associação com a infância, inocência e até mesmo santidade dos seus doentes no passado (DORMANDY, 1999). Embora existam outros tipos de bacilos não tuberculosos, estes nunca tiveram o peso dramático da tuberculose até a era da pandemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA).

Ao longo dos anos houve uma evolução importante no aprofundamento de conhecimentos fisiológicos e anatomopatológicos da tuberculose que determinaram regimes de tratamento mais eficazes e medidas rigorosas de higiene e controle da transmissão da infecção. A existência de bons programas nacionais de luta antituberculose, com serviços de saúde bem estruturados e organizados, permitiria a diminuição do risco de infecção. Paralelamente, o desenvolvimento tecnológico permitiria diagnósticos cada vez mais rápidos e apurados, com repercussões na diminuição do ciclo de infecciosidade da doença. Contudo, contrariamente ao que seria de esperar, a tuberculose não está em vias de extinção e, quando se pensava que a luta contra esta doença tinha conseguido os seus objectivos, estando sob controle nos países industrializados, observou-se um aumento significativo de notificações de casos de TB com aumento da mortalidade. A tuberculose, provavelmente matou cerca de 100 milhões de pessoas nos últimos 100 anos, embora a sua cura apenas estivesse disponível na segunda metade do século XX (FRIEDEN *et al.*, 2003).

No países industrializados a incidência da tuberculose declinou significativamente entre 1700-1940, antes do desenvolvimento dos medicamentos anti tuberculose (MAT). Os factores que nessa época foram atribuídos a este declínio foram a melhoria da nutrição e alojamento, melhor ventilação das casas e dos locais de trabalho, pasteurização do leite e isolamento dos casos de TB. Todas estas medidas estavam relacionadas com o desenvolvimento económico desses países. Depois do surgimento da quimioterapia para a tuberculose esse declínio foi mais acentuado, com diminuição da

morbidade e mortalidade. A partir de 1985-1992 houve uma inversão desta tendência, com aumento incidência da TB em mais de 20% nos EUA e em outros países industrializados.

Nos países em vias de desenvolvimento e na África em particular as incidências e prevalências da TB também aumentaram, assim como a taxa de mortalidade. Neste momento ela é responsável por cerca de 25% das mortes evitáveis em adultos. As incidências mais altas de TB, assim como do risco anual de infecção, são encontradas no Sudeste Asiático (182/100.000) e África Subsariana (400/100.000) (WORLD HEALTH ORGANIZATIONOMS, 2004a). Nos países com baixo padrão de vida, e com recursos de saúde muito limitados, como em África, o risco de infecção recente é muito elevado, e em 80% dos casos envolve pessoas em idade reprodutiva (15- 59 anos) (LEUNG, 1999).

Assim, a tuberculose continua sendo um problema de difícil controle em pleno século XXI, exigindo das organizações de luta contra a TB (WHO, IUATLD, UNAIDS), e dos governos dos diferentes países um trabalho coordenado científico e económico.

Quais seriam as razões da persistência da tuberculose a nível mundial?

Em parte seria devido ao facto das estratégias existentes, apesar da sua potencial eficácia, não estarem a ser correctamente aplicadas, principalmente nos países mais carentes, onde menos de 40% de doentes com TB recebem tratamento adequado (SETERLING, 1999). Outra razão seria que a situação da TB foi negligenciada por muitos anos como um problema global de Saúde Pública (SETERLING, 1999). Deve-se também acrescentar a estas razões o aumento da pobreza, não apenas nos países em vias de desenvolvimento, mas de grupos de populações socioeconomicamente marginalizados dos países industrializados, e o crescimento demográfico, principalmente de crianças nascidas em países com elevados índices de tuberculose (AIT-KHALED & ENARSON, 1999).

Actualmente duas grandes endemias se associaram ao risco de tuberculose, modificando-a de certa forma: a infecção pelo vírus da Inimodeficiência Adquirida (HIV) e a multiresistência aos medicamentos da tuberculose (TB-MR) (SETERLING, 1999).

A tuberculose surge agora com uma nova face mais agressiva.

Conforme disse J. Chrethien, a tuberculose é a fiel companheira do homem e da humanidade e está se transformando numa lenda. Qual será o seu fim? (CHRETHIEN, 1990/1991).

A tuberculose multiresistente (TB-MR), que surge actualmente como uma grande endemia é o resultado de décadas de conduta incorrecta no controle medicamentoso. O seu potencial de agressão é enorme, pela capacidade de transmissão de bacilos mutantes resistentes aos principais MAT, tendo-se transformado numa modalidade de infecção nosocomial de difícil abordagem. Esta situação é agravada pela infecção/doença HIV/SIDA aumentando a sua transmissibilidade com maiores taxas de letalidade e portanto, extremamente onerosa do ponto de vista económico e social. Em Moçambique, em 2002 foram identificados 44 casos de TB-MR, 24 na região Sul, 12 na região centro, e 8 no Norte. Um estudo nacional elaborado em 1998 revelou uma prevalência de TB-MR de 3,5% (MAC-ARTHURA *et al.*, 2001).

Outras doenças oportunistas começaram a surgir nos doentes com HIV/SIDA entre elas, as micobactérias não tuberculosas, designadas na língua inglesa por *Mycobacteria Other Than TB* (MOTT). O conhecimento da sua incidência em doentes com SIDA, nos países africanos é diminuto e sujeito a várias controvérsias.

A SIDA surgiu nos anos 80 de uma forma assustadora, pois desde o aparecimento dos primeiros casos apresentou alta letalidade e transmissibilidade. Ao longo das últimas duas décadas espalhou-se de uma forma insidiosa e sem controle pelos diferentes continentes. Uma das características do HIV que permite esta situação deve-se à sua transmissibilidade e capacidade de adaptação através de mutações sucessivas. A SIDA é uma ameaça constante à humanidade, destruindo as sociedades nas vertentes económicas, sociais e familiares dos diferentes países. Esta pandemia afecta principalmente os adultos jovens sob quem recai a responsabilidade da economia familiar e social.

A SIDA foi inicialmente conhecida nos meios médicos e na mídia como GRID (Gay Related Immunosuppressive Disease) pois os primeiros casos diagnosticados ocorreram numa comunidade de homossexuais nos EUA. Em 1980, o que aparentava ser um problema aparentemente fácil de solucionar tomou características gigantescas.

Informes clínicos da década de oitenta provindos da Europa e da África já davam conta da provável origem da doença no continente Africano, principalmente nas regiões centrais da África. Estudos epidemiológicos e de biologia molecular posteriores vieram confirmar o caminho da epidemia a partir dessa fonte geográfica e sua dispersão incontrolável a partir das comunidades de homossexuais dos Estados Unidos e da França no início dos anos oitenta. Posteriormente o HIV alastrou-se pela África Oriental, Central e Austral e atingiu outros continentes e países.

A nível mundial constata-se que o número de pessoas que vivem com o HIV (PVHS) vem aumentando, de 35 milhões em 2001, para 38 milhões em 2003. Este informe da UNAIDS de 2004 apresenta as últimas tendências mundiais. No mesmo ano cerca de 3 milhões de pessoas faleceram por causa da SIDA. Esta pandemia já matou mais de 20 milhões de pessoas de 1981 até 2003, principalmente na África (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2004).

Em 2003 estima-se cerca de 4,8 milhões (4,2 - 6,3) de novos infectados com HIV entre adultos e crianças, sendo a sua maioria da África Subsariana. Este valor é superior a qualquer ano anterior (DAYTON & MERSON, 2000). Estes dados só por si já mostram que o número de pessoas que vivem com HIV/SIDA (PVHS) tem aumentado em todos os países, embora existam medidas preventivas e terapêuticas em curso na maioria deles (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2004) (Figura 1).

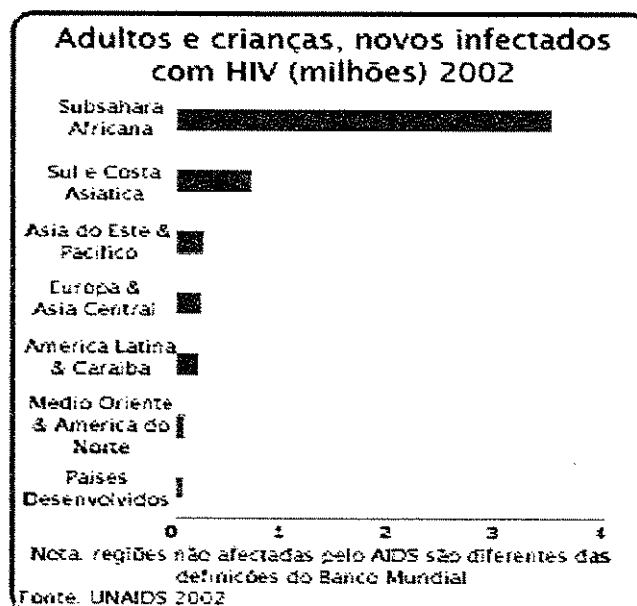


Figura 1 - Número de pessoas infectadas pelo HIV nos diferentes continentes, em milhões.

Importante salientar a feminização da doença HIV SIDA que responde por mais de 50% dos casos em todo o mundo, sendo esse percentual de 57% na África Subsariana. As mulheres correm maior risco de contrair HIV e infectam-se com idades mais precoces do que os homens. Para cada 13 mulheres infectadas existem 10 homens. O aumento da prevalência de mulheres infectadas está sendo também observado nos outros continentes, embora com taxas diferentes. Assim, na América do Norte, o número de mulheres infectadas aumentou de 20% em 2001, para 25% em 2003. Na Oceânia houve uma subida de 17% para 19% em 2003. Na América Latina o aumento foi de 35% para 36%, na mesma época. No Caribe o acréscimo foi de 48% para 49%. Na Europa e Ásia Central de 32% para 33% (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2004).

A África Subsariana tem sido afectada mais severamente, estimando-se haver 25 milhões de pessoas infectadas por HIV. Em alguns centros urbanos estão infectados mais de 10% de adultos assintomáticos, e nas mulheres atendidas em clínicas de cuidados prenatal, esta percentagem é de 15 a 30%. Mais de 50% dos doentes adultos hospitalizados em hospitais africanos estão infectados por HIV. Uma vez que estes doentes pertencem ao grupo etário economicamente produtivo, este ciclo de doenças relacionadas com HIV,

que conduzem à morte, destabiliza toda a estrutura familiar, quer do ponto de vista emocional, quer económico (MSAMANGA *et al.*, 1997).

As taxas de mortalidade têm aumentado progressivamente à medida que os infectados com HIV desenvolvem a síndrome. Em alguns países africanos o risco de morte por SIDA é superior a 50%.

A expectativa média de vida têm diminuído neste continente devido à SIDA. A expectativa de vida ao nascer, com relação ao ano de 2003, era estimada em 48 anos na África Subsariana, em comparação aos 76 anos nos países desenvolvidos (JACKSON, 2004).

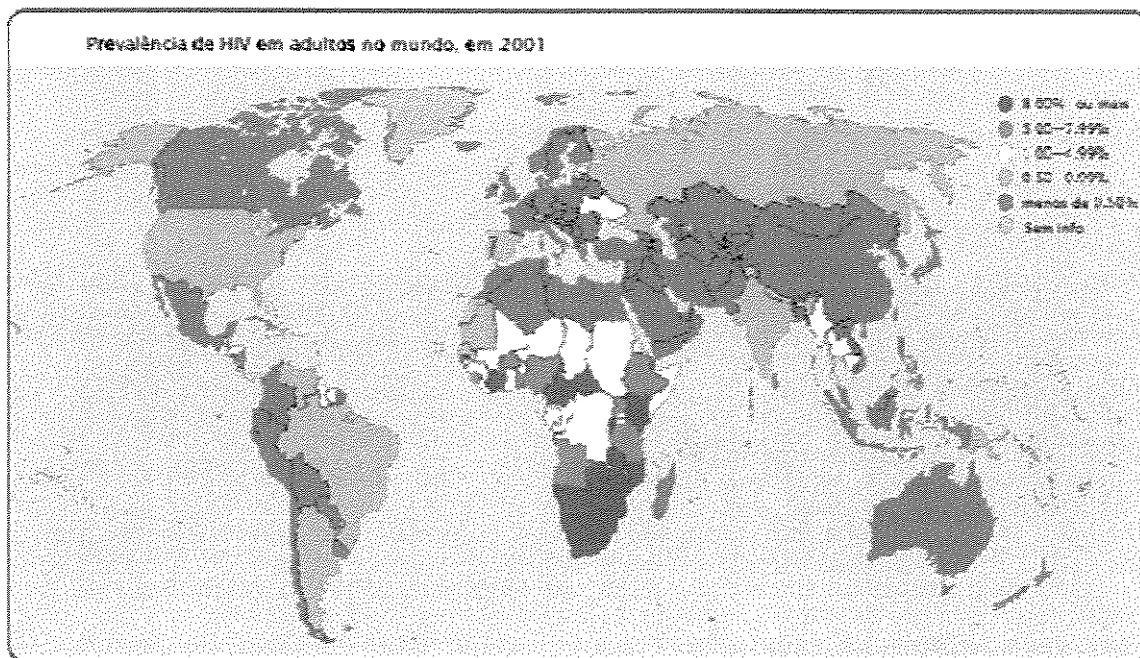
O modo predominante de transmissão neste continente é o intercuro sexual entre homens e mulheres (SCHIMID *et al.*, 2004). Contudo, existem grandes variações nas taxas de prevalência e na velocidade de transmissão do HIV em diferentes populações africanas. Esta epidemia nesta zona do mundo apresenta uma grande heterogeneidade para o mesmo padrão de transmissão, o que tem sido objecto de várias pesquisas (BUVÉ *et al.*, 2001).

Devon Brewer e colaboradores questionam o efeito “turbo” da epidemia do HIV em África, afirmando que a transmissão heterossexual não é a única explicação para este facto. O risco de transmissão parenteral de exposição ao HIV por meio de injectáveis como seringas e agulhas contaminadas, usadas em serviços de saúde, e injeções com drogas ilícitas, é muito elevado. A probabilidade de transmissão nas situações anteriormente referidas é de 1 em 30²⁰, sendo mais eficiente do que a exposição peniana-vaginal que é de 1 em 1000³⁰. Este aspecto implicaria mudanças comportamentais do pessoal de saúde no cuidados de assistência médica e de prevenção (BREWER *et al.*, 2003). Contudo este aspecto da transmissibilidade ainda é muito controverso. Em duas pesquisas anteriores, em 1992, no Uganda e no Quênia, os investigadores procuraram como factores de risco de transmissão do HIV a prática de injeções fora dos centros de saúde e, no segundo trabalho, a utilização de injeções de estreptomicina em tratamentos anteriores de tuberculose antes da seroconversão para HIV. Em ambos os trabalhos os resultados não

mostraram associação entre as injeções anteriores recebidas e a infecção HIV (NUNN *et al.*, 1992; MIGLIORI *et al.*, 1992).

A epidemia do HIV não é homogénea apresentando magnitudes diferentes nas diversas regiões africanas, havendo países mais afectados do que outros. Muitos países africanos sofrem epidemias generalizadas. O vírus disseminou-se em toda a população e não está confinado a grupos de risco (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS, 2004). Por isso se diz que em África não existe uma epidemia do SIDA mas várias epidemias no mesmo continente.

Na Suazilândia, por exemplo, a média de prevalência entre mulheres grávidas foi aumentando progressivamente de 4,1% em 1992, até 39% em 2002. Em Botswana, numa clínica de pré-natal, a prevalência tem-se mantido entre 36-37%. Na África do Sul a prevalência no mesmo grupo de mulheres aumentou de 25% em 2001, para 26,5% em 2002. Por outro lado em países como o Uganda a prevalência está caindo em todo o país (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS , 2004) (Figura 2).



Fonte: UNAIDS, 2004.

Figura 2 - Prevalência de HIV em adultos no mundo, em 2001.

A prevalência nacional entre adultos de 15 a 49 anos é maior que 30% no Botswana, Suazilândia e Lesoto, maior que 20% na África do Sul, Zâmbia e Zimbábue e superior a 10% em Moçambique, Quênia e Malawi (WORLD HEALTH ORGANIZATION/AFRICAN REGION, 2002).

Em Moçambique em 2003, a prevalência em adultos foi estimada entre 9,4 e 15,7%, e o número de pessoas que vivem com HIV/SIDA (PVHS), entre 980.000 e 1.700.000. Até 2002 foram notificados 68.000 mortes por SIDA em adultos com mais de 15 anos. A esperança de vida prevista para 1999-2010 em Moçambique era de 50,6 anos, sem os efeitos da SIDA, mas actualmente este valor é estimado em 36,5 anos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004b).

1.1- Tuberculose

1.1.1- História da Tuberculose: passado, presente e futuro

A tuberculose é uma das doenças mais antigas da humanidade. Na pré-história ela já estava presente, como foi confirmado por P.Barthels em 1907, ao descobrir em escavações um esqueleto de um jovem com malformações ósseas fortemente sugestivas de lesões tuberculosa da coluna, e por Ruffer e Smith em múmias das primeiras dinastias egípcias (DE ALMEIDA, 1994) (Figura 3).

**Prováveis deformidades ósseas
por tuberculose em múmia de
sacerdote de Ammon, 1.000 AC.**

*Fonte: Tuberculosis: the illustrated
history of a disease Vol. 1*



Figura 3- Deformidades ósseas por tuberculose em múmia de sacerdote de Ammon

Na antiga China era conhecida sob o nome de Cao-Ping, e entre os Hindus, 2000 A.C., era descrita por Sucruta em Azurveda como “sosha” a rainha das doenças.

Acompanhante da evolução das sociedades humanas, a tuberculose conheceu ao longo dos milênios diversas explicações obscurantistas e sobrenaturais e, como consequência, os tratamentos variavam entre ritos exorcisantes ou respostas a castigos divinos.

Sobre a tuberculose na antiguidade os documentos mais importantes provêm de Hipócrates que foi quem iniciou uma exploração mais minuciosa do doente. Ele chamava a tuberculose de Tísica, que em grego significa emagrecimento. Os seus estudos permitiram o reconhecimento das características fundamentais desta doença. Nos finais do século XV, Fracástoro (1478-1553), refere-se à tuberculose como uma doença contagiosa, com o contágio feito de várias maneiras. Segundo ele os responsáveis por esta situação de contágio seriam uns pequenos corpúsculos aos quais apelidava de *seminara contagiosum*. Este cientista introduziu nessa época conceitos importantes na área da prevenção e profilaxia (DE ALMEIDA, 1994). Só três séculos depois é que esta hipótese contagiosa veio a ser confirmada. Na última metade do século XIX se aceitou a natureza infecciosa e contagiosa da tuberculose com os trabalhos de Villemin (1865), e sobretudo de Robert Koch. No dia 24 de março de 1882 Robert Koch comunicou ao mundo, numa conferência, a sua descoberta do agente da tuberculose, o *Mycobacterium tuberculosis*, conhecido até agora pelo nome de bacilo de Koch em sua honra.

Dr Robert Koch

Reprodução

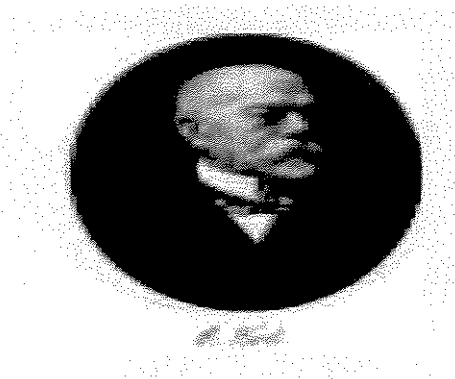


Figura 4- Robert Koch

Este médico alemão contribuiu para a demonstração de que a tuberculose era uma doença contagiosa e transmissível, e por isso era importante o isolamento dos doentes. Esta época foi marcada por descobertas extremamente importantes e decisivas na evolução da história da tuberculose, como seja a descoberta dos Raios X por Roentgen.

Estes desenvolvimentos nas áreas da etiologia e do diagnóstico da tuberculose induziram a uma revolução na terapêutica, levando ao estabelecimento do tratamento sanatorial.

Durante séculos o homem apenas contou com as suas capacidades individuais de defesa contra o *M. tuberculosis*, que na maior parte dos casos eram destruídas por este bacilo. Nessa época o destino dos doentes com TB era assustador com elevada mortalidade, com cura em apenas 25 a 30% dos doentes e os outros evoluíam para cronicidade disseminando a doença pela comunidade (CAMINERO, 2003). Desde essa época até ao início do século XX o tratamento da tuberculose passou por dietas especiais, exercício físico regular, internamentos em santórios, sangrias, múltiplos procedimentos cirúrgicos. Todas estas atitudes tinham como objectivo curar o paciente e diminuir a sua transmissão para a comunidade, mas as percentagens de cura total eram extremamente baixas.

Foi com a chegada dos antibióticos, e em particular da estreptomicina em 1944, que se prespectivou a cura da tuberculose, dando início à fase da quimioterapia com a introdução gradual de outros MAT. Os países que desde então aplicaram esses regimes terapêuticos conseguiram diminuir o risco anual de infecção de 5 a 7%. Juntando a essas medidas a melhoria das condições sócio económicas das pessoas, essa diminuição foi mais notável, atingindo 12 a 14%. (CAMINERO, 2003).

Com esquemas de associação de MAT mais eficazes, esperar-se-ia um controle definitivo desta doença, o que não se verificou até ao presente momento. Por este motivo podemo-nos referir à tuberculose como a doença do passado, do presente e quiçá do futuro. Até ao momento, não houve descoberta de novos medicamentos anti tuberculose de primeira linha e 2/3 dos doentes que desenvolvem TB não são correctamente diagnosticados, tratados e monitorados (FRIEDEN *et al.*, 2003).vf

Com o desenvolvimento de cidades superlotadas e da probeza, nos meados do século XVII, epidemias de tuberculose se desenvolveram na Europa do Leste e Amércia do Norte, para onde os bacilos foram levados pelos emigrantes.

Em África a tuberculose chegou à sua costa, no início do século XIX, mas só penetrou no seu interior perto de 1910. Os africanos foram expostos à doença com a chegada dos europeus infectados por tuberculose e com doença activa, procurando a cura

da sua doença nesta região com um clima mais ameno. Foi mais tarde, somente no início do século XX que a epidemia começou neste continente.

Actualmente por meio de estudos genómicos comparativos pode-se estudar qual a evolução do *M.tuberculosis* como agente patogénico humano (YOUNG, 2003). Alto grau de conservação de sequências entre isolados clínicos do *M.tuberculosis*, sugere que este microorganismo é proveniente de uma pequena população de bactérias de há cerca de 15.000 anos atrás (YOUNG, 2003). Este facto parece ser consistente com a ideia de que o *M.tuberculosis* pode ter emergido em consequência de novas oportunidades, associadas com mudanças na estrutura social humana próximo do fim da idade do gelo (YOUNG, 2003).

1.1.2- Epidemiologia da Tuberculose

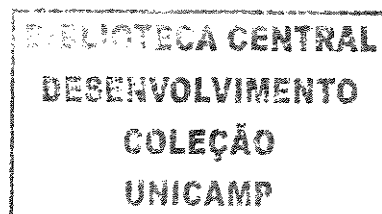
A 44^a Assembleia Mundial de Saúde em 1991 reconheceu a importância do crescimento da tuberculose a nível mundial e declarou a tuberculose uma emergência global, sendo a primeira declaração deste género na história da OMS. Em 1993, esta organização implementou a DOTS (Direct Observation Treatment Strategy) como estratégia a nível mundial a ser aplicada pelos programas de tuberculose dos diferentes países. Estes programas têm como objectivos fundamentais detectar 70% de todos os casos com baciloscopias positivas, e tratar com sucesso 85% dos casos detectados. Para além destes aspectos, a DOT estratégia não deve ser considerada um acto mecânico de supervisão, mas transmitir o reconhecimento do valor do sucesso do tratamento para o doente e comunidade (FRIEDEN & DRIVER, 2003).

A situação actual da tuberculose no mundo é um reflexo dos desequilíbrios socioeconómicos e sociais entre os diferentes países, por isso 95% dos casos de tuberculose e 98% das mortes ocorrem nos países em vias de desenvolvimento ou melhor de baixos recursos económicos (AIT-KHALED & ENARSON, 1999). Segundo a OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004^a), um terço da população mundial está infectada com o bacilo da tuberculose, ou seja, cerca de 1,7 bilhões de pessoas. Ela é a 5^a causa de morte no

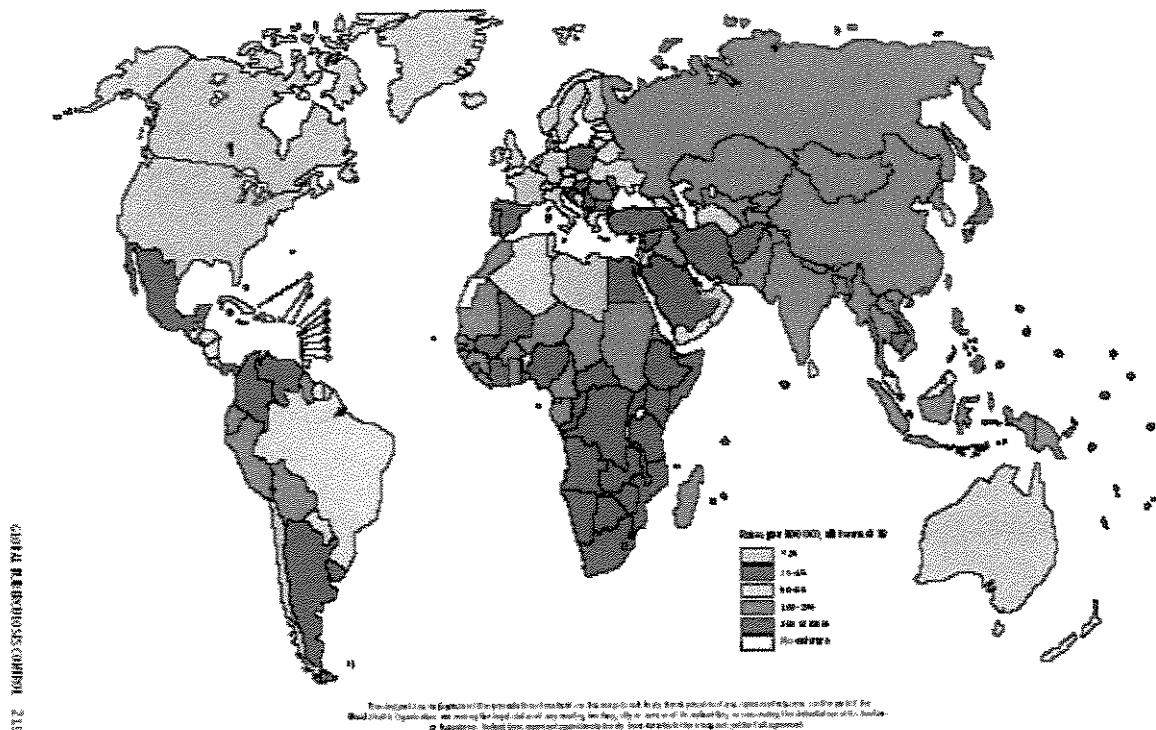
mundo e responsável por três milhões de mortes ao ano. Constata-se um importante descontrole epidemiológico da situação global da tuberculose.

Calcula-se que em 2002 houve 8,8 milhões de casos novos dos quais 3,9 milhões eram bacilíferos. A taxa mundial de incidência de tuberculose (per capita) cresceu em 1,1% ao ano e o número de casos em 2,4% por ano (WORLD HEALTH ORGANIZATION , 2004a). O Sudeste Asiático, regiões do Oeste do Pacífico, e a África Subsaariana, contaram com 81% destes novos casos (COSIVI *et al.*, 1998). A distribuição dos casos de tuberculose por países difere dentro da mesma região. A OMS considera que o grande peso da tuberculose recai sobre 22 países (nesta lista Moçambique está incluído), que são declarados prioritários por essa organização. Estes países têm como características comuns apresentarem o maior número absoluto de casos de TB, serem muito populosos, e disporem de baixos ou médios recursos (CAMINERO, 2003).

Até 2020, se a luta contra a tuberculose não for reforçada, haverá cerca de 1 bilhão de novas infecções, 150 milhões de casos novos, com 36 milhões de mortes. Setenta por cento destes casos surgirão nos grupos etários entre 15 e 59 anos, que são os economicamente mais produtivos (WORLD HEALTH ORGANIZATION , 2003b).



Estimativa das taxas de incidência de TB, 2002



Fonte: WHO, 2004a

Figura 5 - Taxas de incidência estimadas de tuberculose, no mundo, 2002

1.1.2.1- A situação da Tuberculose na África Subsaariana

No caso da África Subsaariana verificou-se que, em certos países, as taxas de tuberculose duplicaram nos últimos 10 anos (REICHMAN, 1997). Nesta região a incidência é de 400/100.000 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004a). Os 11 países do sul de África contribuem com 250 casos novos por 100.000 habitantes por ano e metade deles provêm da África do Sul.

Na figura 6 observa-se a grande diferença nas incidências de TB nas diferentes regiões do mundo, sendo a África Subsaariana a mais atingida.

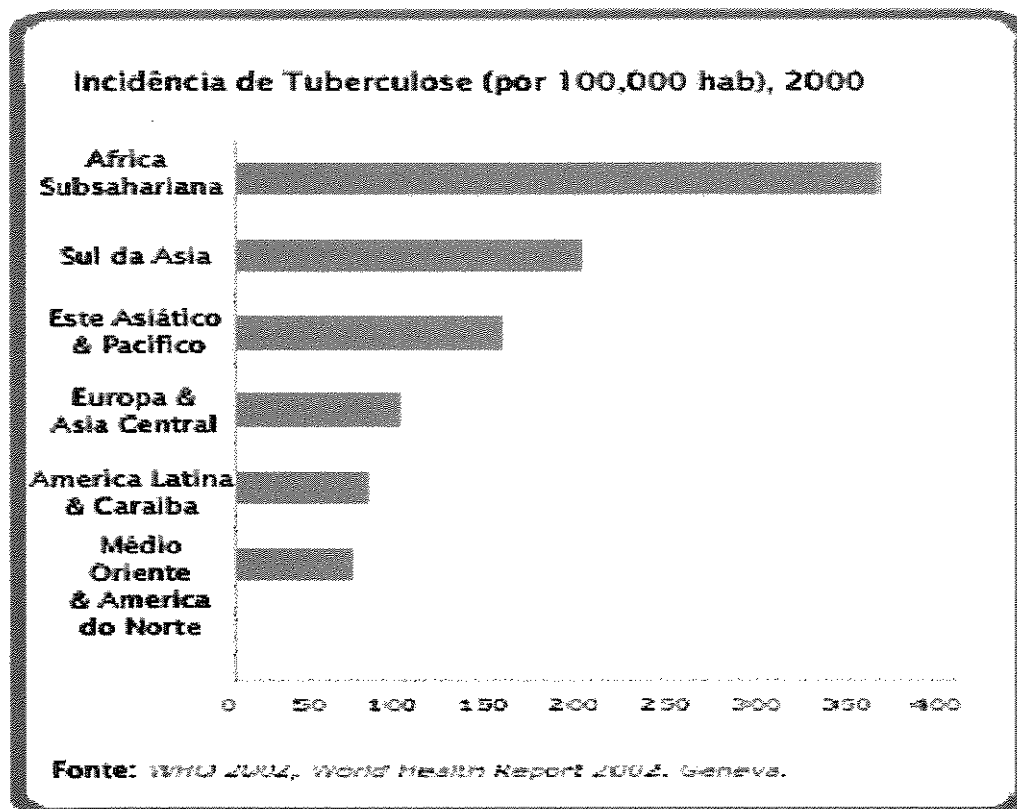
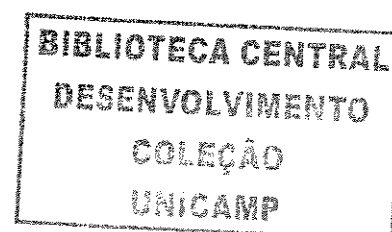


Figura 6 - Taxas de incidência de TB por 100.000, 2000.

Em Moçambique a taxa de prevalência da TB em 2002 foi de 250/100.000 habitantes e a taxa de mortalidade de 124/100.000. Desde a introdução da estratégia DOTS em 1984, que um maior número de doentes está sendo coberto (Quadro 1), com aumento das notificações em 2002 para 138/100.000 habitantes. O Zimbábue é o país da região com maior prevalência (309/100.000), e taxa de mortalidade de 150/100.000, tendo aumentado 7 vezes mais desde 1982.

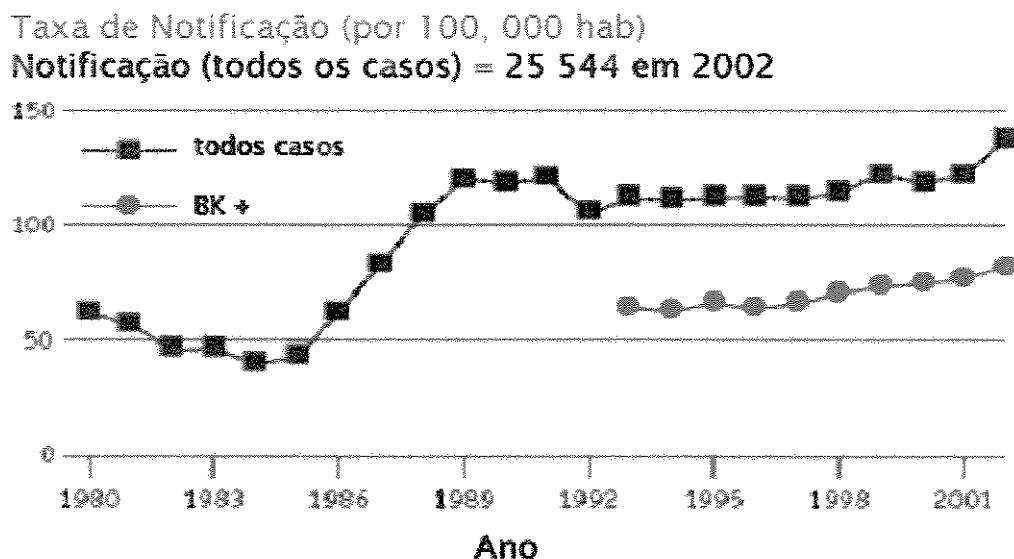


Quadro 1- Dados epidemiológicos da TB em Moçambique de 1999 a 2002

MOÇAMBIQUE

Últimas estimativas	Tendências	1999	2000	2001	2002
População 18 537 208	Cobertura da DOTS na popula.	-	100	100	100
Incidência (todos casos/100.000) 436	Taxa de notificação (todos casos/100.000)	122	118	121	138
Incidência (novos BK+/100.000) 182	Taxa de notificação (novos BK+s/100.000)	73	74	77	82
Prevalência (BK+/100.0000) 250	Detecção de todos os casos %	34	31	30	32
Mortalidade/100.000 124	Detecção de novos casos BK+ %	50	47	45	45
% de adultos (15-49) TB comHIV 47	Detecção por DOTS de novos casos BK+ %	-	47	45	45
% novos casosb TB-MR 3,5	Sucesso do Tratamento com DOTS (novos BK+,%)	71	75	77	-

Fonte: WHO, 2004b



Fonte: WHO, 2004b

Figura 7 - Taxas de notificação de todos os casos TB em Moçambique, 1980 a 2002

A coexistência da TB com SIDA, interagindo biologicamente de uma forma negativa, cria um duplo problema aumentando a morbidade e mortalidade da TB, assim como os riscos de transmissão na comunidade (ELLNER, 1996).

A tuberculose é a principal causa de morte nos doentes que vivem com o HIV. Estima-se que a infecção pelo vírus do HIV produzirá anualmente um número adicional de 1,4 milhões de casos activos de tuberculose (SCHENEE, 1996).

1.1.3- Tuberculose Associada com a Infecção HIV

Os aumentos escalonados das taxas de tuberculose nos últimos anos em muitos países da África, e em partes da Ásia, são atribuídas à epidemia da infecção pelo HIV (Figura 8). A ligação entre estas duas infecções foi recentemente estabelecida, e as

primeiras referências são de PICHENICK e colaboradores, em 1983 e em 1985, em relação aos haitianos. Mais tarde em 1986, JONATHAN MANN e colaboradores observaram incidência elevada de tuberculose em africanos com SIDA (REICHMAN, 1998). A nível mundial estimou-se que 11% dos casos novos de TB foram infectados por HIV em 2000 com grande variabilidade entre as diferentes regiões: 38% na África Subsaariana, 14% nos países mais desenvolvidos e 1% na Região Ocidental do Pacífico (FRIEDEN *et al.*, 2003).

TB e HIV infecção

Fonte: *UNAIDS*

População Mundial: 6 bilhões	
TB infecção: 2 bilhões	
HIV infecção: 30 milhões	
TB + HIV infecção: 15 milhões	

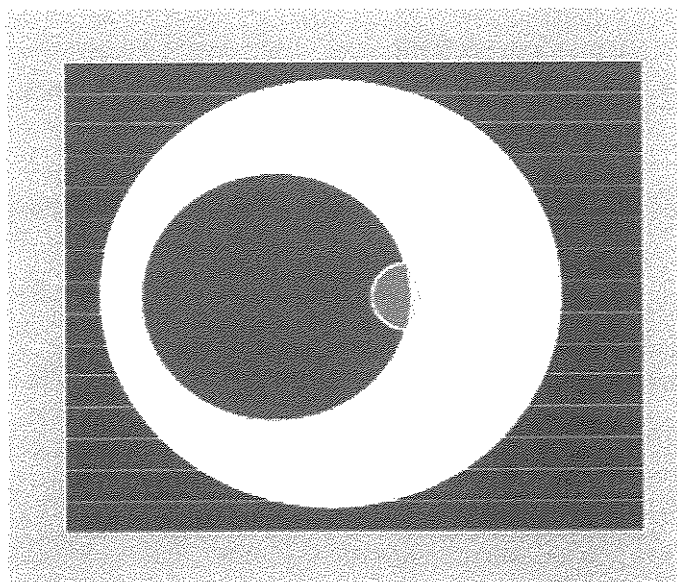


Figura 8 - Estimativas mundiais de coinfeção TB-HIV, 2004

A pandemia de SIDA e a de tuberculose desenvolvem-se paralelamente, aumentando anualmente o número de novas infecções, coinfeções e mortes. Os dois patógenos envolvidos afectam várias regiões do mundo de um modo desigual, sendo os países mais pobres os mais atingidos. Na prática a distribuição geográfica dos infectados por HIV e dos infectados e doentes com TB é sobreponível. Os três grandes aliados HIV/TB/pobreza caminham juntos e com acção devastadora nos países de baixos recursos. Nos países em vias de desenvolvimento esta dupla infecção agride os grupos populacionais dos 20 aos 49 anos, o sector mais produtivo da sociedade. Juntando a estes aspectos temos

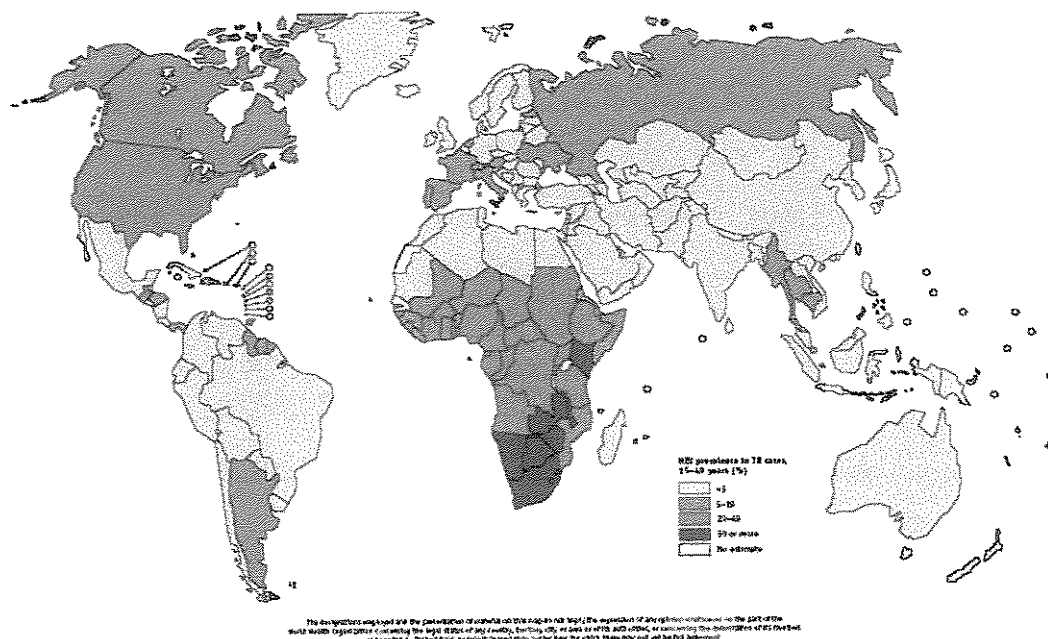
outro factor que condiciona o aumento das duas infecções e da pobreza, que é o crescimento demográfico da população (CAMINERO, 2003).

Na região Africana Subsariana, cerca de 8 milhões de pessoas estão coinfectadas com TB/HIV. Anualmente 5 a 10% destes indivíduos coinfectados, desenvolvem tuberculose activa e cerca de 4 milhões desenvolverão tuberculose em qualquer momento das suas vidas. Destes 8 milhões coinfectados, 37% vivem em 7 países do sul de África que são Botswana, Tanzania, Malawi, Zambia, África do Sul, Zimbabwe e Moçambique (MOÇAMBIQUE. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1994).

Mesmo em países como o Malawi e Moçambique, que dispõem de um bom programa de controle da tuberculose, assistimos a um aumento de 4 vezes da taxa de notificação dos casos de TB anual. A maioria destes casos é bacilífera e com infecção pelo HIV com grandes implicações do ponto de vista de Saúde Pública e individual. Por isso, hoje em dia, desenvolvem-se todos os esforços no sentido de haver programas integrados de controle do HIV/TB (MAHER *et al.*, 2001).

Verifica-se que no Quénia, Etiópia, Moçambique, Uganda e Zimbabwe, pouco menos de 40% de pessoas vivendo com HIV/TB recebem tratamento adequado para tuberculose, e na Nigéria menos de 10% dos casos têm tratamento específico de tuberculose (WORLD HEALTH ORGANIZATION/AFRICAN REGION, 2003). Portanto, o presente epicentro de TB/HIV é na África Austral (Figura 9).

Estimativas da prevalência de HIV, nos casos TB, 2002



Fonte: WHO, 2004a

Figura 9- Estimativa de taxas de prevalência mundial de coinfeção HIV/TB, 2002

1.1.3.1- Tuberculose no decurso da infecção HIV

Nos países em que a TB é uma doença endémica ela surge como uma das primeiras doenças oportunistas nos doentes imunodeprimidos pelo vírus do HIV. Pode surgir numa fase inicial da doença, quando o seu sistema imunitário ainda está parcialmente preservado (LIENHARD & RODRIGUES, 1997).

Nas PVHS, a tuberculose é uma das primeiras doenças oportunistas a surgir e, deste modo, é denominada a infecção sentinela. Em grande número de situações, precede entre 1 mês a 1 a 2 anos outras doenças oportunistas, uma vez que é um microorganismo mais virulento. Os doentes coinfectados ficam também muito mais susceptíveis a outras doenças oportunistas, o que contribui para o aumento dramático das taxas de fatalidade.

MUKADI *et al.* (2001), numa pesquisa realizada em mineiros da África do Sul, verificaram que as taxas de fatalidade eram superiores a 20% nos coinfectados com BAAR positivo, e acima de 50% nos coinfectados com baciloscopia negativa. A morte por tuberculose é um indicador da severidade do efeito do HIV. Os doentes coinfectados TB/HIV morrem de TB, que é uma doença curável com terapêutica adequada em 85 a 95% destes doentes.

A infecção por HIV afecta profundamente o sistema imune: uma pessoa duplamente infectada com HIV e TB tem 100 vezes maior probabilidade de desenvolver TB doença activa do que a que não tem HIV (CENTERS FOR DISEASE CONTROLE AND PREVENTION, 1998). O risco é 170 vezes maior nos doentes com SIDA. Pensa-se que estes pacientes sejam também mais infecciosos do que os HIV negativos. Sem tratamento retroviral, a pessoa duplamente infectada com TB e HIV tem uma taxa de progressão para a tuberculose doença activa de 7-10% ao ano em vez de 10% em toda a vida (WILLIAM *et al.*, 2004).

Os factores de risco responsáveis para que a associação do HIV com a tuberculose seja uma epidemia em África:

- 1- reactivação da taxa de infecção latente da TB e da sua disseminação. Os coinfectados desenvolvem a TB doença com taxas elevadas de 3.000 a 10.000/100.000 habitantes ao ano, a não ser que a infecção latente de TB seja tratada;
- 2- dificuldades de obter a cura mesmo com os regimes de tratamentos adequados. Os tratamentos em alguns casos são mais prolongados e existe uma menor aderência;
- 3- nesta população constata-se um recrudescimento da resistência aos medicamentos MAT;
- 4- aumento dos riscos de transmissão da TB à comunidade mesmo ao grupo de seronegativos para o HIV uma vez que os sintomáticos HIV têm maior numero de hospitalizações;
- 5- altas taxas de transmissão nosocomial da TB (CORBETT *et al.*, 2002).

1.1.4- Patogénese e Imunologia da Tuberculose

As bactérias do género *Mycobacterium* pertencem à família *Mycobacteriaceae*. Estes bacilos possuem parede espessa e rica em lípidos que lhes confere propriedades tinturiais particulares, relativa resistência a numerosos antissépticos, sendo corados dificilmente pelos métodos habituais. Outras das suas características são o de serem ácido-álcool-resistentes e aeróbicos, com um tempo de duplicação relativamente longo. As colónias das espécies de “crescimento rápido” se desenvolvem em cerca de 3-7 dias e as outras espécies de “crescimento lento” em várias semanas (WYPLOSZ *et al.*, 1997).

As micobactérias podem ser classificadas em duas categorias de acordo com o seu poder patogénico. Neste caso temos as espécies parasitas do homem e dos animais responsáveis pela tuberculose: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, o *M. microti* e o *M. canetti*, que fazem parte do complexo *M. tuberculosis* (MT), e estão agrupadas pelas suas semelhanças genéticas. Temos também as responsáveis pela Lepra: *M. leprea* e o *M. lepraemurium*.

No caso do *M. bovis* e do *microti* os seus principais hospedeiros são os bovinos e roedores. Esta última causa doença tuberculosa principalmente em roedores sendo reduzido o seu papel na tuberculose humana. O *M. bovis* para além de desencadear tuberculose nos animais domésticos e selvagens também atinge a população humana (DAVID *et al.*, 2004).

Van Soolingen defende que as bactérias do complexo MT são geneticamente tão próximas umas das outras, que seria mais correcto denominá-las sub-espécies do que espécies do CMT. A falta de heterogenidade genética entre estas sub-espécies foi actualmente confirmada por técnicas genómicas “fingerprinting” (VAN SOOLINGEN, 2001).

O *M. africanum* causa tuberculose humana com as mesmas características do *M. tuberculosis*, mas apresenta uma distribuição geográfica mais limitada. Foi descrito pela primeira vez por Castets *et al.* em 1968, ao ser identificado na expectoração de um doente senegalense (FROTHINGHAM *et al.*, 1999). Ele é isolado predominantemente em várias

regiões de África, fundamentalmente na África Subariana. Neste continente, recentes pesquisas mostram uma grande variabilidade da prevalência deste microorganismo. Ele é encontrado em 5% dos doentes com tuberculose, na Costa do Marfim e em 60% dos doentes na Guiné Bissau e em 67% de doentes com TB no Uganda (NIEMANN *et al.*, 2002). Do ponto de vista de características fenotípicas ele apresenta heterogenicidade entre o *M. bovis* e o *M. tuberculosis*. Esta característica particular levou a pensar que o *M. africanum* representaria um contínuo estado evolutivo entre o *M. bovis* e o *M. tuberculosis* (DAVID *et al.*, 2004). O *M. africanum* ainda se pode dividir em 2 sub-tipos de acordo com diferenças biogeográficas: o Tipo I, predominante na África ocidental (mais próximo do *M. bovis*), e o tipo II na África oriental (mais próximo do *M. tuberculosis*) (NIEMANN *et al.*, 2002). Segundo SOLA *et al.*, (2003) e FROTHINGHAM *et al.* (1999), para diferenciar estas duas sub-espécies não é suficiente basear-se em características fenotípicas mas é fundamental uma análise genética bem definida.

Os casos de tuberculose em humanos são normalmente devidos ao *M. tuberculosis*. Um número desconhecido de casos de TB se deve ao *M. bovis*. Isto surge principalmente nos países em vias de desenvolvimento onde ainda não existe um bom programa de eliminação da tuberculose animal, e nos quais a pasteurização do leite é raramente realizada. De todos os países africanos apenas sete, nos quais Moçambique não está incluído, aplicam medidas de controle da doença e consideram a tuberculose bovina como doença de notificação obrigatória (COSIVI *et al.*, 1998).

Calcula-se que estes casos estariam sendo sub-diagnosticados por incapacidade dos laboratórios locais fazerem a tipificação das micobactérias, e por apresentarem quadros clínicos e radiológicos similares aos de *M. tuberculosis*.

Em relação aos mecanismos de transmissão, o *M. bovis* apresenta um elevado grau de virulência para o homem e o gado. Assim, um agricultor pode adquirir TB pulmonar inalando o aerosol emitido pela tosse de gado infectado, e este por sua vez infectar o gado. O *M. tuberculosis* é virulento apenas para os humanos. Em pacientes seropositivos para o HIV existe o risco adicional da transmissão de *M. bovis* para outros humanos ser favorecida (CASTRO, 1995).

Recentemente por meio de técnicas de DNA fingerprinting, foi demonstrado que o *M. microtti* é capaz de desenvolver formas de tuberculose severa em humanos. A detecção deste microorganismo é dificultada devido à lentidão de crescimento deste microorganismo. Para o seu isolamento são necessários cerca de 6 a 12 semanas para visualizar o crescimento deste patógeno nas culturas. Para os bacteriologistas este pode ser um dos motivos de encontrarmos resultados de BAAR positivo e culturas negativas (VAN SOOLINGEN, 2001).

O *M. canetti*, foi descrito pela primeira vez como uma sub-espécie dentro do CMT em 1997, num jovem da Somália (VAN SOOLINGEN, 2001). Parece possível que certas regiões da África do Este, seja o centro geográfico deste microorganismo.

Normalmente a infecção pulmonar por *M. tuberculosis* induz imunidade protectora a longo prazo nos indivíduos infectados.

A imunidade protectora contra o MT é baseada nas interacções entre o MT, os linfócitos CD4/CD8, e as células da linhagem MO/MA (Monócitos/Macrófagos), hospedeiros naturais do MT. Os antígenos do MT, após descodificados pelos macrófagos, são apresentados aos CD4 que activados libertam citocinas IL2 (que amplifica a resposta inflamatória), e o gama interferon INF- γ que é um importante estimulador da linhagem MO/MA, e que facilita a acção de lise do bacilo pelo macrófago (FRIEDEN *et al.*, 2003).

Outro mecanismo que ajuda no controle da infecção da tuberculose é a activação de CD4/CD8 devido à sua actividade citotóxica (VANHAM *et al.*, 1997).

Os productos micobacterianos induzem a produção de TNF- α (Factor de Necrose Tumoral) pelos MO/MA, que pode ter um papel contraditório ao promover a fagocitose e a capacidade de destruir de MO/MA, e por outro lado, favorecer o crescimento do MT dentro da célula. Verificou-se que quer o aumento da produção de TNF quer o aumento da sensibilidade para esta citocina, ambas produzem reacções locais e sistémicas tóxicas. Neste caso o TNF α é um mediador da resposta inflamatória sistémica, responsável por muitas das manifestações clínicas da doença contribuindo para uma imunidade protectora e patológica. Produção excessiva de TNF α e aumento da sensibilidade tecidual

às citocinas têm sido implicados na imunopatologia da tuberculose assim como na formação das lesões caseosas necrotizantes (GARDAM *et al.*, 2003).

O sistema humoral dos linfócitos B (imunidade do tipo II) não tem nenhuma importância neste caso da infecção tuberculosa (VANHAM *et al.*, 1997). Portanto as respostas imunes durante a tuberculose pulmonar activa baseiam-se num balanço entre a resposta protectora do tipo I e as reacções inflamatórias patológicas por outro lado (Figura 10).

O HIV e o *M. tuberculosis* partilham as mesmas células da linhagem monocitos/macrófagos, incluindo os macrófagos alveolares, como células hospedeiras. Esta dupla infecção vai alterar a actividade funcional destas células (MO/MA), resultando numa disfunção, e mais tarde, depleção de linfócitos T/CD4 pelo HIV com alteração da produção de citocinas e aumento da multiplicação bacilar. Este facto reduz a resposta imunocelular profundamente, diminuindo a capacidade adquirida ou mesmo adaptativa de defesa do hospedeiro contra o *M. tuberculosis* (VANHAM *et al.*, 1997) (Figura 10). Observa-se uma redução em cerca de 25 a 50% da actividade fagocitária dos macrófagos alveolares nos doentes com SIDA/TB.

As células MO/MA aumentam a libertação de citocinas que induzem a replicação do HIV (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ/INSTITUTO OSWALDO CRUZ, 2001; WILLIAM *et al.*, 2004).

A nível pulmonar também se encontra redução do número e da actividade das células imunes com diminuição dos linfócitos CD4 e inversão da relação CD4/CD8.

Um episódio intercorrente de tuberculose activa, mesmo quando correctamente tratada, resulta em agravamento do curso da infecção HIV. Este aspecto pode estar relacionado com o aumento observado da carga viral em 6 a 100 vezes na fase activa da tuberculose, como foi observado em dois trabalhos (DAY *et al.*, 2002a,b). Esta virémia plasmática do HIV está associada com maior depleção de CD4, levando a um fenótipo mais virulento da micobactéria, e com chance aumentada de surgimento de estirpes mutantes. Por outro lado os macrófagos alveolares duplamente infectados produzem níveis mais

elevados de partículas HIV, com maior capacidade de transmitirem o HIV para células T activas. O mau prognóstico da tuberculose activa durante a infecção HIV, parece ser devido à prolongada replicação do HIV nos macrófagos (VANHAM, TOOSSI *et al.*, 1997).

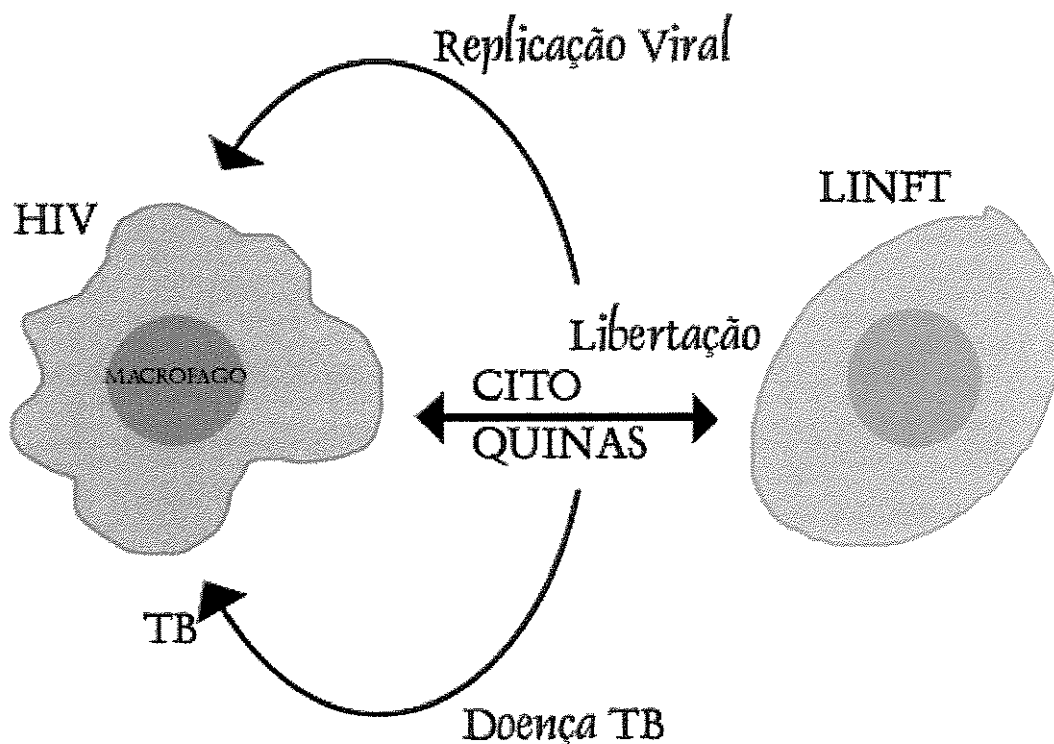


Figura 10 - Fisiopatologia da replicação do HIV e doença TB

Estes doentes coinfectados têm risco adicional aumentado de subsequentes infecções oportunistas e morte, se compararmos com um grupo controle sem tuberculose (WALLIS *et al.*, 2004).

Existem estudos como o de LOUIE *et al.* (2004) mostrando o efeito que as variações genéticas na resposta imune ao MT têm sobre a progressão da doença, particularmente em HIV positivos. Estes autores realizaram esta pesquisa em Harare, Zimbabwe, numa população negra com altas taxas de TB/HIV. Neste grupo foram

determinados os genótipos das moléculas de Antígeno Leucocitário Humano (HLA) e a carga de RNA-HIV-1. Os doentes foram comparados com grupo controle HIV negativos. Estas moléculas de HLA são os genes mais variáveis do genoma humano. Esta variabilidade tem repercussões sobre diferenças alélicas de apresentação do antígeno aos LT que libertam diferentes tipos de citocinas. Os tipos serológicos da classe I e II do HLA têm sido associados com o risco de desenvolvimento de tuberculose activa.

Nos HIV positivos existem variantes dos genes HLA que estão mais associadas ao desenvolvimento de tuberculose. No caso dos HIV negativos existem outros alelos que foram identificados pelos pesquisadores. Portanto, existe uma susceptibilidade genética para o desenvolvimento de TB em HIV+ e em HIV negativos. Os alelos HLA-A(A*3601, alelo de origem africana) foram identificados como factores de risco para o desenvolvimento de tuberculose apenas na presença da coinfeccção TB/HIV.

Os HIV positivos que têm 2 cópias do mesmo alelo HLA (homozigóticos) têm um risco reduzido de desenvolverem TB pulmonar, mas risco de rápida progressão para tuberculose pleural. Este risco não é observado nas doentes HIV negativos. Estas observações sugerem que o HLA tem um papel muito importante na evolução e progressão da tuberculose nos seus diferentes estádios, e estes efeitos são modificados pela coinfeccção HIV (LOUIE *et al.*, 2004).

1.1.5- Quadro clínico

Geralmente os quadros clínicos de TB são típicos na fase inicial de infecção pelo HIV. Nas formas avançadas da SIDA é frequente encontrarmos localizações de tuberculose extra pulmonar. Na fase precoce da infecção pelo HIV a clínica é similar a uma tuberculose pulmonar pós- primária e na fase avançada a uma tuberculose primária com manifestações extrapulmonares.

Grande parte dos sintomas gerais são manifestações relacionadas com o quadro clínico da infecção pelo HIV, ou seja: emagrecimento, febre, astenia, anorexia e diarreia.

A tosse é menos frequente nos HIV + do que nos negativos, provavelmente devido à diminuição dos sinais inflamatórios locais no parênquima pulmonar, diminuição de cavidades, e da irritação endobrônquica. O mesmo se passa em relação às hemoptises, menos frequentes nestes pacientes, pois normalmente elas estão relacionadas com necrose e lesão das artérias brônquicas dentro das cavidades. Esta situação implica também diminuição do número de bacilos expelidos e diferentes formas de apresentação radiológica, o que coloca problemas de diagnóstico difícil, principalmente em países de baixos recursos.

1.1.6- Quadro Radiológico

O quadro radiológico da tuberculose pulmonar em HIV positivos pode apresentar diferentes alterações, de acordo com a contagem de CD4.

A tuberculose é uma grande dissimuladora de outras doenças oportunistas pulmonares e, portanto, a radiologia é apenas um meio auxiliar de diagnóstico. A classificação da apresentação da radiologia da TB pulmonar em HIV é clássica e atípica. No padrão clássico que é o de uma tuberculose pós-primária ou de reactivação, espera-se encontrar opacidades com ou sem cavidades, nos segmentos apicais ou posteriores do lobo superior ou nos segmentos superiores do lobo inferior. No padrão atípico podemos observar opacidades nos lobos médios ou inferiores, adenopatias intratorácicas, opacidades parenquimatosas difusas e micronodulares (Quadro 2).

Quadro 2 - Padrões Radiológicos Pulmonares de HIV/TB

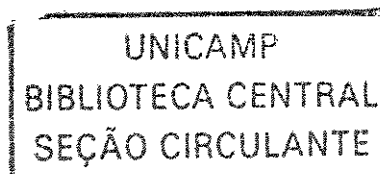
	Clássica ou o pós-primária	Atípica ou primária
Fase de infecção HIV	Precoce	Tardia
Infiltrados	Lobos superiores	Padrão intersticial difuso ou miliar
Cavidades	Normalmente presente	Normalmente ausente
Linfoadenopatias	Usualmente ausente	Presente com frequência
Derrame pleural	Raro	Frequentemente presente

Fonte: RAVIGLIONE, 1994.

Em geral, quando a contagem de linfócitos CD4 é inferior a 200, é comum encontramos as formas de apresentação atípicas, consistentes muitas vezes com a tuberculose primária, que são infiltrados basais, adenopatias torácicas e ausência de cavidades. Com o agravamento da imunodepressão surgem as formas disseminadas como a miliar.

Vários estudos sobre este aspecto foram realizados. POST *et al.* (1995), em Cape Town, África do Sul, examinaram radiografias torácicas de 150 doentes com TB confirmada e verificaram que, com contagem de CD4 inferior a 200, foram mais frequentes os derrames pleurais, os infiltrados torácicos nas regiões inferiores ou médias, padrão miliar e adenopatias torácicas. Portanto, estas são as formas de apresentação na fase avançada da doença SIDA, quando surgem também outras doenças pulmonares oportunistas.

Em Abidjan, Costa do Marfim, também houve predomínio de derrame pleural, baixa frequência de cavidades, infiltrados não cavitários, adenopatias hilares e padrão miliar, nos doentes HIV positivos em relação aos HIV negativos. Os derrames pleurais e a forma miliar foram observados com maior frequência em casos com CD4 <200 (ABOUYA *et al.*, 1995) (Quadro 3).



Quadro 3- Estimativa da frequência das alterações radiológicas em doentes com HIV+ e sem HIV+ nos países em vias de desenvolvimento.

Achados radiológicos	% de doentes HIV (+)	% de doentes HIV (-)
padrão clássico	46 - 59	80 – 85
padrão atípico	40 - 81	6-16
infiltrados nos lobos super.	50 - 69	72 – 92
cavidades	16 - 48	35 – 87

Fonte: RAVIGLIONE, 1994.

Contrariamente ao apresentado anteriormante, em Nairobi, Quénia, GUTHUI *et al.* (1992), em doentes com e sem HIV, mas com TB pulmonar, verificaram-se que os locais do parênquima pulmonar mais afectados pela tuberculose foram idênticos nos HIV+ e nos HIV-. Houve diferenças não estatisticamente significativas no predomínio de linfadenopatias e padrão miliar em HIV+.

KEIPER *et al.* (1995), no Canadá, em doentes com SIDA, encontraram alterações radiográficas idênticas aos dos colegas africanos, mas as formas atípicas de TB surgiram mais em pacientes com uma média de CD4 de 69 cels/mm³, e as formas típicas com média de CD4 de 323 cels/mm³. Neste trabalho formas radiográficas atípicas de TB com CD4>200 cels/mm³ foram raras .

WILLIAM *et al.*, (2004) refere que cerca de 10% a 20% dos casos de tuberculose pulmonar em doentes com HIV, podem se apresentar com radiologia normal, ou com alterações mínimas. Nos EUA, num trabalho realizado em doentes com baciloscopia negativa, mas com culturas positivas para MT, em 44% destes casos a radiografia era normal ou com poucas lesões. Da análise destes diferentes investigadores envolvendo vários continentes, notamos que predominam as formas atípicas, principalmente quando o doente apresenta contagem de CD4 <200 cels/mm³, ou seja, numa fase mais avançada da tuberculose. Neste caso este padrão radiológico poderia ser usado como um marcador do estágio da TB, após ter sido excluída outra doença pulmonar oportunista.

1.1.7- Métodos de Diagnóstico

O diagnóstico da tuberculose baseia-se em estudos bacteriológicos para detecção da micobactéria e seu isolamento. Simultaneamente, identifica-se o tipo de micobactéria e realizam-se os testes de sensibilidade aos MAT. A hierarquização destes testes depende do estudo que se pretende sobre a tuberculose e das possibilidades e recursos inerentes a cada país.

A identificação do *M. tuberculosis* permite-nos a confirmação do diagnóstico e monitoramento do tratamento.

O método mais rápido, prático e barato, acessível a todas as unidades de saúde é a baciloscopia na expectoração, aplicando o método directo Ziehl-Neelsen. Este método detecta rapidamente os casos contagiosos para a comunidade. Um trabalho realizado na Tanzania estimou um custo aproximado de US\$ 0,25 por lâmina de BAAR.

A sensibilidade para esta técnica é de 50 a 60% nos laboratórios bem equipados, descendo este valor nos países com baixos recursos. Esta sensibilidade diminuída em parte deve-se ao facto de ser necessário cerca de 5.000 a 10.000 bacilos/ μ L numa amostra de expectoração para esta ser positiva (SIDDQUI *et al.*, 2003)

Nos casos de a tuberculose estar associada ao HIV a taxa de detecção é mais baixa, porque grande parte destes casos é paucibacilar.

É importante controlar a qualidade das amostras da expectoração colectada e o envio rápido em embalagens próprias para o laboratório, de modo a diminuir o número de falsos negativos. Recomenda-se recolher 2 a 3 amostras da expectoração em dias diferentes.

Em relação à cultura do *M. tuberculosis* na expectoração, este é o método mais eficaz com sensibilidade de 80%. Este método é mais dispendioso, necessitando de um laboratório melhor equipado e nem sempre disponível, principalmente em países de baixos recursos. Por outro lado existe a demora na resposta, que é obtida ao fim de 6 a 8 semanas. A melhor sensibilidade observada no método de cultura, deve-se à necessidade de apenas 10 a 100 bacilos/ μ L na expectoração para haver crescimento (SIDDQUI *et al.*, 2003)

O exame de cultura tem indicações precisas de acordo com as disponibilidades locais, mas está indicado principalmente nos casos de TB/BAAR negativo, nos casos de HIV+ com suspeita de TB, uma vez que normalmente são paucibacilares. Indica-se também em todos os casos de retratamento de TB e suspeita de TB-MR.

1.1.8- Terapêutica

A terapêutica de tuberculose em Moçambique é realizada ao nível dos Centros de Saúde e é supervisionada directamente por pessoal treinado, de acordo com a estratégia DOT. Os medicamentos são disponibilizados pelo Sistema Nacional de Saúde, que distribui também para o sector privado, não sendo permitido a sua venda em farmácias.

A terapêutica de tuberculose em Moçambique em doentes seropositivos é idêntica à dos doentes com serologia negativa para o HIV: 2(RH)ZE/6(EH) nos casos novos, e nas recaídas, ou falências terapêuticas, 2S(RH)ZE/1(RH)ZE/5(RH)3E3. O tempo total de tratamento é de oito meses. Os pacientes que apresentarem confirmação bacteriológica farão o seu tratamento no respectivo Centro de Saúde do local de residência ou de trabalho. No controle da eficácia do tratamento são solicitadas baciloscopias ao 2º ou 3º, 5º e 7º mês de tratamento. No caso de baciloscopias positivas ao terceiro e quinto mês de tratamento, havendo suspeita de resistência aos medicamentos da tuberculose, são solicitados os testes de sensibilidade para estes fármacos que são realizados no Laboratório Nacional de Referência de TB situado na região sul. As regiões norte e centro enviam as amostras por via aérea em condições de biosegurança.

O tratamento da TB-MR é começado após o resultados dos testes. O regime de tratamento utilizado em Moçambique pelo PNTL está descrito no Anexo 1.

1.2- Multiresistência aos medicamentos antituberculose

A resistência aos medicamentos antituberculose (MAT) é um problema reconhecido desde os primórdios da introdução do tratamento da TB surgindo actualmente como um sério problema de Saúde Pública por dois motivos:

- 1- O número de fármacos eficazes, utilizados no tratamento da tuberculose é limitado. Não foram identificados novos medicamentos antituberculose e o manuseio de uma infecção com bacilos resistentes é extremamente difícil, dispendioso, podendo levar a doença incurável;
- 2- A infecção tuberculosa é muito contagiosa, havendo o risco de desenvolver doença activa em 5 a 10% da população geral. Se a este risco se juntar uma taxa adicional de transmissão de bacilos com mutantes resistentes a dois ou mais MAT, estaremos enfrentando um sério problema (CAMPOS HISBELLO, 1999).
- 3- Normalmente existe atraso no diagnóstico , pois a tuberculose simula outras doenças oportunistas pulmonares e por falta de recursos na realização dos TSA

Ironicamente os programas de controle de tuberculose mal manuseados são uns dos principais responsáveis por esta situação.

Pouco tempo após a descoberta da estreptomicina em 1944 por Schatz e Waksman é que a resistência a este medicamento foi relatada (ESPINAL, 2003). Nas décadas de 60 e 70 começaram a surgir resistências aos outros medicamentos como à isoniazida, ao ácido para- aminosalicílico e posteriormente à rifampicina. No continente asiático a resistência “primária” a estes medicamentos chegou a ser superior a 25-30%. Posteriormente com a introdução da rifampicina, normalmente usada associada à isoniazida ou a outros fármacos, os regimes de tratamento aumentaram a sua eficácia, devido às capacidades bactericidas destes fármacos e a menor probabilidade de se produzir mutantes resistentes.

Estes regimes de tratamento começaram a ser aplicados recentemente em todos os países, sendo usados em África desde a última década e apenas na fase inicial do tratamento. Novo problema se coloca agora e de forma mais alarmante que é o da resistência à R associada à H.

1.2.1- Conceitos básicos e definições

As populações bacilares “selvagens” que nunca tiveram contacto com os medicamentos da tuberculose apresentam sensibilidade a estes fármacos, mas expostas por certo período de tempo a eles desenvolvem mutantes resistentes.

A resistência a um determinado medicamento é um processo selectivo por meio do qual os mutantes resistentes se impõem por eliminação das estirpes sensíveis (fenómeno da subida e descida).

Existe uma constante matemática do número de mutantes resistentes nas populações bacilares que varia de acordo com o medicamento e é independente para cada um dos medicamentos. Por outro lado, o número de mutantes resistentes é inversamente proporcional à grandeza da dose do medicamento. Estas taxas correspondem à frequência média esperada de mutações espontâneas nos cromossomas do *M. tuberculosis* e constituem a base da aplicação da poliquimioterapia na tuberculose.

Dentro do conjunto dos MAT, a rifampicina é o medicamento que tem menor probabilidade de seleccionar estirpes resistentes. Estas mutações que surgem no bacilo são ao acaso, independentes do meio, mas em função do número da população bacilar, do tipo de medicamento administrado e da sua concentração.

Como é que o tratamento irregular pode levar à resistência? A teoria clássica da resistência aos MAT explica a sequência de acontecimentos que surgem quando o doente recebe monoterapia, mas não explica como é que a resistência aparece relacionada com irregularidades da terapêutica, sem que haja monoterapia. Nesta situação outros mecanismos são desencadeados, que são a alternância de ciclos de destruição dos bacilos, quando os medicamentos são tomados, com ciclos de recrescimento bacilar quando se suspende a medicação. Em cada um destes ciclos vai-se desenvolvendo uma selecção de estirpes resistentes, maior que a população sensível. Neste caso pode ocorrer o recrescimento do tamanho da população original, mas desta vez com uma proporção muito grande de mutantes resistentes aos medicamentos (LONG, 2000).

Aparentemente, a resistência concomitante a mais do que um MAT resulta da acumulação de mutações individuais em genes codificadores de “alvos” para os MAT (CAMPOS HISBELLO, 1999).

O risco de o bacilo poder desenvolver resistência a dois fármacos é o produto do risco de desenvolver resistência para cada fármaco separadamente (GILLESPIE, 2002).

Conclusão prática a resistência desenvolve-se devido a regimes de tratamento com combinações ineficazes, tomas irregulares e incorrectas dos medicamentos. Esta situação é o resultado de programas de tuberculose sem controle, com regimes anárquicos de tratamento, sem supervisão da toma, nem do aprovisionamento dos medicamentos e sua qualidade. A resistência aos MAT é um indicador importante da eficácia de um Programa Nacional de Controle da Tuberculose, o que torna a vigilância epidemiológica desta situação um aspecto essencial do programa.

Definições dos diferentes tipos de resistência aos MAT

Foi após o início do Projecto Global da vigilância epidemiológica das resistências aos medicamentos antituberculose no mundo, em 2000, que os conceitos de resistência primária e adquirida aos medicamentos da tuberculose foram revistos. Actualmente os termos utilizados pela OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000) são: resistência aos medicamentos entre os casos novos de TB e resistência entre os casos previamente tratados;

Resistência aos medicamentos entre os casos novos (CN) diz respeito à presença de estirpes resistentes de *M. tuberculosis* em doentes novos, que nunca fizeram tratamento de tuberculose ou naqueles que receberam tratamento por menos de um mês.

Resistência entre os casos de TB previamente tratados (PT) refere-se às estirpes resistentes de *M. tuberculosis*, em doentes que já receberam tratamento de tuberculose pelo menos por mais de um mês.

Multi Resistência aos medicamentos da Tuberculose (TB-MR), é definida como a resistência pelo menos a dois dos principais medicamentos: R e H.

Factores de risco de resistência

Os factores de risco responsáveis pelo surgimento de resistência do *M. tuberculosis* aos MAT (DAVIES, 1999) são:

Tratamento anterior da tuberculose não supervisionado;

Contacto com pessoas com TB-MR;

Imigração de áreas de alta incidência de resistência aos MAT;

HIV positivo;

Usuário de drogas;

Doentes que apresentam cultura positiva para *M. tuberculosis* após 3 meses de tratamento;

Doentes com lesões cavitárias de TB extensas têm maior probabilidade de terem mutantes resistentes

Desalojados.

A DOTS é a estratégia que indica a introdução obrigatória do tratamento da tuberculose, sob observação directa, com o objectivo de prevenir o desenvolvimento de resistências nos CN e nos PT, isto porque garante o tratamento completo, regular e com doses correctas. Nos doentes PT, ou nos contactos conhecidos de TB-MR, dever-se-á tomar medidas cautelosas, como seja solicitar cultura e testes de sensibilidade aos MAT.

1.2.1.1- Emergência de estirpes TB-MR

Os mecanismos responsáveis pela TB-MR podem surgir como resultado de acumulação sequencial de mutações nos genes alvos conferindo resistência apenas a um MAT, progressivamente pela aquisição de um elemento TB-MR, ou ainda uma mutação que altere a estrutura da parede celular. Estas alterações são desencadeadas por níveis

sub terapêuticos dos antibacilares. A resistência apenas a um dos medicamentos é mais comum do que a vários dos MAT (RAMASWANY & MUSSER, 1998).

Qual o risco de transmissibilidade e virulência das estirpes resistentes, em relação às sensíveis.

Os doentes com TB-MR são transmissores e infectantes do mesmo modo que os pacientes com bacilos sensíveis. Contudo as estirpes resistentes têm menor probabilidade de desenvolverem doença activa nos imunocompetentes. O bacilo resistente possui uma virulência atenuada (CAMINERO, 2003). Este facto foi demonstrado nos trabalhos de Midleebrook com cobaias. Após inoculação de bacilos resistentes à isoniazida, ele verificou que estes animais desenvolviam menos lesões, e a mortalidade era menor em relação às cobais infectadas com bacilos sensíveis. Este resultado é devido ao facto de os bacilos resistentes à isoniazida (H) perderem a capacidade de produzir catalase e peroxidase, enzimas essenciais para a sobrevivência do bacilo no indivíduo infectado. Isto diminui a virulência destes bacilos resistentes à H. A alteração genética frequentemente encontrada para a resistência à isoniazida está localizada no gene *KatG*, em 22 a 64% dos casos, embora existam outros genes codificados, como seja o *inhA*, *ahpC*, *KosA*. Nestes últimos casos a transmissibilidade dos bacilos resistentes é idêntica à dos bacilos sensíveis. Contudo COHEN et al, 2003, refere que deleções e inserções no *KatG* podem resultar em diferentes fenótipos em termos de crescimento e virulência do bacilo em relação às mutações pontuais, em pontos específicos do *KatG*, que confere apenas uma resistência intermediária à isoniazida. Esta variante ficaria com metade da actividade de peroxidase/catalase em relação à estirpe selvagem. Contudo mutações compensatórias podem restaurar ou mesmo aumentar a capacidade de sobrevivência do bacilo. Quanto à resistência à rifampicina (R) o gene responsável pela alteração é o *rpoB*, que não codifica nenhuma actividade fundamental do bacilo e, portanto, não existe diminuição da sua virulência ao ser transmitido a outros doentes. Esta situação modifica-se num paciente imunodeprimido, que, ao ficar exposto a estas estirpes resistentes, tem maior probabilidade de desenvolver TB-MR, comparado com um imunocompetente (CAMINERO, 2003). Estes pacientes HIV+ são mais susceptíveis. A diminuição progressiva da sua imunidade

conduz a hospitalizações frequentes por doenças oportunistas, ficando deste modo mais expostos a uma TB-MR nosocomial.

Epidemias com estirpes resistentes aos MAT de TB são geradas por três processos independentes, mas interactivos: 1- transmissão de estirpes resistentes aos MAT a indivíduos não infectados (resistência transmitida); 2- Conversão de estirpes selvagens e sensíveis ao tratamento em estirpes resistentes, que se desenvolvem durante o tratamento (resistência adquirida); 3- aquisição progressiva, por estirpes resistentes aos MAT, de resistência a um ou mais MAT durante episódios repetidos de tratamento (resistência amplificada) (BLOWER & CHOU, 2004).

A TB-MR cresce paralelamente ao desenvolvimento da pandemia do HIV/SIDA no mundo. O seu monitoramento é um importante indicador da eficácia de um programa de controle da tuberculose.

1.2.2- Epidemiologia da TB-MR

De acordo com a IUATLD mais de 50 milhões de pessoas podem estar infectadas com tuberculose resistente aos MAT (BECERRA *et al.*, 2000). A mediana da incidência da TB-MR é estimada de 2,3% (IQR 1,1% a 4,3%) e a prevalência de 5% (IQR 2,1% a 8,5%) (BLOWER & CHOU, 2004). Este facto tem consequências imprevisíveis no futuro e por isso é considerada uma endemia, tendo sido accionado o estado de alerta para esta situação.

Os países com um Programa Nacional Tuberculose (PNTL) desorganizado, têm 2,5 vezes mais riscos de desenvolverem TB-MR (NACHEGA & CHAISSON, 2003).

Em 1997, a WHO/IUATLD realizou o primeiro relatório de vigilância epidemiológica da resistência aos MAT em 35 países de 5 continentes. O segundo relatório da WHO/IUATLD de 2000, “Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance” foi estendido a 72 países e o terceiro relatório 1999 a 2002 já inclui dados

novos de 77 regiões de 62 países. Os resultados deste ultimo relatório são apresentados a seguir.

Resistência aos MAT em casos novos de TB

Neste grupo encontrou -se uma grande variabilidade na prevalência da resistência com limites entre 1.7% no Uruguai a 36.9% na Estónia (mediana =10,7%). A TB-MR foi de 0% em 8 áreas geográficas até 14,1% na Estónia (mediana=1%). De realçar que em 11 países, entre os quais Moçambique está incluído, apresentaram prevalências de alguma forma de resistência à R > 4%, o que preocupa pelas perspectivas futuras de multiresistência. A resistência à R pode ser considerada um predictor da TB-MR em situações específicas.

Em África, de 8 países africanos que participaram neste projecto, incluindo Moçambique, observou-se um nível de resistência geral entre os casos novos de TB de 6,3% a 24,8% e de TB-MR de 1 a 5,3% (WORLD HEALTH ORGANIZATION/INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASE, 2000).

Resistência observada em previamente tratados por TB

A prevalência da resistência a qualquer dos medicamentos foi de 0% na Finlândia a 93,8% no Uruguai (mediana = 23,3%) e em Moçambique este valor foi de 45,1% (MAC-ARTHUR *et al.*, 1999). A TB-MR foi de 0% a 48,3% na República do Irão (mediana=9,3%).

Nos países com mais de 100 casos de PT, e onde foram estudadas as prevalências de TB-MR, os valores variam de 3,3% em Moçambique a 35% na China (WORLD HEALTH ORGANIZATION/INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASE, 2000).

Alto nível de TB-MR, definido como prevalência global superior a 3%, foi encontrada em 14 países considerados zonas “*Hot Spot*”. O termo “*hot spot*” que significa zona quente, é usado para áreas com elevada prevalência de TB-MR superior a

3%, entre os CN, ou com mais de 500 casos novos de TB-MR ao ano (WORLD HEALTH ORGANIZATION/INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASE, 2004).

Quadro 4- Regiões geográficas com prevalência combinada de TB-MR superior a 3% no período de 1994 a 1999.

País/Região	Ano	Prevalência Combinada, %
Estonia	1998	18.1
Henan Province (China)	1996	15.1
Tomsk Oblast (Russian Federation)	1999	13.7
Ivanovo Oblast (Russian Federation)	1998	12.3
Latvia	1998	12
Zhejiang Province (China)	1999	9.4
Dominican Republic	1994–1995	8.6
Israel	1998	8.1
Argentina	1994	8
Baja California, Oaxaca, Sinaloa (Mexico)	1997	7.3
Tamil Nadu State (India)	1997	7.1
Islamic Republic of Iran	1998	6.7
Italy	1999	6.7
Shandong Province (China)	1997	6.4
Ivory Coast	1995–1996	5.3
Mozambique	1999	3.5
Puerto Rico	1997	3.5

Adapted from [12**].

Fonte: Long, 2000

Os países classificados como TB-MR *"hot spot"* são: Moçambique, Costa do Marfim , Zimbabwe, Suazilândia, Peru, Bolívia, Brasil, Nepal, Coreia e Roménia (NACHEGA *et al.*, 2003) (Figura 11).

No ultimo relatório da WHO/IUATLD, a análise dos dados dos países envolvidos no período de 1999-2002, revelou que a resistência global à isoniazida foi a mais frequente de todos os MAT, com um intervalo de 0 a 42%; as resistências à H e S

foram predominantes em relação às resistências da R e E. Resistência a HSRE foi o padrão mais prevalente encontrado no grupo dos previamente tratados (WORLD HEALTH ORGANIZATION/INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASE, 2004).

O peso da TB-MR nos países de baixos recursos é variável, não sendo ainda um problema na África Subsariana. Isto deve-se, em parte, à introdução recente da rifampicina apenas na fase de manutenção nos regimes de tratamento de TB, e à implementação da estratégia DOTS em muitos destes países. Contudo, existem países africanos, como Moçambique e Costa do Marfim, em que a situação de TB-MR é preocupante (NACHEGA & CHAISSON, 2003).

TB – MR “Hotspots”

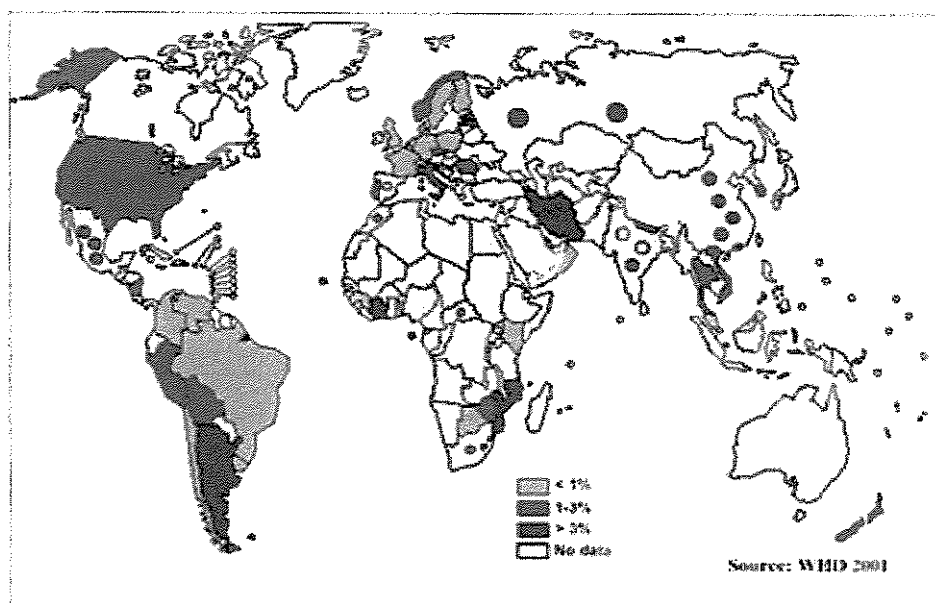


Figura 11- Prevalência mundial da TB-MR e os países Hot spots em 2001

A resistência aos MAT é um problema de difícil abordagem, extremamente dispendioso e que, de acordo com alguns estudos, atinge proporções mais alarmantes quando associado à imunodepressão por HIV (GUITHUI *et al.*, 2003; GORDIN *et al.*, 1996; PINTO *et al.*, 2001; MUNSIFF *et al.*, 2002). Contudo este aspecto é controverso, uma vez que esta associação não é sempre observada nomeadamente em alguns países africanos com programas de TB eficazes (PINTO *et al.*, 2001; DOSSO *et al.*, 1999; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003a).

Embora a resistência aos MAT, e em particular TB-MR, seja uma situação extremamente preocupante a nível mundial, não devemos esquecer, que a maioria dos casos de tuberculose não pertencem a este grupo e procurar as causas responsáveis pelo aparecimento destas resistências.

Situação actual da TB-MR em Moçambique

Em Moçambique, o Programa Nacional de Tuberculose (PNTL), foi implementado pela primeira vez em 1977 e desde essa época foram definidos regimes de tratamento a serem aplicados a nível nacional com supervisão. Em 1984 foram introduzidos os regimes de curta duração para os casos de baciloscopia positiva que passaram a ser utilizados com DOT (Direct Observation Treatment). O regime usado era 2SRHZ/6TH para os casos novos. Em 2000 a fase de manutenção deste regime foi alterada para EH devido às reacções secundárias à tiacetazona, observadas principalmente nos doentes HIV positivos e documentado por NUNES & PERDIGÃO (1994). Dois anos depois houve nova alteração para um regime no qual já não era usada a Estreptomicina, 2RHZE/6EH. A cobertura do tratamento com DOTS é referido como de cerca de 100%, contudo calcula-se que apenas 45% da população tem acesso ao diagnóstico de TB nas unidades de saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003b).

Em Moçambique, o programa de tuberculose é bem estruturado, contudo observa-se um aumento do número de casos novos de TB, de 2002 para 2003, de cerca de 15% com TB-MR de 3,5 %. Os casos de TB-MR são responsáveis por gerar maior número de casos secundários de tuberculose pois permanecem infecciosos por mais tempo na

comunidade antes do diagnóstico. A taxa de cura nacional aumentou de 65% em 1998, para 75,4% em 2001 (WHO, 2003b).

1.3- Micobactérias não tuberculosas

O grupo das MOTT (Mycobacteria Other Than TB) reúne mais de 50 espécies, sendo a maioria delas não patogénicas para o homem (WYPLOSZ *et al.*, 1997). A capacidade patogénica de algumas espécies ainda não é clara.

Existem mais de 17 espécies identificadas como patogénicas para o ser humano, sendo as do complexo *M. avium* as mais conhecidas como responsáveis de infecções oportunistas (Anexo 2). O complexo *M. avium* é formado pelo *M. avium*, *M. intracelular* e o *M. lepraemurii*.

1.3.1- Epidemiologia das MOTT

As micobactérias não tuberculosas (MNT) ou “Mycobacteria Other Than Tuberculosis” (MOTT), podem provocar doença no homem, mas foi apenas a partir de 1950 que se reconheceu a sua patogenicidade no ser humano. Com os avanços da biologia molecular e a capacidade de mapear todo o genoma da bactéria, novas MOTT vão surgindo, embora as que desencadeiam doença humana sejam um grupo limitado (JOINT TUBERCULOSIS COMMITTEE OF BRITISH THORACIC SOCIETY, 2002)

As MOTT estão distribuídas no meio ambiente em todas as latitudes, sendo facilmente encontradas na água doce, mar e solos, poeiras, leite, animais e aves. Regularmente estamos em contacto com elas, penetrando no nosso organismo pela inalação de aerossóis do meio ambiente ou quando ingerimos alimentos ou água contaminada. Estes micróbios estão em todo o lado especialmente no sistema de distribuição de água potável sendo resistentes aos desinfetantes. Portanto, não é raro observar-se colonização por MOTT, nas vias respiratórias ou digestivas transitória ou permanentemente (PORTALES, 1988).

A transmissão de pessoa para pessoa é rara, mesmo nos casos em que a expectoração é positiva. Não é necessário nestes casos notificação e despiste dos contactos (JOINT TUBERCULOSIS COMMITTEE OF BRITISH THORACIC SOCIETY, 2002). Estas micobactérias têm baixo grau de patogenicidade no homem e a infecção cruzada não é frequente.

Embora estas infecções não sejam contagiosas, regista-se um aumento gradual da sua incidência no ser humano. Existem algumas explicações prováveis para este facto como o aumento da sua eficácia como agentes patógenos humanos, a melhoria dos métodos de diagnóstico e detecção, o aumento da sua incidência no meio ambiente e portanto, exposição mais frequente pelo homem (FALKINHAM, 2002).

Nos doentes infectados por HIV, as MOTT são responsáveis tanto por formas localizadas, como disseminadas de doença, e a sua prevalência tem aumentado nos últimos anos, embora haja uma variação geográfica na incidência da infecção provocada pelas diferentes espécies (SAURET, 1995). Por exemplo, na Inglaterra o *M. kansasii* é o mais comum; no Sudeste de Inglaterra, predomina a *M. xenopi*; na Escócia, a *M. malmoense* é o mais comum, e nos EUA, predomina o *M. avium* (JOINT TUBERCULOSIS COMMITTEE OF BRITISH THORACIC SOCIETY, 2002).

A epidemia de SIDA nos Estados Unidos e Europa, foi acompanhada pelo aumento da incidência das MOTT, em particular do complexo *M. avium* (MAC), seguido do *M. kansasii* e em menor quantidade, das outras MOTT. Cerca de 25 a 50% dos pacientes com SIDA nos USA e Europa estão infectados com MOTT, sendo a micobacteriemia uma das manifestações mais frequentes (FALKINHAM III, 1996; RUF *et al.*, 1989).

Antes da época da pandemia do SIDA, a doença causada por MOTT estava confinada ao pulmão, aos linfonodos cervicais, à pele, e, em casos muito raros, disseminada. A doença surgia principalmente em homens na sexta década de vida, associada a factores predisponentes como pneumoconioses e inalação de poeiras orgânicas. Portanto, no ser humano esta doença surge secundária a uma alteração da estrutura e funcionamento do pulmão ou quando existe compromisso do seu sistema imunitário, como nos casos de pacientes HIV positivos (FALKINHAM III, 1996).

Foram encontrados diferentes factores de risco em pesquisas realizadas por vários investigadores. MARRAS & DALEY (2002) identificaram como factores de risco a fibrose quística, HIV, doenças crónicas de base, trabalho em minas, clima quente, idade avançada e o sexo masculino. Segundo estes autores, estes factores de risco, associados a métodos de investigação e de isolamento das MOTT mais apurados, poderiam explicar os aumentos significativos das taxas de incidência, mas não na sua totalidade. Outras causas responsáveis por estes aumentos das taxas de incidência estariam relacionadas com:

- mudanças no hospedeiro, referente à diminuição da sua capacidade imunitária pelo HIV, aumentando a susceptibilidade a estas micobactérias;
- mudanças na micobactéria, que se reflectem no aumento da sua virulência
- a interacção entre a infecção por TB/BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*), especulando-se que esta dupla pode desenvolver uma imunidade protectora cruzada contra as MOTT. Muitas investigações têm observado uma diminuição das taxas de TB, concomitante com o aumento das taxas de MOTT.

Em relação aos países em vias de desenvolvimento, existem controvérsias sobre a frequência das MOTT, embora domine a ideia comum de que elas existem em menor quantidade nos doentes HIV positivos, comparativamente com EUA e Europa. Vários trabalhos em seguida apresentados demonstram todas controvérsias neste campo.

VON REYN *et al.*, (1996) realizaram um estudo epidemiológico internacional, sobre a infecção disseminada por MAC em doentes com SIDA. Neste estudo encontraram taxas de incidência mais baixas de MAC, nos países em vias de desenvolvimento do que nos desenvolvidos. Atribuíram estes resultados observados, a diferenças de distribuição destes organismos no meio ambiente, diferenças de comportamento das populações, ou mesmo a diferenças relacionadas com a imunidade da micobactéria. Observaram também que este organismo foi isolado na água e no solo em diferentes partes do mundo, incluindo África. Os testes cutâneos específicos para MAC realizados em adultos saudáveis, nos Estados Unidos, Finlândia, Trinidad e Quênia, revelaram taxas comparáveis de infecção por MAC. Estes testes cutâneos mostraram também haver uma maior imunidade

micobacteriana em países em vias de desenvolvimento do que nos desenvolvidos, provavelmente devido à infecção anterior por TB ou BCG, ou meio ambiente da própria micobactéria (COLEBUNDERS *et al.*, 1990).

Como anteriormente referido, especula-se que a infecção por TB assim como a vacina de BCG poderiam fornecer uma imunidade cruzada, protegendo das MOTT.

Outras pesquisas confirmam a presença das MOTT no meio ambiente africano e portanto, fonte de infecção para os doentes HIV positivos, como seja:

- O trabalho de COLEBUNDERS *et al.*, (1990), realizado em Kinshasa (Zaire), demonstrou a presença dos microorganismos do complexo *M. avium*, nas fezes de 7 (12%) dos 60 pacientes HIV positivos, e em 9 (22%) dos 41 pacientes HIV negativos.
- O isolamento do *M. avium* em amostras da água e do solo, colectadas no Zaire (VON REYN *et al.*, 1993; PORTAES, 1973), e em amostras na água recolhidas no Quênia (VON REYN *et al.*, 1993); em amostras do solo e da água no Uganda (EATON *et al.*, 1995). O complexo *M. avium* isolado nas amostras de água e do solo no Uganda têm o mesmo serotipo e o mesmo grupo de plasmídeos do *M. avium* isolado em amostras de doentes com SIDA nos Estados Unidos e Europa (EATON *et al.*, 1995).

Por outro lado, MORRISEY *et al.* (1992), numa pesquisa realizada no Uganda sobre MAC em doentes com SIDA, concluíram haver ausência desta patologia. O resultado deste trabalho permanece até agora sem uma explicação plausível, uma vez que existe risco para infecção por MAC nestes pacientes ugandeses com SIDA.

FALKINHAM III (1996) refere que em África a incidência da tuberculose é alta, mas a incidência de MOTT em doentes com SIDA é baixa. Neste caso a ausência de doença por MOTT não seria devida à ausência dos organismos no meio ambiente, uma vez que estes estão presentes em grande número. O autor coloca como uma das causas desta situação os doentes morrerem de outras patologias antes de terem tempo de desenvolver MOTT.

Em Moçambique no ano de 1999, o Programa Nacional de Tuberculose e Lepra do Ministério da Saúde de Moçambique solicitou colaboração ao National Institute of Public Health de Oslo (Noruega), com o objectivo de estudar 69 amostras de expectoração com micobactérias isoladas de doentes com TB confirmada, desconhecendo-se a sua imunidade para o HIV. Nesta amostragem foram isoladas 7 (10%) estirpes de MOTT e 62 (90%) de *M. tuberculosis* (NATIONAL INSTITUTE of PUBLIC HEALTH, 1999).

Existem algumas situações díspares, como o estudo realizado pelo Instituto de Medicina Tropical da Bélgica, onde em doentes com SIDA, provenientes de países em vias de desenvolvimento e tratados na Bélgica, as infecções micobacterianas provocadas por MAC eram tão frequentes como a tuberculose (PORTALES, 1988).

Na Guiné-Bissau, o Laboratório Nacional de Saúde Pública investigou a prevalência de MOTT entre 200 pacientes com TB e baciloscopias positivas. Neste grupo observado, 19 (9,5%) também tinham MAC na expectoração o que poderia explicar as falências terapêuticas de doentes com TB (TUBERCULOSIS, 1994).

CORBETT et al, num estudo realizado na África do Sul sobre o impacto da infecção por HIV nas MOTT, em trabalhadores na mineração de ouro, verificaram que estes apresentavam alta prevalência de MOTT. As principais espécies encontradas foram o *M. kansasii* e o *M. scrofulaceum*. Estas situações estavam associadas a factores de riscos adicionais, como a inalação de poeira de sílica e tratamento anterior de TB. Estes casos ocorreram no estágio inicial da infecção por HIV, com baixa mortalidade durante o tratamento. Neste trabalho não houve impacto da infecção por HIV sobre a distribuição das MOTT (CORBETT et al., 1999a).

LUCAS et al. (1995), realizaram um trabalho na Costa do Marfim sobre a mortalidade e patologias associadas à infecção de HIV, em Abidjan. Estes pesquisadores estudaram as autópsias de 247 pacientes com HIV. Neste grupo, 230 tinham morrido de doenças relacionadas com HIV, tendo sido identificadas nos exames histológicos 7 MOTT (3%). Em nenhum destes casos as MOTT foram a causa da morte.

Em Lagos, Nigéria, numa pesquisa realizada por IDIGBE & ANYWO (1986), em 2.784 doentes com sintomatologia respiratória, isolaram 102 micobactérias sendo: 87 *M. tuberculosis* (85%), 11 MOTT (11%) e 4 *M. bovis* (4%). Este estudo mostrou o envolvimento do *M. bovis* e das MOTT nas infecções pulmonares independentemente do seu estado imunitário.

Na Tanzania, KAZWALA *et al.* (1998) realizou um estudo numa fábrica de leite, sobre o risco de zoonoses, numa sociedade onde o leite é consumido cru. Nesta pesquisa encontraram nas amostras uma predominância de micobactérias atípicas de 87% e 3,9% *M. bovis*.

Os resultados destes trabalhos mostram que a dimensão e importância das MOTT em África não estarem completamente esclarecidas. É um facto comum que estas infecções existem com menos frequência nos países em vias de desenvolvimento do que nos países desenvolvidos, apesar da distribuição dos microorganismos ser similar.

Prováveis causas destas controvérsias:

- 1- Insuficiência de técnicas de diagnóstico por motivos económicos.
- 2- As infecções micobacterianas por MOTT surgem em estádios avançados da infecção por HIV, quando os níveis de linfócitos CD4 são inferiores a 100 cels/mm³. Nesta situação normalmente estes pacientes apresentam em geral outras doenças oportunistas sendo o diagnóstico das MOTT confundido ou atrasado.
- 3- Estas infecções ao surgirem em estádios avançados da SIDA, com níveis de CD4 baixos, os pacientes não sobrevivem o suficiente para desenvolver estas doenças, principalmente na África onde os cuidados com estes doentes são precários (OSTROFF, 1995; FALKINHAM III, 1996).
- 4- Protecção eventual pelo BCG ou exposição anterior a outras micobactérias, como a TB tão frequente em África (WYPLOSZ, 1997; MARRAS & DALEY, 2002; COLEBUNDERS *et al.*, 1990).

1.3.2- Patogénese das MOTT

As micobacterioses podem colonizar o sistema respiratório e o intestinal do indivíduo saudável. Nos doentes com SIDA e com CD4 inferior a 100/mm³, a incidência de MOTT aumenta, com risco acrescido de disseminação hematogénea.

Apesar de os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da infecção MOTT em doentes com HIV não estarem completamente claros, existem algumas hipóteses sobre a patogenicidade destas infecções, classificadas segundo a existência de factores ligados ao hospedeiro e à micobactéria.

Factores ligados às defesas do hospedeiro:

As citocinas têm um papel fundamental na imunidade celular contra as micobactérias, sendo as mais importantes o TNF- α , a IL-1 e a IL-6 (SATHE *et al.*, 1994). O TNF- α é uma citocina com acção múltipla e a sua inibição prejudica a capacidade de defesa celular contra as micobactérias. As actividades principais desta citocina são influenciar a replicação do HIV nas células mononucleares periféricas, promover a defesa celular contra as micobactérias, e modular a acção de outras citocinas (SATHE *et al.*, 1994). SATHE *et al.*, (1994), referem também que, em pacientes com SIDA e MAC, os macrófagos apresentam uma diminuição da sua capacidade de produção e libertação de TNF- α , em relação aos doentes com SIDA mas sem MAC. Esta inibição poderia explicar o crescimento rápido das micobacterias nestes pacientes, assim como a disseminação generalizada (SATHE, 1994).

A IL-1 e a IL-6 são fundamentais para a imunidade celular e humoral. Elas induzem uma série de eventos em cadeia que têm como objectivo principal o controle, destruição e limpeza do agente patogénico do hospedeiro (MICHELINI-NORRIS, 1992). Distúrbios na produção destas citocinas levaria ao desenvolvimento desse agente agressor intracelular, neste caso as MOTT, com estabelecimento de doença concomitante.

A doença pulmonar por MAC ocorre com relativa frequência em populações homogéneas de mulheres idosas sem lesão pulmonar anterior, e sem imunossupressão conhecida. Alguns investigadores estudam a hipótese de haver uma deficiência no seu

sistema imunitário, que até ao momento ainda não foi identificada. Isto explicaria a susceptibilidade pela doença MAC manifesta em certos pacientes (GRIFFITH, 2000).

Pesquisas recentes sugerem haver uma susceptibilidade aumentada às MOTT nos doentes portadores do grupo de histocompatibilidade Antígeno Leucocitário Humano (HLA) B35 (PAYEN & CLUMECK, 1997). O papel de outros genes na resistência do hospedeiro às MOTT está também sendo investigada em animais. Por exemplo, nos ratos encontraram um gene que confere resistência às micobactérias pelo aumento do poder bactericida dos macrófagos (PAYEN & CLUMECK, 1997). HUANG *et al.*, (1998), verificaram que os genes NRAMP1 (natural resistance-associated macrophage protein) e o IFN- γ R1 (interferon- γ receptor1) controlam a resistência aos patógenos intracelulares, como as micobactérias. Mutações nestes genes alterariam esta resistência aumentando a susceptibilidade dos doentes a estas infecções.

Factores relacionados à micobactéria

Estudos desenvolvidos por SLUTSKY *et al.*, (1994), sobre MAC disseminada em doentes HIV positivos, demonstraram a ocorrência de infecções polimicrobianas no parênquima pulmonar. A doença pulmonar por MAC é multifocal no pulmão sendo possível que diferentes locais do pulmão sejam infectados por estirpes diferentes (GRIFFITH, 2000). É também possível que algumas estirpes representem colonização endobrônquica, embora em alguns pacientes a recuperação de um genótipo diferente da estirpe original esteja associada com deterioração sintomática e radiográfica. Outra hipótese defendida por WALLACE *et al.* (1998) é que novos genótipos representariam reinfecções de novas estirpes MAC. Este estudo sugere que pacientes com doença pulmonar cavitária por MAC seriam normalmente infectados apenas por uma estirpe, mas os pacientes com doença por MAC com lesões nodulares/bronquiectasias, teriam múltiplas ou repetidas infecções por MAC. Neste caso o tratamento das lesões múltiplas pulmonares por MAC seria mais complicado (WALLACE *et al.*, 1998). A existência de factores ligados ao hospedeiro são extremamente importantes na aquisição de MAC doença e na sua erradicação dos pulmões. Recomenda-se face aos aspectos anteriormente referidos que nas recaídas de MAC, após terapêutica com sucesso, as culturas devem ser genotipadas, uma vez que podem corresponder a reinfecções com novas estirpes.

O complexo MAC possui duas colónias variantes, com morfologia e grau de virulência diferente. As variantes são a transparente (MAC-T) e a opaca (MAC-O). MICHELINI-MORRIS *et al.*, (1992) verificaram que a variante MAC-T é mais virulenta do que a MAC-O, sendo também a mais frequentemente isolada nos doentes com SIDA. A MAC-T é capaz de estabelecer infecção rapidamente e proliferar dentro dos monócitos humanos que libertam menor quantidade de citocinas, em particular a IL-1 e a IL-6. Os autores deste trabalho concluíram que existe uma modulação na produção de citocinas dependendo da morfologia e virulência das variantes MAC.

1.3.3- Quadro clínico e laboratorial

A doença pulmonar é a manifestação mais frequente das MOTT, podendo ocorrer sozinha ou na presença de doença disseminada (AMERICA THORACIC SOCIETY, 1997). A infecção disseminada é frequentemente precedida por colonização do aparelho respiratório ou gastrointestinal (WYPLOSZ *et al.*, 1997).

O complexo *M. avium* (MAC) e a seguir o *M. kansasii* são apontados nas casuísticas de outros países como os mais frequentes e responsáveis pela doença pulmonar (CORBETT *et al.*, 1999a).

Estas formas por MOTT apresentam quadros clínicos e radiológicos que se podem confundir com tuberculose pulmonar ou extrapulmonar, mas que não respondem ao tratamento quimioterápico convencional. Neste caso a falta de resposta aos tuberculostáticos deveria levantar suspeita de MOTT.

Outras espécies de MOTT incluem: *M. scrofulaceum*, o *M. gordonae*, *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. asiaticum*, *M. himodii*, *M. szulgai*, *M. huemophilum*, *M. genavense*, *M. celatum*, *M. conspicuum*, *M. xenopi*, *M. marinum*, *M. malmoense* e *M. simiae* que também foram identificadas como responsáveis por doença pulmonar ou disseminada em doentes HIV positivos (AMERICA THORACIC SOCIETY, 1997) (Anexo 2).

Os sinais e sintomas de doença pulmonar são variados e inespecíficos. Podemos encontrar emagrecimento, tosse crónica, expectoração, fadiga, raramente hemoptises. Nos casos de doença disseminada, em pacientes com SIDA, pode haver sintomas de febre prolongada, dispneia, sudção noturna, dor abdominal e diarreia (AMERICA THORACIC SOCIETY, 1997)

Ao exame objectivo pode-se observar, adenopatias abdominais ou retroabdominais assim como hepatoesplenomegália.

Do ponto de vista laboratorial, a anemia é freqüente com Hgb <8,5g/dl e hematócrito inferior a 25%. Observa-se também linfopenia e por vezes trombocitopenia. PATWARD *et al.*, (2002) ao estudar o perfil hematológico de doentes com HIV e MOTT, encontraram em 30,8% dos doentes observados anemia inferior a 10 g%, media de 8.1 g% e trombocitopenia media de 92.000 em cerca de 13% destes doentes.

A fosfatase alcalina (FA) encontra-se elevada em um terço dos pacientes, atingindo taxas cinco vezes superiores às normais, o que pode ser um sinal de doença hepática por *M. avium*. Podemos tambem encontrar níveis aumentados de LDH podendo ser superiores a 1.000 (WYPLOSZ *et al.*, 1997).

Os marcadores de actividade e de prognóstico da doença HIV que são a contagem total de CD4, contagem total de CD8, relação CD4/CD8, % de CD4 e CD8, estão normalmente alterados, e seus valores vão depender do grau de imunodepressão e das patologias associadas. No caso das MOTT, o diagnóstico deve ser suspeito quando os doentes apresentam contagem de CD4 < 50 cels/mm³.

Quanto à bacteriologia, o facto de identificarmos MOTT na expectoração de doentes HIV positivos, não significa existência de doença pulmonar mas sim infecção. Esta infecção pode ser transitória ou evoluir para doença disseminada, o que implica que estes doentes devem ser seguidos. A cultura é um meio mais sensível para detectar e confirmar o diagnóstico das micobactérias. Estes organismos crescem lentamente em meio ordinário. Diferentes técnicas de biologia molecular têm sido aplicadas para detectar o mais rápido possível as micobactérias, como sejam: hibridização por sonda específica para cada

micobactéria permitindo identificar o germe com precisão, e técnicas de amplificação genómicas PCR (Polymerase Chain Reaction) (WYPLOSZ *et al.*, 1997).

O prognóstico de doentes com SIDA, e que apresentam estas micobacterioses é muito reservado, estimando-se a sua sobrevivência em média de 6 a 12 meses após o diagnóstico (PAPILLON *et al.*, 1988). Segundo a American Thoracic Society a doença disseminada desencadeada por *M. avium* está associada com elevada mortalidade, tendo um tempo de sobrevida de 134 dias após o primeiro resultado positivo da hemocultura (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1997).

1.3.4- Quadro radiológico

Cristianson e colaboradores, foram os primeiros a fazer descrições detalhadas sobre as alterações radiográficas das MOTT, e em particular das infecções por MAC e *M. kansasii* (ERASMUS *et al.*, 1999).

As manifestações clínico-radiográficas das infecções por MOTT podem ser divididas em cinco grupos: infecção clássica, infecção não clássica, nódulos em pacientes assintomáticos, infecção em pacientes com acalásia e por último, a infecção em doentes imunocomprometidos (ERASMUS *et al.*, 1999).

A forma clássica é a manifestação mais comum de doença pulmonar por MOTT, surgindo principalmente em homens caucasianos de 60-70 anos, com doença pulmonar subjacente ou factores de risco para infecção MOTT. As alterações radiográficas neste caso são muito semelhantes aos da tuberculose. Contudo, a infecção típica por MOTT progride muito mais lentamente do que a TB activa. Muitas vezes as anomalias nas radiografias podem permanecer inalteradas por anos. Encontramos áreas de opacidade nodulares e lineares predominando nos lobos superiores com calcificação ou não, fibronodulares ou intersticiais. As cavidades são frequente, pequenas e de paredes finas acompanhadas de espessamento pleural apical.

A forma não clássica, é a segunda forma mais comum de infecção por MOTT. Neste caso o grupo mais afectado é de mulheres idosas sem doença pulmonar concomitante. Os sinais radiográficos encontrados são bronquiectasias cilíndricas e

múltiplos nódulos centro lobulares de 1 a 3 mm de diâmetro. Estas alterações são mais comuns no lobo médio e língula. Cavitação, perda de volume e adenopatias são sinais radiográficos raros nesta forma.

O achado radiológico de conglomerados de nódulos na periferia do pulmão associados a bronquiectasias é uma chave importante para suspeita de MAC pulmonar, embora outras infecções micobacterianas possam apresentar as mesmas manifestações radiográficas.

Nódulos em paciente assintomático. Ocasionalmente a infecção por MOTT pode apresentar-se com um nódulo solitário ou múltiplos. Estas alterações são encontradas acidentalmente em pacientes assintomáticos. Os nódulos são granulomas e representam a manifestação inicial da infecção por MOTT (ERASMUS *et al.*, 1999).

Infecção em pacientes com acalasia. Estes pacientes têm predisposição pra infecções por MOTT em particular o complexo *M. fortuitum-chelonae*. As alterações radiográficas são grandes áreas de opacidades alveolares, confluentes, bilaterais que se assemelham a pneumonia aspirativa.

As alterações radiográficas encontradas em doentes com SIDA diferem dos imunocompetentes por apresentarem lesões menos destrutivas. A radiografia do tórax pode ser normal, porém adenopatias mediastínicas e hilares são as manifestações mais comuns nestes pacientes (MILLER, 2000; ERASMUS *et al.*, 1999). É menos freqüente encontrar infiltrados alveolares, áreas de opacidades nodulares, nódulos miliares e massas pulmonares (MILLER, 2000). Pelo contrário, MARINELLI *et al.*, (1986), num trabalho realizado em pacientes com MOTT e SIDA, observaram que de cada 10 doentes 9 apresentaram lesão cavitária ou derrame, e apenas um adenopatia. Metade dos doentes tiveram evidência de doença disseminada ou complicações pulmonares com envolvimento pulmonar difuso. RIGSBY & CURTIS (1994), apresentaram a revisão de Carpenter e Park sobre os casos de *M. kansasii* em doentes com HIV, onde encontraram uma diversidade de manifestações radiológicas: infiltrados alveolares e intersticiais, massas e nódulos. Contudo, a maioria destes casos apresentou em simultâneo outras infecções oportunistas, o que complicava o quadro radiológico.

1.3.5- Métodos de Diagnóstico

O diagnóstico da infecção por MOTT é normalmente bastante difícil. Os testes de rotina realizados para diagnóstico desta infecção micobacteriana são normalmente os mesmos que se utilizam para o *M. tuberculosis*, e nestes os resultados são negativos em 85% dos pacientes. (WYPLOSZ *et al.*, 1997). O diagnóstico de doença pulmonar por MOTT baseia-se numa combinação de critérios clínicos, radiológicos e bacteriológicos, sendo essencial a identificação do microorganismo responsável pela doença (AMERICA THORACIC SOCIETY, 1997).

Com o objectivo de normatizar o diagnóstico de doença pulmonar por MOTT a American Thoracic Society (ATS) definiu critérios de diagnóstico que foram universalmente aplicados (FALKINHAM III, 1996; AMERICA THORACIC SOCIETY, 1997).

1.3.5.1- Critérios diagnósticos de doença pulmonar por MOTT segundo ATS

Em doentes HIV positivos e negativos.

Clínicos: sinais e sintomas compatíveis (tosse, emagrecimento, febre prolongada e dispneia) com deterioração do estado geral, tendo sido excluídas outras patologias pulmonares

Radiológicos: alterações compatíveis com doença pulmonar por MOTT que são: infiltrado pulmonar, nodular ou cavitário ou imagens sugestivas por TAC (Tomografia Axial Computorizada) de bronquiectasias multifocais ou múltiplos nódulos pequenos

Bacteriológicos - Uma destas situações:

Se tivermos disponíveis 3 resultados da expectoração/ lavagem brônquica realizados em 12 meses anteriores:

- Três culturas positivas para MOTT se esfregaço negativo para BAAR ou,
- Duas culturas positivas de MOTT com um esfregaço positivo para BAAR.

Se tivermos apenas uma lavagem brônquica disponível, por dificuldade de obter amostras da expectoração:

- Cultura positiva para MOTT com 2+, 3+, ou 4+ colónias
- Cultura positiva com 2+,3+, ou 4+ no esfregaço para BAAR

Se a lavagem brônquica/expectoração não é suficiente para diagnóstico ou outra doença não pode ser excluída, então neste caso:

- Realizar uma biópsia transbrônquica ou pulmonar com crescimento de colónias
- Biópsia mostrando sinais histopatológicos de infecção por MOTT, inflamação granulomatosa ou presença de BAAR, e um ou mais resultados de expectoração, e lavagem brônquica mostrando positividade baixa pra MOTT.
- Qualquer crescimento de MOTT de locais extrapulmonares estéreis
- As culturas positivas devem ser obtidas de amostras recolhidas com pelo menos um intervalo de duas semanas.

Segundo CAMPBELL, (1999), no caso de sintomas, sinais e alterações radiológicas sugestivas, uma cultura positiva tomada de amostra em apenas uma ocasião deve ser suficiente para diagnóstico da doença por MOTT após excluídas outras doenças oportunistas.

Limitações e controvérsias dos critérios ATS:

- 1- Estes critérios de diagnóstico de doença MOTT incluem um seguimento prolongado dos pacientes suspeitos
- 2- Recolha de múltiplas amostras da expectoração/LBA para BAAR e MOTT ou de biópsias que na prática clínica não é exequível.

- 3- Em doentes com HIV/SIDA com clínica e radiologia suspeita de doença pulmonar por micobactéria e apenas uma amostra positiva para MOTT não preenchem os critérios da ATS. Contudo alguns trabalhos demonstram que a evolução para disseminação é frequente nas situações anteriormente referidas como é demonstrado por EL-SOLH *et al.*, (1998)
- 4- Foram concebidos fundamentalmente para o *M. Avium*, *Kansasii* e *M. Abcessus*, não se conhecendo bem a sua aplicabilidade em relação às outras micobactérias.
- 5- Estes critérios dizem respeito a doentes que ainda não iniciaram tratamento para tuberculose, contudo em países com alta endemicidade para esta doença, muitos destes pacientes com MOTT já fizeram, ou estão em tratamento para TB, uma vez que o quadro clínico e radiológico é similar. Será que esta situação poderá alterar os critérios de diagnóstico?

Corbett e colaboradores recentemente questionaram a aplicabilidade dos critérios de ATS num trabalho realizado em trabalhadores das minas de ouro da África do Sul. Nessa população havia uma alta incidência de TB e HIV, e grande parte dos pacientes já tinha iniciado tratamento empírico de TB. Das MOTT isoladas, o *M. kansasii* foi o mais frequente e apresentando sensibilidade aos tuberculostáticos. Neste caso o seguimento destes doentes mostrou sucessivas culturas negativas para MOTT devido ao tratamento de TB. Estes investigadores concluíram que a aplicabilidade dos critérios da ATS nesta população é difícil, e que as decisões de tratamento tiveram de ser guiadas de acordo com a potencial patogenicidade das MOTT isoladas (CORBETT *et al.*, 1999a).

Fazer de rotina culturas com tipificação em todos os casos suspeitos de MOTT, e de MT seria extremamente dispendioso e inviável principalmente em países em vias de desenvolvimento.

- 6- MORRONE *et al.*, (2003), também questionam os critérios de ATS uma vez que a diferença entre colonização e doença implica diferentes condutas terapêuticas. Neste trabalho apenas em um caso foram obtidas múltiplas culturas positivas sem realização de biópsias. Nos outros doentes o isolamento da *M. kansasii* foi obtido em apenas uma

amostra. Contudo uma vez que o quadro clínico e radiológico era compatível com *M. kansasii*, e excluída outra patologia pulmonar, iniciou-se de imediato o respectivo tratamento.

7- Existem cerca de 17 espécies de MOTT com grande variabilidade na sua virulência que podem causar patologia pulmonar. A susceptibilidade do hospedeiro a esta grande variedade de MOTT é diversa em diferentes populações. Deste modo não é de estranhar que os critérios da ATS não se possam aplicar a todos os casos .

A diferença entre colonização, infecção e doença é a seguinte:

A colonização ou contaminação é considerada quando encontramos uma ou mais culturas das secreções respiratórias com crescimento de MOTT, mas sem sintomatologia clínica nem alterações radiográficas (WYPLOSZ *et al.*, 1997).

Na infecção, observa-se teste cutâneo positivo para a referida micobactéria, sem evidência clínica de doença.

A classificação de doença faz-se quando se tem o isolamento da micobactéria associado com sinais clínicos e radiológicos de infecção (EL-SOLH *et al.*, 1998)

1.3.6- Terapêutica das MOTT

Os princípios farmacológicos aplicados no tratamento da TB são idênticos no tratamento das MOTT. Deste modo, uma terapêutica combinada é essencial na prevenção da resistência adquirida e o tempo de tratamento deverá ser longo, e estender-se até depois da bacteriologia negativar associado a melhoria clínica.

A terapêutica das MOTT é indicada de acordo com o tipo de micobactéria identificado (Anexo 3).

O melhor regime de tratamento para o MAC ainda está por ser determinado, contudo regimes que contenham um macrólido, como seja a claritromicina ou a azitromicina, parecem ser até agora os mais eficazes (GRIFFITH, 2000) (Anexo 3).

Para o *M. kansasii* existem vários regimes de tratamento propostos de acordo com as experiências dos diferentes autores: RHE, ou RE associada a um macrólido ou uma quinolona. Normalmente para o *M. kansasii* existe resistência à Z, demonstrada em alguns países. Caso não exista esta resistência a Z é uma ótima opção.

Nos doentes HIV positivos o uso de monoterapia com um macrólido mostrou-se eficaz na prevenção de doença disseminada por MAC (GRIFFITH, 2000). Em relação a este aspecto ainda não existe um consenso generalizado.

Um dos grandes impedimentos para uma terapia eficaz desta patologia pulmonar é o custo dispendioso destes regimes de tratamento, e o tempo prolongado. O preço dos medicamentos tem de ser diminuído ou subsidiado pelo governo, de modo a tornar viável esta opção.

Estas micobactérias quando estão presentes em doentes com HIV colocam uma série de desafios ao clínico, microbiologista e imunologista, que são:

- Diagnóstico precoce de TB;
- Suspeita de MOTT, uma vez que o quadro clínico e radiológico muitas vezes é similar ao da TB;
- A tipificação das diferentes micobactérias e por vezes a existência de infecções microbianas mistas;
- O surgimento de novas espécies de micobactérias;
- Determinar quando está indicada a prevenção de MOTT, por meio da evicção da exposição ao meio ambiente contaminado e profilaxia antimicrobiana.

2- JUSTIFICAÇÃO DO TRABALHO

Moçambique é um país independente desde 1975, que pertence à região Subsariana de África. É banhado ao longo de toda a sua costa pelo Oceano Índico. A área territorial é de 799 380 Km². A população é estimada em cerca de 18.9 milhões de habitantes. O país está dividido, do ponto de vista político-administrativo e sanitário, em 10 províncias, sendo a capital a cidade de Maputo. Países limítrofes: Tanzania, Zâmbia, Malawi, Zimbabwe, Swazilândia e África do Sul. A língua oficial é o português. Do ponto de vista climático apresenta um clima tropical com temperaturas entre 19° e 33°.

Em 1992 terminou no país uma guerra que durou 16 anos e desencadeou profundos desequilíbrios sociais, políticos e económicos.

Durante a guerra o deslocamento de soldados assim como o movimento de refugiados (populações) dentro e fora das nossas fronteiras, contribuíram em grande escala para a propagação do HIV. Outro factor responsável pela disseminação da infecção pelo HIV é o recurso ao sexo comercial ser freqüente por parte de homens e mulheres (MOÇAMBIQUE.MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001). Estima-se que a guerra civil tenha colocado na posição de refugiados cerca de 1,7 milhões de pessoas, e um terço da população na condição de deslocados dentro do país. A prevalência do HIV/SIDA aumentou drasticamente depois dos anos 1992-94 ou seja, depois do acordo de paz e do retorno dos refugiados provenientes dos países limítrofes onde a prevalência do HIV é alta (MOÇAMBIQUE. INSTITUO NACIONAL DE ESTATISTICAS, 1997). De acordo com o MINISTÉRIO DA SAÚDE (2004), o número de PVHS é estimado em 1,35 milhões, casos novos de SIDA em 87.000, e mortos por essa entidade em 81.000.

Actualmente Moçambique enfrenta uma situação de epidemia HIV/SIDA. A análise das estimativas da prevalência do HIV mostra que em 1999 se infectavam por dia cerca de 700 pessoas em média, com uma prevalência nacional em adultos (15-49 anos) entre 9,4 e 15,7%, sendo as mulheres o grupo mais afectado (MOÇAMBIQUE. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2000). As relações heterossexuais são a principal via de transmissão do vírus HIV.

No país a incidência de tuberculose é de 182 casos novos com baciloscopia positiva por 100.000 habitantes, sendo a seroprevalência de HIV neste grupo de 47% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004b). O *Mycobacterium tuberculosis* (MT) é a

micobactéria mais frequentemente isolada em doentes imunodeprimidos. Num trabalho realizado no Hospital Central de Maputo em 1994, em doentes seropositivos, a tuberculose pulmonar foi a patologia mais frequente neste grupo com uma percentagem de 55% (PERDIGÃO & NUNES, 1994).

Em relação à infecção por *M. bovis* presume-se que a sua presença é elevada em animais. A existência de condições que favorecem a transmissão desta infecção ao ser humano, como é o caso de Moçambique, pode-se tornar num problema sério de Saúde Pública se não forem tomadas medidas adequadas. A real situação deste problema ainda é desconhecida entre nós.

Quanto às MOTT, desconhece-se a sua distribuição e grau de patogenicidade, em particular sobre o pulmão, uma vez que os nossos laboratórios não estão capacitados, por razões económicas, a fazer a tipificação das diferentes micobactérias. Este desconhecimento implica não se saber a verdadeira magnitude do problema e como enfrentá-lo.

A população jovem masculina no sul do país, das províncias de Maputo, Gaza, e Inhambane, devido a problemas económicos e culturais, antes de casar emigra para a África do Sul, trabalhando a maior parte em minas. Nestas minas vivem em condições deploráveis, longe da família, em acampamentos com elevada promiscuidade e, como consequência, Infecções de Transmissão Sexual (ITS) e SIDA. Trabalhos recentes realizados nas minas de ouro da África do Sul indicam que os trabalhadores expostos a poeira de sílica e com prevalência alta de HIV têm condições para adquirirem infecção tuberculosa e outras micobacterioses. Nesta população encontrou-se uma incidência de casos novos de 37/100.000 ao ano de *M. kansasii*, e de 8,8 /100.000 ao ano de *M. scrofulaceum* (CORBETT *et al.*, 1999a).

A maior parte da força de trabalho das minas da África do Sul é proveniente dos países limítrofes, em especial de Moçambique. Perante isto é provável encontrar-se, nos pacientes que recorrem aos serviços de saúde, neste caso ao Hospital Central de Maputo (a unidade de referência) e o HG Machava, além da tuberculose pulmonar por *M. tuberculosis*, o *M. bovis*, e as outras micobactérias não tuberculosas.

Por outro lado questiona-se se alguns casos diagnosticados como TB, com baciloscopia negativa ou tuberculose multirresistente, em doentes infectados com HIV, não seriam doença pulmonar por MOTT.

A identificação das diferentes micobactérias e sua prevalência torna-se pertinente pois:

- implicará uma abordagem mais correcta do paciente imunodeprimido por HIV
- atitudes terapêuticas e profilácticas mais eficazes que se irão reflectir do ponto de vista epidemiológico e que constituem um desafio para o clínico.
- por outro lado a importância clínica e epidemiológica das MOTT nestes doentes não é bem conhecida em África, havendo poucos estudos sobre este assunto.
- outra questão que se coloca é a aplicabilidade da definição de caso de doença pulmonar por MOTT pela ATS em países onde a tuberculose é endêmica e onde grande parte dos doentes iniciam o tratamento de TB sem terem o resultado da tipificação das micobactérias.

O estudo pretende investigar duas questões básicas: a primeira sobre a magnitude da multirresistência aos MAT em doentes seropositivos para HIV, e a segunda, sobre a prevalência das MOTT em doentes HIV+, e a sua repercussão no PNCTL.

3- OBJETIVOS

3.1- Gerais

Determinar o padrão de resistência aos medicamentos antituberculose, em pacientes HIV positivos, portadores de doença pulmonar por micobactéria tuberculosa e micobactéria não tuberculosa na região de Maputo.

Determinar a prevalência das micobactérias não tuberculosas entre estes pacientes infectados por HIV

3.2- Específicos

- ▶ Identificar a resistência aos principais antibacilares S, H, E, R;
- ▶ Identificar factores de risco para as resistências aos MAT;
- ▶ Avaliar as características clínicas, radiológicas, CD4 e perfil hematológico dos doentes estudados;
- ▶ Identificar as patologias associadas a TB, investigadas por fibroscopia;

4- POPULAÇÃO E MÉTODOS

4.1- Período de estudo

Fevereiro de 2002 a Agosto de 2004

4.2- Desenho epidemiológico

Trata-se de um estudo observacional, descritivo de tipo transversal, utilizando uma amostra não aleatorizada de pacientes com serologia positiva para HIV, com o diagnóstico de doença causada por micobactéria tuberculosa e não tuberculosa.

4.3- Caracterização do local de estudo

Os pacientes foram recrutados durante o período de dois anos, no Hospital Central de Maputo, seleccionados das enfermarias de Medicina, do serviço de pneumologia, do hospital dia, que faz atendimento ambulatorio aos doentes seropositivos e do Hospital Geral da Machava, cidade de Maputo.

O Hospital Central de Maputo (HCM) é o hospital de referência do país e de ensino, com capacidade de 1.493 leitos, para onde são transferidos pacientes provenientes das unidades de saúde periféricas e das restantes províncias do país.

O Hospital de Geral da Machava (HGM) é a unidade periférica da cidade de Maputo com capacidade de 243 leitos, onde são internados os doentes com TB que moram longe do centro de saúde, sem condições de fazerem o tratamento ambulatorio, os casos que apresentem mau estado geral com complicações decorrentes da sua doença ou ainda doentes com TB-MR. Ambos os hospitais estão situados na cidade de Maputo.

4.4- Condições de biosegurança

Controle da transmissão hospitalar da infecção por M.Tuberculosis

No HCM as medidas tomadas no sentido de evitar a transmissão nosocomial desta infecção micobacteriana consistem no diagnóstico rápido dos casos suspeitos e conselhos aos doentes sobre higiene e cuidados para diminuir a transmissão. As amostras

da expectoração são enviadas para o Laboratório Nacional de TB que funciona dentro do HCM no prazo máximo de 24 horas, e no mesmo dia temos acesso aos resultados. Face a isto os doentes iniciam de imediato o tratamento adequado para TB. Uma vez que não existem condições físicas para que os casos suspeitos ou mesmo confirmados de TB sejam isolados dos restantes doentes, estes são colocados o mais afastados possível uns dos outros. Logo que o diagnóstico de TB é confirmado, estes doentes são encaminhados para tratamento ambulatorio ou para o HGM de acordo com as suas condições físicas ou logísticas. Os casos TB- MR são enviados para o HGM.

No HGM, para além dos aspectos acima referidos, as enfermarias são amplas, arejadas com janelas opostas à porta, de modo a permitir a ventilação natural de partículas e aerossóis contaminados. Os doentes com TB-MR confirmada ou suspeita são colocados numa enfermaria indicada para este fim. Neste hospital os doentes ficam por um tempo prolongado até recuperarem a sua condição física para fazerem o tratamento ambulatorio.

No HCM são diagnosticados mensalmente, nas enfermarias de medicina, cerca de 25 a 30 casos de tuberculose pulmonar. No Hospital Geral da Machava são mensalmente diagnosticados e tratados cerca de 230 doentes.

Os pacientes foram seleccionados de acordo com critérios de inclusão e exclusão.

4.5- Caracterização da população seleccionada

4.5.1- Critérios de Inclusão

Doentes com mais de 14 anos e de ambos os sexos;

Pacientes HIV positivos confirmados por dois testes rápidos e um ELISA e que se enquadrassem em um dos seguintes subgrupos:

I- Casos novos ou recaídas de tuberculose pulmonar confirmada por 2 baciloscopias positivas de acordo com o método Ziel Nieelsen;

- II- Casos de suspeita clínica e radiológica de tuberculose com baciloscopia negativa ;
- III- Casos de tuberculose multirresistente aos antibacilares confirmado por cultura LJ;
- IV- Doentes com critérios clínicos e radiológicos de suspeita de doença pulmonar por micobactéria não tuberculosa;

4.5.2- Critérios de Exclusão

Foram excluídos do grupo de estudo:

Doentes com tuberculose extra pulmonar.

Doentes com outra doença imunocomprometida (diabetes, insuficiência renal).

Pacientes com doença concomitante terminal ou pre-terminal não SIDA.

Mulheres grávidas.

Doentes com mais de uma semana de tratamento de TB.

Doentes em TARV.

Doentes que não deram o seu consentimento para participarem no estudo.

Doentes com patologia pulmonar de tipo DPOC e carcinoma do pulmão.

4.5.3- Critérios de Diagnóstico de Tuberculose Pulmonar e MOTT

O diagnóstico de tuberculose pulmonar caso novo ou recaída obedece aos critérios definidos pelo Programa Nacional de Tuberculose e Lepra (PNTL) do MINISTÉRIO DA SAÚDE (1997).

- Sintomatologia de tosse com expectoração por mais de três semanas, febre prolongada, sudoração nocturna e emagrecimento progressivo
- Presença de duas baciloscopias positivas ou uma cultura positiva para o *M. tuberculosis* encontradas nas amostras investigadas

- Presença de uma baciloscopia positiva e radiologia sugestiva de tuberculose
- Presença de cultura positiva, mas baciloscopias negativas
- Clínica e radiologia sugestiva de tuberculose, sem confirmação bacteriológica e sem resposta a um curso de antibioterapia convencional.

O diagnóstico de doença pulmonar por MOTT obedece aos critérios definidos pela ATS referidos anteriormente.

4.6- Investigação laboratorial e complementar

De acordo com os diferentes sub-grupos de estudo identificados no protocolo, estes pacientes tiveram uma conduta de investigação laboratorial e complementar diferenciada (Figura 12):

Aos pacientes com baciloscopia positiva para *M. tuberculosis* recolheu-se duas amostras da expectoração para cultura e pesquisa das diferentes micobactérias, e testes de sensibilidade à S, R, H, E.

Nos doentes com tuberculose multirresistente aos antibacilares foram recolhidas duas amostras da expectoração para cultura de micobactérias, e testes de sensibilidade aos MAT.

Os pacientes com suspeita clínica e radiológica de TB, mas com baciloscopia negativa foram submetidos a fibroscopia, onde através da Lavagem Brônquica conseguiu-se amostras para o estudo cultural das diferentes micobactérias, e testes de sensibilidade à R, H, E, S.

Os pacientes com suspeita clínica e radiológica de doença MOTT foram submetidos a fibroscopia com lavagem brônquica. Da lavagem brônquica recolheu-se amostras para cultura de das diferentes micobactérias, e testes de sensibilidade à R, H, E, S.



Figura 12- Fluxograma de Investigação laboratorial

4.6.1- Investigação microbiológica

4.6.1.1- Exame microscópico directo da expectoração

A pesquisa de BAAR da expectoração ou lavagem brônquica foi realizada empregando pesquisa directa com o método de coloração Ziehl-Nielsen, com fucsina ou fluorescência com auramina.

Duas amostras da expectoração matinais, foram obtidas para pesquisa de micobactérias. Colheu-se cerca de 2-5ml da expectoração proveniente do pulmão profundo e não da saliva, ou da mucosidade da região nasal, após prévia explicação ao paciente (SEATON & LEITCH, 1989).

As amostras foram colectadas em recipientes estéreis e enviados para processamento no Laboratório Nacional de Referência da Tuberculose. Quando havia atraso no envio destas amostras elas eram refrigeradas .

De acordo com o método ZN as lâminas foram coloridas com fuccina fénica quente, descoloridas com ácido e álcool, e de novo coloridas com azul de metileno; os esfregaços foram observados ao microscópio óptico, com uma objectiva de imersão, visualizando-se os BAAR como bastonetes vermelhos em fundo azul (WYPLOSZ *et al.*, 1997).

No método de fluorescências a fuccina é substituída pela auramina e os esfregaços observados com o microscópio de fluorescência (WYPLOSZ *et al.*, 1997). Neste caso os bacilos aparecem brilhando num fundo escuro, como um céu estrelado. O resultado do exame microscópico é exprimido quantitativamente.

O exame microscópico coloca em evidência as bactérias que pertencem ao género *Mycobacterium*, mas não permite identificar a espécie micobacteriana.

4.6.1.2- Cultura para micobactéria

A cultura é mais sensível do que o exame microscópico, permitindo a identificação da micobactéria isolada, assim como a realização dos testes de sensibilidade aos MAT. No exame cultural, utiliza-se o meio Lowenstein-Jensen e o Stone-Brink. As colónias do *M. tuberculosis* normalmente desenvolvem-se em 21 a 27 dias, enquanto as do *M. bovis* e do *M. africanum* surgem em mais de um mês e o *M. microtti* em 6-12 semanas. Os resultados são exprimidos quantitativamente em número de colónias por tubo.

Para o isolamento e identificação das diferentes micobactérias, os métodos vulgarmente usados de crescimento e cultura para o *M. Tuberculosis* são aceitáveis também para a maioria das espécies MOTT.

Estas amostras foram processadas no Laboratório Nacional de Referência de TB cuja estrutura física fica dentro do HCM. Este laboratório tem controle periódico de qualidade, realizado pelo National Institute of Public Health (NIPH), de Oslo (Noruega). O desenvolvimento deste trabalho ficou sob a tutela da sua directora Prof. Dra Elizabete Coelho.

Em relação às MOTT, a observação das culturas é semanal, pois há um grupo de micobactérias cujas colónias aparecem com menos de uma semana. O crescimento em culturas foi quantificado de acordo com o número de colónias visíveis.

4.6.1.3- Tipificação das micobactérias

As amostras recolhidas no estudo de MOTT foram identificadas e tipificadas pelo Laboratório de Patogénese Bacteriana e Biologia Molecular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (Universidade Estadual de Campinas), Campinas, S. Paulo, Brasil sob a responsabilidade do seu Director Prof. Marcelo de Carvalho Ramos.

O envio das amostras para o Brasil obedeceu às normas de biossegurança estabelecidas internacionalmente. Os tubos com o material congelado e devidamente identificado, foram acondicionados dentro de caixas de Isopor, contendo uma fonte de resfriamento (gelo seco). A tipificação das MOTT seguiu as seguintes técnicas de biologia molecular: “Polymerase Restriction Analysis“ (PRA- PCR) que utiliza a amplificação de trecho do gene *hsp65* e examina o produto da restrição desse fragmento com as enzimas *BsteII* e *HaeIII*; e o o Gen-Probe. As espécies do complexo MBT foram separadas pela análise do polimorfismo do gene *gyrB*.

▪ GEN-PROBE:

A identificação de alguns isolados foi feita pelo método AccuProbe® M. tuberculosis complex Culture Identification Test (Gen-Probe® Incorporated, San Diego, CA, USA), conforme instruções do fabricante. O método consiste no emprego de sondas

específicas de DNA de fita simples que hibridizam com o rRNA da respectiva espécie micobacteriana, formando um híbrido estável DNA:RNA marcados com material quimioluminescente. Os híbridos estáveis são submetidos ao sistema enzimático de emissão de luz, que é medida em luminômetro da Gen-Probe®. Considera-se resultado positivo quando a leitura for igual ou maior do valor de corte (30.000LU). Utilizou-se como controle positivo MT H37Rv e *M. avium* (IWGMT) como controle negativo.

- PRA-PCR: Identificação de micobactérias através da análise de fragmentos de restrição de produtos de PCR (PRA).

A exploração de sítios genômicos polimórficos de micobactérias, como os genes *hsp65* permitiu a caracterização de padrões de restrição típicos de diversas espécies de micobactérias. Desse modo, uma vez amplificados trechos desses genes e digeridos os produtos com enzimas específicas, é possível caracterizar, ao nível de espécie, uma razoável variedade de isolados.

Métodos:

A- Extração rápida do DNA bacteriano para análise do gene *hsp65* e *gyrB*:

- 1- Adicionar os 01 alça da bactéria à 500µl de Tampão TE (Tris-HCl pH 8.3, 1 mM EDTA) junto com 1% Triton X-100.
- 2- Colocar o tubo preparado em banhomaria a 100°C por 10 minutos (em placa aquecida em fervura vigorosa). Esta etapa deve, necessariamente, ser realizada no laboratório de micobactérias, dentro da capela de segurança.
- 3- A seguir, retirar os tubos, colocar em suportes e levar ao “freezer” -20°C por 20 minutos.

Repetir os itens 2 e 3 por três vezes.

- 4- Centrifugar em microcentrífuga 10×10^3 rpm por 10 minutos. Colectar apenas o sobrenadante (DNA) com pipetador e congelar a -20°C .

B- Amplificação do *hsp65*:

A amplificação do gene *hsp65* e a restrição dos fragmentos amplificados seguiu o protocolo proposto por TELENTI et al, 1993.

Adicionou-se 5 μL do sobrenadante (DNA extraído) obtido na etapa anterior a uma solução de volume final 50 μL contendo: dNTPs 200 μM , TaqPolymerase 1,25U, MgCl_2 1,5mM, Primers TB11: 5'- ACC AAC GAT GGT GTG TCC AT – 3' e TB12: 5' - CTT e volum GTC GAA CCG CAT ACC CT – 3'. A amplificação é feita com os seguintes tempos e temperaturas: $94^\circ\text{C} - 5'$; 45 ciclos com $94^\circ\text{C} - 1'$, $65^\circ\text{C} - 1'$, $72^\circ\text{C} - 1'$ e extensão final com $72^\circ\text{C} - 10'$.

Os produtos amplificados foram visualizados por eletroforese em gel de agarose a 1% a 100V por 1minuto.

C- Digestão pela *BstEII*

A restrição é realizada preparando um mix contendo 5U da enzima *BstEII* (New England BioLabs, Schwalbach, Germany), 2,5 μL do tampão, 0,5 μL de BSA e água num volume total de 25 μL . Incubada a 60°C por 90 minutos. Os fragmentos amplificados foram visualizados por eletroforese em gel de agarose a 3% a 100V por 90 minutos.

D- Digestão pela *HaeIII*

A restrição é realizada preparando um mix contendo 5U da enzima *HaeIII* (New England BioLabs, Schwalbach, Germany), 2,5 μL do tampão e água no volume total de 25 μL . Incubada a 37°C por 90 minutos. Os fragmentos amplificados foram visualizados por eletroforese em gel de agarose a 3% a 100V por 90minutos.

E- Análise do gel após a digestão pelas enzimas

O cálculo do peso das bandas foram feitas com o auxílio do programa Kodak Digital Science® - 1D Image Analyses Software Windows V 3.0 (New Jersey – U.S.A.). Utilizou-se padrões H37Rv e IWGMT (*M. avium*) e água (controle de qualidade). O valor das bandas foram analisados através do site disponível via internet no endereço: <http://app.chuv.ch/prasite>

F- Análise da sequência polimórfica de DNA pelo gene *gyrB*

As cepas do complexo MBT foram separadas pela análise do polimorfismo do gene *gyrB* de acordo com o protocolo proposto por NIEMANN et al., 2000 e CHIMARA et al., 2004.

Os primers utilizados para análise apresentam a seguinte sequência: MTUBf (5'TCG GAC GCG TAT GCG ATA TC 3') e MTUBr (5' ACA TAC AGT TCG GAC TTG CG 3') amplificando um fragmento de 1.020pb do gene *GyrB*. Cinco microlitros de DNA obtido pela extracção rápida foram usados para a reacção de amplificação em um volume final de 50-µl. A reacção consiste de: 10 mM Tris-HCl (pH 8.3), 50 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂, 200 µM (each) dNTP, 20 pmol de cada primer, e 1 U de Taq DNA polymerase. As amplificações são realizadas em termociclador com as seguintes temperaturas: desnaturação a 95°C por 1 min, anelamento a 65°C por 1,5 minuto e extensão a 68°C for 1.5 min em 30 ciclos.

Os produtos de PCR foram digeridos com as enzimas de restrição *RsaI*, *SacII* e *TaqI* (New England BioLabs, Schwalbach, Germany), utilizando 5U da enzima num volume total de 25µL e analisadas por eletroforese em gel de agarose 2 %. (NIEMANN, 2000; CHIMARA, 2004).

4.6.2- Teste de identificação da sensibilidade aos medicamentos antituberculose

Os testes de sensibilidade aos MAT são os marcadores disponíveis para estudo epidemiológico da tuberculose. Contudo uma das suas limitações para além da demora da resposta, é o facto de durante o tratamento da tuberculose frequentemente os bacilos

criarem resistências aos MAT o que modifica o perfil de susceptibilidade a estes medicamentos (VAN SOOLINGEN, 2001).

Para os testes de sensibilidade aos antibacilares usa-se a variante económica do método da proporção ou LJ. A resistência a H,S,R e E foram testadas usando culturas impreguenadas com estes medicamentos.

O critério de resistência usado pelo Laboratório de Referência é a Concentração Inibitória Mínima (CIM), definida como a mais baixa concentração do medicamento que impede o crescimento (teste indirecto) de menos de 20 colónias de *M.tuberculosis*. A CIM é calculada para ambas as estirpes: uma tipo teste, e outra selvagem isolada de pacientes sem tratamento prévio de TB. Uma vez que a CIM é encontrada calcula-se um índice de resistência (IR) dividindo a CIM da estirpe teste pela CIM da selvagem. A resistência ao medicamento foi definida desta forma: sensíveis = $IR < 4$, duvidosa = $IR = 4$, resistente $IR > 4$.

Todas as culturas positivas foram testadas para os antibacilares de acordo com as seguintes concentrações:

H.....0.025, 0.05, 0.1, 0.2 e 1 μ /ml

R.....4.0, 8.0, 16.0, 16.0, e 64 μ /ml

S.....2.0, 4.0, 8.0, 16.0 e 32 μ /ml

E.....1.0, 2.0, 4.0, 8.0 e 16.0 μ /ml

4.6.3- Técnica da fibroscopia/lavagem brônquica

A utilização da fibroscopia no estudo das complicações pulmonares nos doentes com HIV/SIDA, permitiu uma diversidade de métodos de recolha de material de zonas distais do pulmão, conducente a um diagnóstico mais rápido e acurado (DOMINIGUEZ *et al.*, 2003).

Critérios de exclusão: Doentes com quadro de insuficiência respiratória aguda com $Sa O_2 < 85\%$, crise de asma, alterações graves da coagulação, isquémia do miocárdio, insuficiência ventricular grave, e aneurisma da crossa da aorta (PEREIRA LEITE, 1991).

A técnica utilizada constou dos seguintes passos:

Consentimento do paciente após explicação verbal da rotina do exame. O doente foi aconselhado a não comer 4 a 6 horas antes do procedimento e não beber 2 horas antes.

Uma via endovenosa foi colocada aos doentes antes do início da técnica e manteve-se até ao seu final. Fez-se uma prémedicação por via intramuscular de 12,5 mg de Diazepan e 0,6 mg de Atropina. Aguardou-se 30 minutos para início do exame.

O paciente foi colocado numa marquesa em posição de decubito dorsal, com o oxímetro ligado. Nos casos em que a saturação de oxigénio era inferior a 92%, foi colocado oxigénio suplementar. Iniciámos o exame começando com anestesia nasal com lidocaína sob a forma de gel. Avisámos o paciente sobre o sabor desagradável do anestésico e sensação de desconforto (SEATON & LEITCH, 1989).

Ao introduzir o fibroscópio por via nasal, instilou-se lidocaína a 2% (20mg/ml), sob visão directa, nas cordas vocais para anestesia desta zona. Fez-se gentilmente a progressão do fibroscópio até à traqueia onde foi administrado mais 2,5 ml de lidocaína, e avançámos em direcção à carina e brônquios segmentares e subsegmentares de ambos os pulmões. O total da lidocaína usada não ultrapassou 8,2 mg/Kg (20 ml), ou seja correspondente a um doente de cerca de 50Kg (BRITISH THORACIC SOCIETY, 2001).

Lavagem Brônquica

Ao realizar este procedimento injectou-se aliquotes de 20 ml de soro fisiológico, em 4 a 5 seringas, no brânquio segmentar ou lobar. A escolha do segmento seleccionado obedeceu às alterações radiográficas. O fibroscópio foi encravado no brânquio segmentar ou subsegmentar escolhido e através do canal interno do fibroscópio e

injectou-se a solução salina. Colocou-se o mínimo de lidocaina nos segmentos seleccionados de modo a não alterar os resultados microbiológicos das amostras. O material foi aspirado com a mesma seringa sob pressão adequada de modo a não alterar as paredes brônquicas e depois colocado em frascos esterilizados, e enviado para estudos microbiológicos e citológicos de modo a que o seu transporte não ultrapassasse mais de 2 horas (SEATON & LEITCH, 1989). Por vezes quando não se conseguia produto suficiente na aspiração com a seringa, utilizava-se uma conexão ligada a um aspirador mecânico.

Limitações desta técnica: por vezes em pacientes nos quais o diagnóstico da tuberculose não foi estabelecido pela baciloscopia na expectoração, a pesquisa de BARR por microscopia na Lavagem Brônquica também pode ser negativa, devido aos agentes anestésicos que normalmente se usam poderem ser letais para o MT. Neste caso a cultura é que confirma o diagnóstico (DUNLAP *et al.*, 2000; BRITISH THORACIC SOCIETY, 2001).

4.6.4- Estudo serológico do HIV

- Foi recolhida uma amostra de sangue venoso de 5 ml para se fazer o teste rápido de HIV. O método utilizado para identificação do HIV1 e HIV2 são dois testes rápidos o UNI GOLD e DETERMINE;
- UNIGOLD- tipo de teste de imunocromatografia, com amostra preconizada de sangue, plasma ou soro. O fabricante é Trinity Biotech, Ireland. Num trabalho realizado por Stakteas SS, Vergara AV, Rayfield MR, Barreto AB e colaboradores encontraram para este teste, uma sensibilidade de $99,5\% \pm 2,45$ e uma especificidade de $100\% \pm 1,96$ (STAKTEAS *et al.*, 2001).
- DETERMINE, Abotts; este é um tipo de teste de Imunocromatografia cujo fabricante é Abott Diagnostic, USA, utilizando como amostra o sangue, soro ou saliva. No mesmo trabalho anteriormente referido para o Unigold os autores encontraram para este teste uma sensibilidade de $100\% \pm 1,96$ e uma especificidade de $99,5 \pm 2,04$

Estes resultados foram todos reconfirmados por ELISA.

O teste para identificação do HIV foi realizado após consentimento do paciente.

Os doentes após terem conhecimento do resultado do teste de HIV, caso fossem positivos eram encaminhados para uma consulta apropriada e aconselhamento pós-teste.

4.6.5-Avaliação da infecção HIV

ESTUDO IMUNOLÓGICO

A contagem dos linfócitos T-Helper designados por células CD4 no sangue periférico, é um marcador importante do grau de atingimento imunitário pelo HIV e TB/MOTT, portanto da severidade da doença. Reflecte os mecanismos patogénicos subjacentes e evolução clínica do doente independentemente do tratamento.

A determinação da contagem de células CD4 constituiu um dos parâmetros fulcrais de avaliação no decurso da infecção HIV.

Quando o CD4 atinge valores inferiores a 100/mm³ aumenta a probabilidade de surgimento das MOTT, e no caso desta contagem ser inferior a 50 a suspeita aumenta.

Durante a infecção HIV observamos não apenas uma depleção da contagem total de CD4 mas também uma inversão da relação CD4/CD8.

O método usado para contagem dos Linfócitos CD4/CD8, marcadores da imunodeficiência, foi a citometria de fluxo. A citometria de fluxo representa um método rápido, objectivo e quantitativo de análise de células, núcleos, cromossomas, mitocôndrias ou outras partículas em suspensão. O princípio em que se baseia esta tecnologia é o de fazer passar células ou outras partículas em suspensão, alinhadas uma a uma, em frente a um feixe luminoso.

Valores considerados normais no sangue periférico de pacientes com idade superior a 11 anos: CD4: 500-2000; CD8: 300-900, CD4/CD8: 1-3.3.

MÉTODO

As células CD4 e CD8 foram analisadas e quantificadas por Citometria de Fluxo usando o equipamento Epics-XL-mcL- Backman Coulter. É um sistema automatizado de quatro cores. Permite a caracterização celular em diferentes estádios mediante o uso de anticorpos monoclonais conjugados fluoresceína contra marcadores de superfície.

Os anticorpos monoclonais são o CD4 FITC (Fluoresceína Isotiocionato) CD8 PE (Ficoeritrina) CD3 PE-CY5 (Ficoeritrina mais Tanden).

Nesta técnica usamos uma metodologia de lise-sem-lavagem, através da utilização de reagentes TriTest os quais permitem, pela análise no Multitest, software próprio da BD e integrado no equipamento, a utilização de uma nova técnica de selecção de populações (gating), proporcionando resultados precisos em tempo diminuto.

As contagens foram executadas numa dupla plataforma onde se faz a preparação e depois a leitura no equipamento anteriormente referido. Em simultâneo faz-se a leitura do hemograma no ACT5. A leitura do CD4 é em percentagem e posteriormente o cálculo do número absoluto é em função da CTL por meio de uma regra de três simples.

4.6.6- Estudo do perfil hematológico

As alterações hematológicas na SIDA são frequentes e traduzem-se habitualmente por citopénias, podendo estar atingidas uma ou mais séries: Hgb <10g/dl, hematócrito <40%, linfócitos <1500mm³, plaq.<150000. É aceite a responsabilidade do HIV na génese destas anomalias, ainda que os mecanismos exactos não estejam bem esclarecidos. Considera-se anemia moderada quando os valores da Hgb são entre 8-14 g/dl nos homens e nas mulheres entre 8-12 g/dl; anemia severa quando a Hgb tem níveis inferiores a 8 g/dl em ambos os sexos.

Neste estudo efectuamos a análise da formula leucocitária, o HTC, Hgb, e plaquetas.

4.6.7- Estudo das alterações bioquímicas

Outros exames que têm merecido atenção são as determinações da albumina sérica, da desidrogenase láctica e da fosfatase alcalina. Os níveis de albumina encontram-se muitas vezes diminuídos, valores inferiores a 20g/dl estão associados a pior prognóstico. A LDH tem também demonstrado importância prognóstica (PINA, 1990).

Nos doentes com MOTT e TB disseminada, a LDH pode ser superior a 1.000 ou normal nos casos de TB sem disseminação (QUIST & HILL, 1995).

A fosfatase alcalina costuma estar aumentada cinco vezes mais em casos de MOTT e ser superior à LDH.

Os níveis de ureia e creatinina são também avaliadas, uma vez que alguns trabalhos mostram que a creatinina está mais aumentada em doentes HIV positivos (EL-SOLH & NOPPER, 1998).

Faremos neste trabalho o doseamento destes parâmetros.

4.6.8- Análise radiológica

As radiografias foram observadas por um pneumologista com desconhecimento dos resultados microbiológicos.

As radiografias foram divididas em 6 zonas: zona superior direita e esquerda, zona média direita, e o equivalente esquerdo, e zona inferior direita e esquerda.

As alterações radiológicas foram classificadas como opacidades nodular/miliar, difusa ou intersticial, presença ou não de adenopatias torácicas, e lesões localizadas como bronquiectasias e cavidades.

Os pacientes que na investigação apresentavam confirmação laboratorial para tuberculose pulmonar ou MOTT, foram protocolados e para cada um deles preenchida uma ficha com a identificação, dados demográficos, clínicos, laboratoriais e radiológicos (ANEXO 7).

4.7- Análise estatística

Os dados foram analisados em Stata Intercooled versão 8.2. Na análise dos resultados dividiu-se a amostra em 2 grupos, o dos pacientes com estirpes sensíveis (ES) e estirpes resistentes (ER) aos MAT. Usou-se a análise univariada para a descrição dos factores demográficos e dos factores relacionados à resistência, utilizando-se o teste de Chi quadrado para as significâncias. Em relação aos valores hematológicos empregou-se o teste de Mann-Whitney U. Em ambos os testes tomou-se 0.05 como o nível de significância. No estudo da correlação da contagem de CD4/CTL foi usada a correlação de Pearson

As variáveis a estudadas foram:

- sexo, idade, local de proveniência, ocupação, antecedentes;
- positividade da baciloscopia e da cultura no diagnóstico da TB
- Identificar a resistência aos diferentes medicamentos da TB
- características clínicas das ER/ES no grupo de TB
- perfil hematológico das ER/ES
- lesões radiológicas nos pacientes com resistência aos MAT de acordo com o nível de CD4 ;
- resistência aos antibacilares na MOTT
- perfil clínico, laboratorial e radiológico do grupo MOTT
- patologias associadas às micobactérias em doentes submetidos a fibroscopia
- contagem de CD4 e de linfócitos totais

4.8- Considerações éticas

Trata-se de um estudo clínico epidemiológico de tipo observacional, de pacientes inseridos em rotina de atendimento e tratamento padronizados. O estudo foi aprovado pela comissão científica da Universidade Eduardo Mondlane de Moçambique, e

pelo Comité de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Anexos 4 e 5).

A todos os doentes foi explicado o objectivo do trabalho e os prováveis efeitos colaterais que poderiam surgir. Em seguida, após leitura na presença de testemunha, conforme estabelecido pela Convenção de Helsínqui em 2000, e em documentos subsequentes por ela gerados (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 1997), foi solicitado o seu Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 6). Não houve qualquer alteração nos esquemas de tratamento estabelecidos, pois não se tratava de estudo do tipo ensaio terapêutico.

Foram realizados exames laboratoriais e complementares, adicionais à rotina de investigação já estabelecida para os casos estudados com risco mínimo de efeitos colaterais.

Manteve-se a confidencialidade dos dados dos pacientes.

4- RESULTADOS

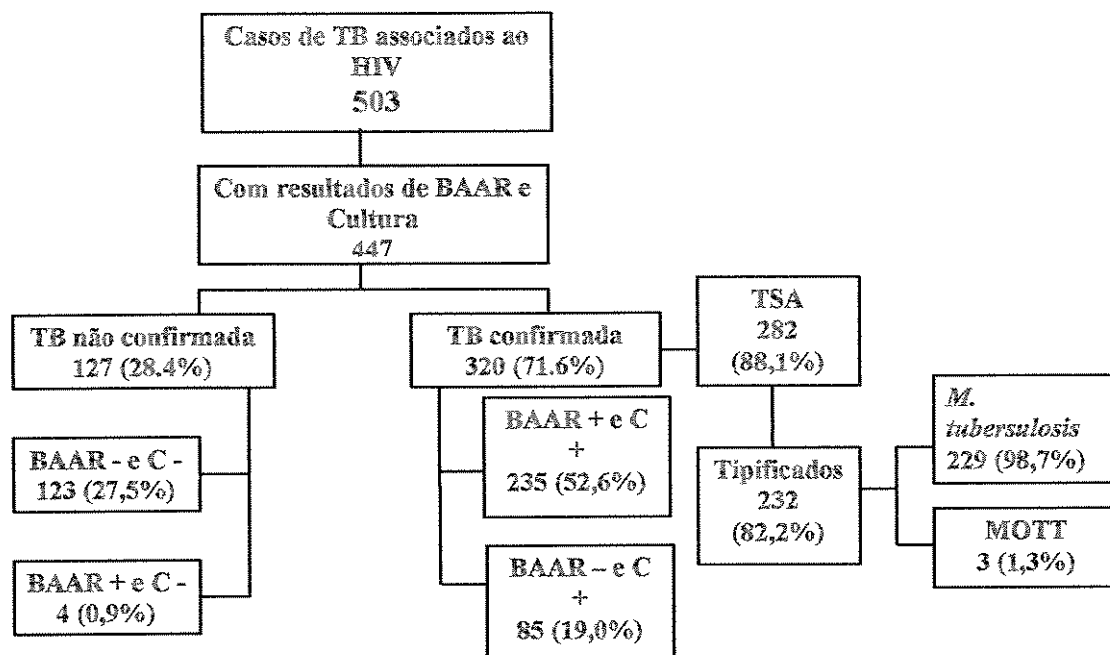
5.1- População de estudo

Durante o período de pesquisa nas unidades de saúde referidas, foram estudados 503 doentes todos sendo seropositivos para o HIV. Nenhum destes doentes tinha conhecimento anterior sobre a sua imunodepressão. Este grupo com diagnóstico confirmado ou sugestivo de TB já estavam em tratamento, mas por um período não superior a uma semana.

Os resultados que resultaram deste trabalho foram: dos 503 doentes, e em 447 temos os resultados das baciloscopia exame directo e das culturas. Dos 447 doentes com BAAR+ ou BAAR-, 320 tinham culturas positivas. A este grupo foi solicitado testes de sensibilidade aos antibióticos antituberculose (TSA) e a tipificação das micobactérias. Em relação aos TSA obtivemos resultados de 282 isolados uma vez que em 38 pacientes não houve cruzamento dos resultados laboratoriais com os das fichas individuais.

No caso da tipificação das micobactérias conseguimos até ao momento da análise dos dados, os resultados de 232 amostras.

Fluxograma dos resultados obtidos em 503 doentes envolvidos no estudo



Quadro 5, observámos que de 447 doentes, em 235 (52,57%) obtivemos concordância entre os resultados da cultura e a baciloscopia, com uma sensibilidade de 73,44% e especificidade de 97,85%. Neste grupo apenas 4 casos (0,89%) tiveram BAAR+ e culturas negativas. Contudo, é importante chamar a atenção para o número de doentes com baciloskopias negativas 208 (46,53%), muito próximo dos resultados de BAAR+ (239 [53,46%]).

Nesta amostragem foi grande o número de doentes nos quais a cultura não confirmou o diagnóstico definitivo de tuberculose, 127 (28,4%).

A baciloscopia continua sendo um instrumento importante no diagnóstico da tuberculose pulmonar e a cultura, o padrão ouro como método microbiológico mais acurado para confirmação bacteriológica.

Em 85 doentes (19%) o diagnóstico bacteriológico da tuberculose foi confirmado apenas pela cultura. Estes resultados mostram o desafio do diagnóstico de tuberculose pulmonar nas formas BAAR negativas ou pouco bacilíferas (Quadro 5)

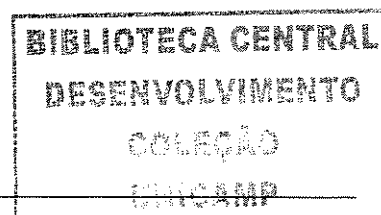
Quadro 5- Sensibilidade e especificidade da baciloscopia e da cultura como padrão ouro, nos 447 doentes estudados

		Cultura		
		+	-	
BAAR	+	235	4	239
	-	85	123	208
		320	127	447

	Percentagem
Sensibilidade	73.44
Especificidade	97.85

5.1.1- Características demográficas

Nesta população a maioria dos doentes eram do sexo masculino 297 (61,75%) e 184 (38,25%) mulheres na relação de 1,6. A idade mediana nos homens foi de 34 anos e nas mulheres de 32, com as idades variando de 14 a 70 anos. A faixa etária predominante nas mulheres foi dos 15 aos 45 anos e nos homens dos 25 aos 45. Quatrocentos e trinta e um indivíduos (89,61%) eram de raça negra e apenas 47 (9,77%) caucasianos. Quanto ao local de residência a maioria dos doentes eram da cidade de Maputo (453 [94,18%]) assim como 382 (79,41%) tinham nascido nesta cidade, capital do país. Nas profissões o grupo de mulheres domésticas 147 (30,56%) foi o predominante seguido de trabalhadores de outros serviços 72 (14,97%), operários da construção civil 56 (11,4%) e por último o grupo dos mineiros 37 (7,69 %) (Quadro 6).



Quadro 6- Distribuição dos pacientes de acordo com as características demográficas estudadas

Variavel		%
Idade em Anos (mediana+IQR)	33	27-41
Masculino	34	28-41
Feminino	32	25-41
Sexo		
Masculino	297	61,75
Feminino	184	38,25
Raça		
Negra	431	89,60
Caucasóide	47	9,77
Outra	3	0,63
Local de nascimento		
Maputo	382	79,41
Gaza	53	11,02
Outras	26	5,41
Tete	20	4,16
Local de Residência		
Maputo	453	94,18
Niassa	13	2,70
Outras	8	1,66
Gaza	7	1,46
Profissão		
Doméstica	147	30.56
Outros Servicos	69	14.35
Construção	55	11.43
Comércio, Finanças	50	10.4
Mineiro	37	7.69
Indústria Manufactureira	33	6.86
Transporte e Comunicação	25	5.2
Motorista	19	3.95
Agricultura, Silvicultura e pesca	17	3.53
Desconhecido	16	3.33
Serviços Administrativos	11	2.29
Reformado	2	0.42

5.1.2- Características clínicas da tuberculose

Para fins de análise os pacientes estudados foram divididos em dois sub-grupos de acordo com a presença de infecção por estirpes resistentes (ER) ou sensíveis (ES) aos medicamentos antituberculose. Os doentes seleccionados para este estudo apresentavam apenas tuberculose pulmonar, sendo as formas extrapulmonares excluídas.

Como sintomas frequentes apresentaram: emagrecimento em 282 (100%), febre em 281 (99,65%), tosse em 241 (85,46%), dor torácica em 188 (66,67%), dispneia em 128 (45,34%) e diarreia em 107 (37,94%).

Nos sinais físicos pesquisados as adenopatias palpáveis (cervicais e supraclaviculares) estiveram presentes em 113 doentes correspondendo a 40,07%, com igual frequência nos dois sub-grupos (ER e ES), sem que houvesse diferença significativa.

O Status Performance foi analisado de acordo com a seguinte classificação:

SP I- sintomático, completamente ambulatorio,

SP II- sintomático ambulatorio mais de 50% ao dia ,

SP III- sintomático ambulatorio menos de 50% ao dia,

SP IV- acamado.

Classificação da Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

A maioria dos doentes tinha um SP I –(139 [49,29%]); SP II (93 [32,96%]), não havendo diferença significativa entre os grupos ER e ES.

Quadro 7- Distribuição das características clínicas e radiológicas nos 282 doentes com resultados de TSA, de acordo com presença de estirpes resistentes e sensíveis aos medicamentos antituberculose

Variável	Grupo de Pacientes				Total		OR	ORCi	P	p*
	ER		ES		N	%				
	N	%	N	%						
Febre										
Não	0	0.00	1	0.43	1	0.35				
Sim	50	100.00	231	99.57	281	99.65			0.64	
Emagrecimento										
Sim	50	100.00	232	100.00	282	100.00				
Tosse										
Não	7	14.00	34	16.64	41	14.54				
Sim	43	86.00	198	85.34	241	85.46	1.05	0.44-2.54	0.91	
Dor Torácica										
Não	22	44.00	71	30.60	93	32.98				
Sim	28	56.00	160	68.97	188	66.67	0.56	0.30-1.06	0.18	
Não Sabe	0	0.00	1	0.43	1	0.35	0.00			
Adenopatias palpáveis										
Não	29	58.00	140	60.34	169	59.93				
Sim	21	42.00	92	39.66	113	40.07	1.10	0.59-2.05	0.76	
Diarreia										
Não	27	54.00	147	63.36	174	61.70				
Sim	23	46.00	84	36.21	107	37.94	1.49	0.80-2.77	0.40	
Não Sabe	0	0.00	1	0.43	1	0.35	0.00			
Dispneia										
Não	23	46.00	128	55.17	151	53.55				
Sim	27	54.00	101	43.53	128	45.39	1.49	0.80-2.76	0.32	
Não Sabe	0	0.00	3	1.29	3	1.06				
Status Performance										
Grupo I	23	46.00	116	50.00	139	49.29				
Grupo II	15	30.00	78	33.62	93	32.98	0.97	0.48-1.98		
Grupo III	11	22.00	28	12.07	39	13.83	1.98	0.86-4.58		
Grupo IV	0	0.00	1	0.43	1	0.35	0.00		0.43	0.55
Sem Informação	1	2.00	9	3.88	10	3.55	0.56	0.07-4.68		
Radiologia	49		216		265					
Intersticial	34	69.39	150	69.44	184	69.43	1.00	0.51-1.97	0.99	
Miliar	14	28.57	40	18.52	54	20.89	1.83	0.89-3.76	0.23	
Linfadenopatias Torácicas	16	32.65	65	30.95	81	31.27	1.08	0.56-2.11	0.81	
Bronquiectasias	15	27.75	58	30.61	73	28.29	1.15	0.58-2.27	0.69	
Cavidade	9	18.00	22	9.48	31	10.99	2.10	0.89-4.91	0.08	
Bilateral	44	89.80	173	88.78	217	84.11	1.83	0.68-4.96	0.23	

p* Teste de Chi quadrado para tendencia excluindo-se a categoria nao sabe; ER = Sub grupo com estirpe resistente; ES = Sub grupo com estirpe sensivel

5.1.3- Manifestações radiográficas

O padrão dominante nesta amostra foi o atípico em que o padrão radiológico lesão intersticial é o mais frequente (184 [69,43%]) seguida das linfadenopatias torácicas (81 [31,27%]) e o padrão miliar em (54 [20,89%]). Em relação às manifestações radiológicas atípicas não houve diferença entre os sub grupos ER e ES.

As cavidades, forma de apresentação clássica esteve presente em 31 doentes (10,99%) tendo sido mais frequente no sub grupo ER e nos doentes previamente tratados (PT). No sub grupo das ES, 22 pacientes (9,48%) apresentaram cavidades, contra 9 doentes do sub grupo ER (18%).

Bronquiectasias apresentaram-se em 15 casos do sub grupo ES (27,75%), e em 58 casos do sub grupo ER (30,61%).

5.1.3.1- Relação entre o padrão radiológico e a contagem de CD4

As alterações radiológicas da tuberculose pulmonar surgiram nesta amostragem distribuídas de acordo com contagem de CD4 como mostram o Quadro 8 e o Figura 13.

Quadro 8- Distribuição dos padrões radiológicos dos doentes de acordo com a contagem de CD4.

Padrões radiológicos	min	Q1	Mediana CD4	Q3	max	N
Intersticial	1	52	139	354	2801	295
Miliar	1	49,5	124	262,5	1850	76
LAD	1	42	107,5	264	2661	198
Cavidade	1	112	262	570	1147	52

Q1 Primeiro quartil; Q3 Terceiro quartil

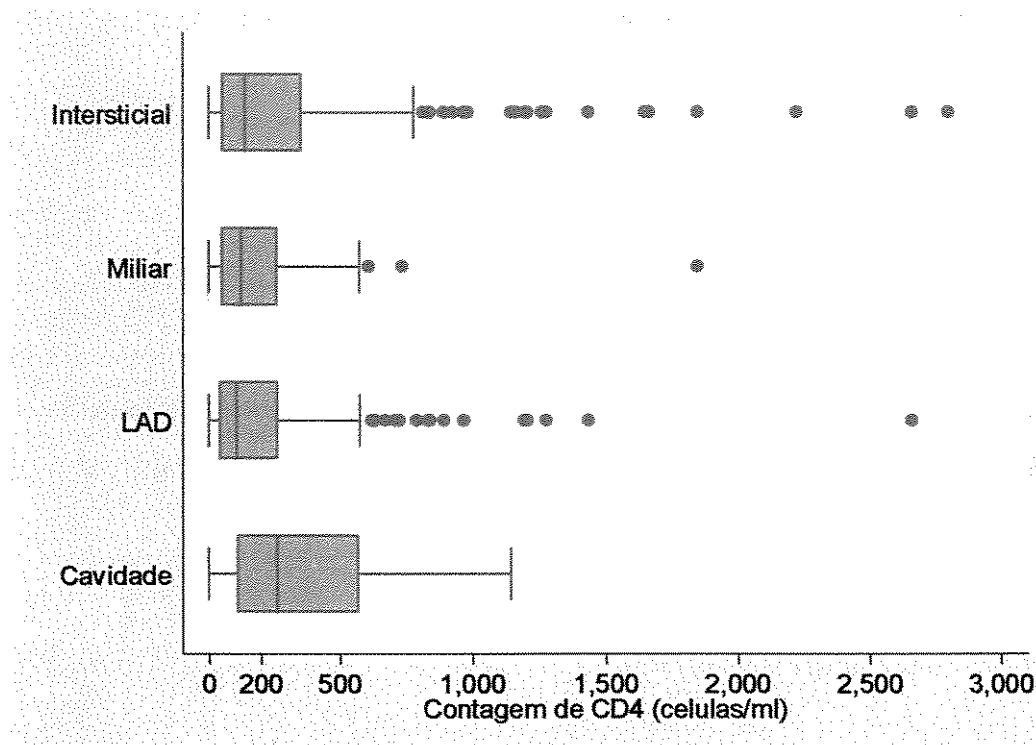


Figura 13- Distribuição dos doentes de acordo com o padrão radiológico e a contagem de CD4

5.1.4- Características hematológicas e bioquímicas

A Hgb é considerada um factor de mau prognóstico quando inferior a 8g/dl e em ambos os sub-grupos analisados a anemia foi de 8,1g/dl no ER e 7,8g/dl no ES.

O HTC < 40 observado em ambos os sub-grupos normalmente é um indicador da evolução da doença HIV. A fosfatase alcalina (FA) apresenta uma mediana de 112 U/L nos sub grupos ER e de 109 U/L no sub grupo ES. Estes valores são similares para ambos os sub-grupos e pouco elevados (Quadro 9). Na tuberculose a FA pode estar normal ou elevada quando existe disseminação como no caso da TB miliar. O aumento é 5 vezes maior nas MOTT. Níveis de LDH > 250 U/L são encontrados igualmente tanto no sub grupo ER (327,5 U/L) como no sub grupo ES (316,0 U/L). Os doentes com tuberculose pulmonar localizada podem ter valores normais ou moderadamente elevados de LDH, não

ultrapassando 400 U/L. Valores mais elevados encontram-se nas formas de TB disseminada, resultado da agressão tecidular pela formação de granulomas. Quando na TB estes valores ultrapassam 1.000 U/L é normalmente um sinal de mau prognóstico e é apenas observada na forma de TB disseminada (QUIST, 1995). Albumina baixa inferior a 20g/dl é um parâmetro da evolução da doença HIV como se encontra nestes resultados (Quadro 10).

Em relação a todos estes valores avaliados verifica-se que não houve diferença significativa entre os resultados nos dois sub-grupos ER e ES (Quadro no 9).

Quadro 9- Distribuição dos pacientes segundo os parâmetros laboratoriais apresentadas entre as estirpes resistentes e sensíveis aos medicamentos anti tuberculose

Variavel	ER			ES			p*
	Mediana	Q1	Q3	Mediana	Q1	Q3	
Hemoglobina g/dl	8.1	6.3	9.4	7.8	6.3	9.1	0.47
HTC %	23.7	20.2	29.7	23.6	19.2	27.4	0.44
Leucócitos cels/mm3	6200.0	4600.0	10200.0	6300.0	4400.0	9300.0	0.92
Linfócitos cels/mm3	1195.7	800.0	2225.6	1100.0	686.0	1800.0	0.20
CD4 cels/mm3	112.0	53.0	237.0	171.0	60.0	385.5	0.25
Fosfatase alcalina U/L	112.0	79.5	137.5	109.0	77.0	164.0	0.54
Lactato desidrogenase U/L	327.5	255.5	399.0	316.0	232.0	420.0	0.49
Ureia µmole/L	4.3	3.5	8.6	4.8	3.3	8.0	0.52
Albumina g/dl	19.0	16.0	22.0	18.0	14.0	21.0	0.15
Creatinina µmole/L	72.7	59.2	97.1	74.7	60.7	93.9	0.72

P * -Teste de Mann-Whitney; ER = estirpe resistente; ES= Estirpe sensível

Quadro 10- Distribuição dos parâmetros hematológicos globais pelos doentes analisados

Variavel	Total		
	Mediana	Q1	Q3
Hemoglobina g/dl	7,8	6,3	9,2
HTC %	23,6	19,5	27,9
Leucócitos cels/mm3	6200,0	4500,0	9400,0
Linfócitos cels/mm3	1140,5	700,0	1800,0
CD4 cels/mm3	151,0	59,0	373,0
Fosfatase Alcalina U/L	110,0	79,0	160,0
Lactato desidrogenase U/L	318,0	234,0	418,0
Ureia µmole/L	4,8	3,4	8,1
Albumina g/dl	18,0	15,0	22,0
Creatinina µmole/L	74,2	60,1	95,0

5.1.5- Marcadores da infecção HIV

Em relação à contagem de CD4 embora não tenha havido uma diferença significativa nos dois sub-grupos, a mediana de CD4 no sub-grupo ES (171) foi ligeiramente superior ao sub-grupo ER (112) (Figuras 14 e 15).

A contagem total de linfócitos (CTL) no sub-grupo ER apresenta uma mediana de 1195,7 (<1200) e no sub-grupo ES de 1100 (também <1200).

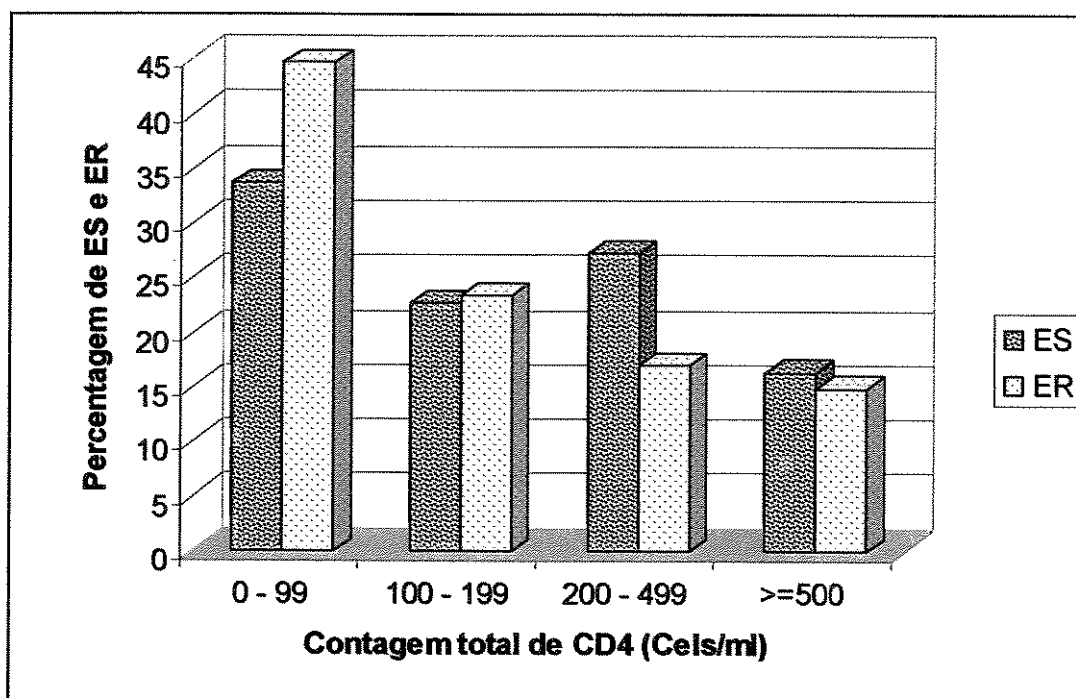
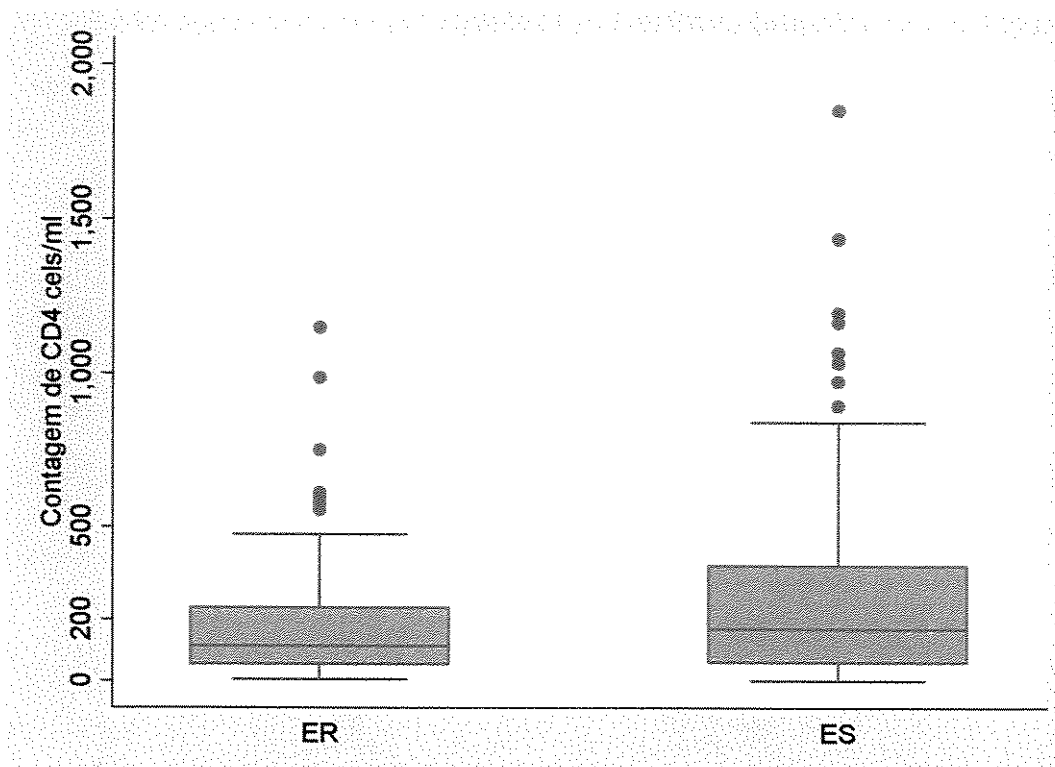


Figura 14- Histograma da contagem total de CD4 nos dois subgrupos ER e ES



Teste de Mann-Whitney: $p=0.23$

Figura 15- Box Splott da contagem de CD4 nos dois subgrupos ER e ES

5.1.5.1- Correlação da contagem de cd4 e contagem total de linfócitos

Para fins de análise de correlação de Pearson, foram excluídos os pacientes com CD4 superior a 2.000 cels/mm³. As variáveis CD4 e CTL após sofrerem transformação logaritmica mostraram um coeficiente de correlação linear $r = 0.4106$ ($p < 0.05$).

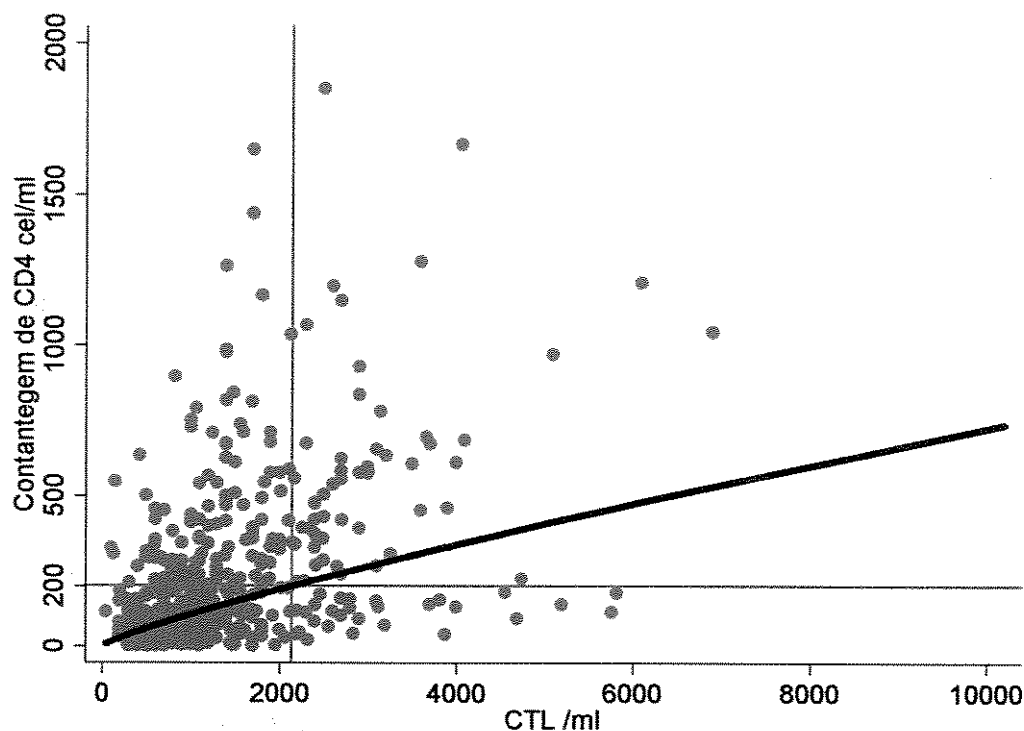


Figura 16- Correlação entre a contagem de CD4 e os Linfócitos totais na população estudada

5.1.6- Padrão de resistência aos medicamentos antituberculose (MAT)

A identificação da sensibilidade aos medicamentos antituberculose (MAT) foi realizada em 282 pacientes que apresentaram positividade para a micobactéria nas culturas isoladas ainda sem conhecimento do tipo de micobactéria.

Quando comparamos os resultados da baciloscopia no grupo ES e ER, verifica-se que não houve diferença significativa (Tabela 1)

Tabela 1- Distribuição dos 282 doentes de acordo com os resultados das baciloscopias em estirpes resistentes e sensíveis aos medicamentos anti tuberculose

	E Resistente		E Sensível		Total	
BARR	Freq	%	Freq	%	Freq	%
Positivo	38	76.0	166	71.6	204	72.3
Negativo	12	24.0	66	28.5	78	27.7
Total	50	100.0	232	100.0	282	100.0

Chi quadrado de Pearson = 0.41 (p=0.52)

Destes 282 doentes, 198 (70,20%) eram casos novos (CN) e 79 (28,00%) previamente tratados (PT). Em 5 casos (1,77%) não tivemos informação(Tabela 2) .

A sensibilidade das estirpes aos MAT foi predominante nesta população e surgiu em 232 pacientes (82,3%), tendo a resistência surgido em 50 casos (17,7%). A maioria das ER apresentaram-se no grupo dos PT, 21 (26,6%) enquanto que nos CN a resistência encontrada foi de 27 (13,6%) ($p=0.01$).

A TB-MR global ou combinada ocorreu em 16 casos (5,70%) ou seja, cerca de um terço do total de doentes que apresentaram resistência, tendo sido mais frequente no grupo dos PT 9 (11,40%) vs grupo dos CN 6 (3,00%) com uma diferença significativa observada ($p=0,01$).

No geral constata-se que os diferentes tipos de resistências foram predominantes no grupo de doentes previamente tratados (Tabela 2)

Tabela 2- Distribuição dos 282 pacientes segundo a apresentação de resistências aos medicamentos antituberculose

	Previamente tratados		Casos Novos		Sem Informacao		Total		p*
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Total	79	28,01	198	70,21	5	1,77	282	100	
Sensíveis a todas drogas	58	73.4	171	86.4	3	60.0	232	82.3	
Resistente a qualquer MAT	21	26.6	27	13.6	2	40.0	50	17.7	0.01
H	19	24.1	22	11.1	1	20.0	42	14.9	
S	7	8.9	13	6.6	2	40.0	22	7.8	
R	10	12.7	7	3.5	1	0.0	18	6.4	
E	1	1.3	4	2.0	0	0.0	5	1.8	
1 MAT	10	12.7	17	8.6	1	20.0	28	9.9	0.3
H	8	10.1	12	6.1	0	0.0	20	7.1	
S	1	1.3	4	2.0	1	20.0	6	2.1	
R	1	1.3	1	0.5	0	0.0	2	0.7	
E	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
2 MAT	6	7.6	4	2.0	0	0.0	10	3.5	0.03
HR	4	5.1	1	0.5	0	0.0	5	1.8	
HS	2	2.5	3	1.5	0	0.0	5	1.8	
3 MAT	5	6.3	3	1.5	1	20.0	9	3.2	0.03
HRS	4	5.1	2	1.0	1	20.0	7	2.5	
HRE	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	0.4	
HSE	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.4	
4 MAT	0	0.0	3	1.5	0	0.0	3	1.1	0.27
HRSE	0	0.0	3	1.5	0	0.0	3	1.1	
TB-MR	9	11.4	6	3.0	1	0.0	16	5.7	0.01

• Níveis de significância calculados pelo teste de Chi quadrado de Pearson. Os mesmos valores foram obtidos pelo Chi quadrado exacto de Fisher.

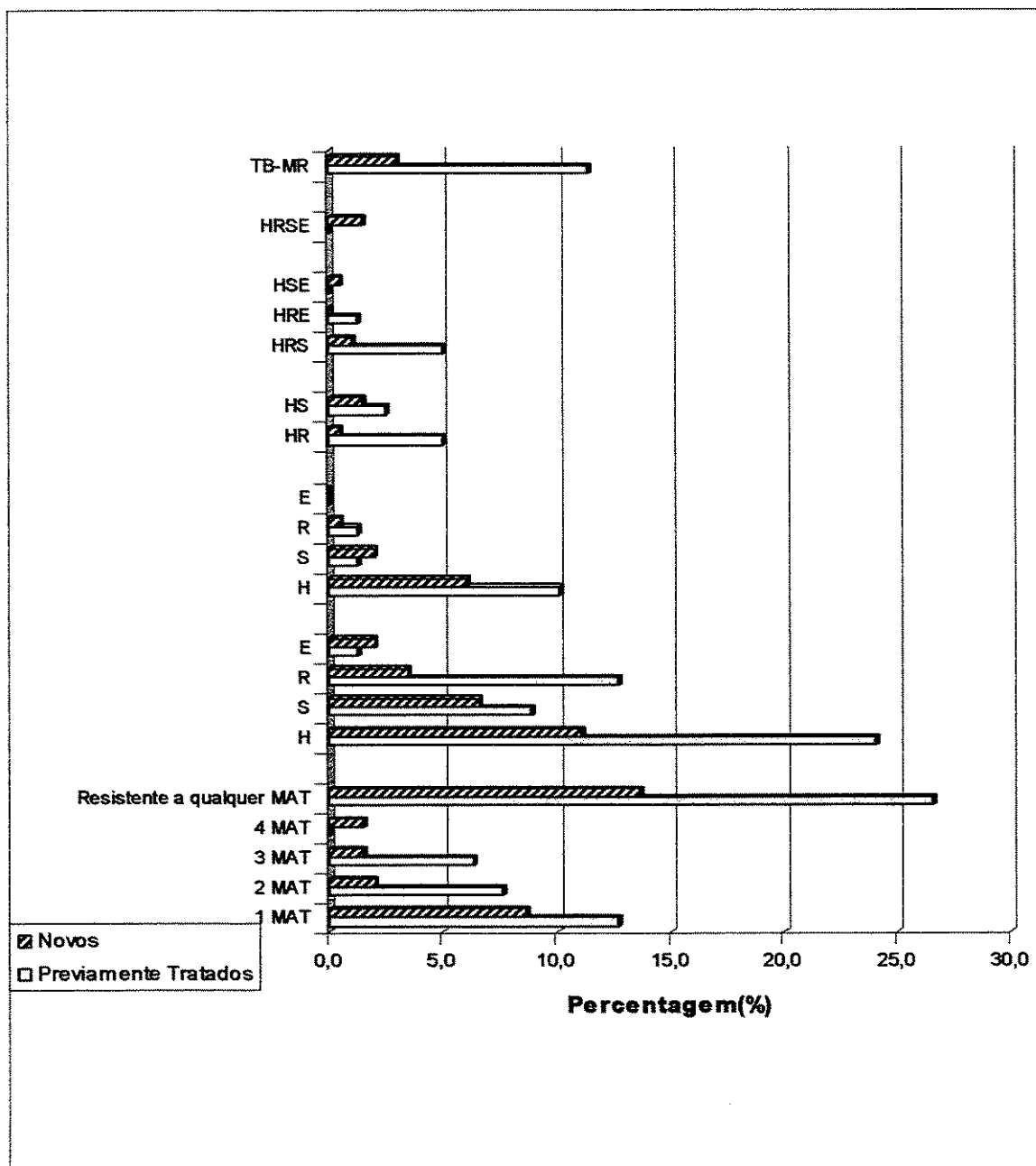


Gráfico 1- Distribuição dos 282 pacientes segundo a apresentação de resistências aos medicamentos antituberculose

Doentes de tuberculose que nunca anteriormente fizeram tratamento (CN)

Conforme se observa na tabela 2, em 198 CN de tuberculose, encontramos uma resistência a qualquer MAT de 27 (13,6%); sendo a resistência mais comum observada em relação à **H** (22 [11,11%]), seguida da **S** (13 [6,6%]) e à **R** (7 [3,5%]).

A monorresistência mais frequente foi com a **H** (12 [6,1%]) seguido da **S** (4 [2,0%]). De salientar que não se verificou monorresistência ao Etambutol. A TB-MR surgiu em 6 doentes (3,0%)

Doentes previamente tratados de tuberculose (PT)

Nos 79 pacientes com tratamento prévio de TB, 21 (26,60%) tinham resistência a qualquer um dos MAT sendo a resistência mais frequente a **H** (19 [24,10%]), seguido da **R** (10 [12,7%]) e depois a **S** com 7 (8,90%). Nestes doentes a resistência à **R** foi superior quando comparada com os CN.

A monorresistência foi também mais frequente com a **H** (8 [10,10%]) como entre os CN, seguido da **S** com 1 (1,30%). Não houve monorresistência ao Etambutol.

Neste grupo a resistência mais frequente foi a um MAT 10 (12,7%); a 2 MAT 6 (7,6%) e a 3 MAT, 5 (6,3%). A TB-MR foi confirmada em 9 casos (11,40%).

Padrão de resistência

Da análise dos dados, verificámos que estas amostras foram mais resistentes à **H** do que a qualquer outro MAT, 42 (9,0%). Isto quer nos casos PT (19 [24,1%]) quer nos CN (22 [11,1%]) embora nos primeiros fosse mais frequente ($p=0,01$).

Em geral a resistência à **H** e **S** foi muito mais comum do que à **R** e **E**.

O maior número de estirpes resistentes a um ou mais medicamentos surgiu 2 vezes mais nos PT (21 [26,60%]) do que nos CN (27 [13,6%]) o mesmo se passando em relação com as outras resistências aos MATT. Houve predomínio de TB-MR nos PT (9 [11,4%]) em relação aos CN (6 [3,0%]).

A monorresistência a H e S foi respectivamente em 20 (7,1%) e 6 (2,1%). A resistência dupla a **SH** ocorreu em 5 casos (1,8%) e a resistência tripla a **SHR** encontrada em 7 (2,5%%). A resistência total em relação a estes fármacos é responsável por 88% de todas as resistências encontradas nestes doentes.

A polirresistência **HRSE** foi observada apenas em 3 pacientes (1,5%) do grupo dos CN. Este aspecto levanta algumas questões quanto à probabilidade de transmissão nosocomial, uma vez que normalmente esta resistência é encontrada nos casos PT, doentes com MOTT ou classificados incorrectamente como CN. Os outros isolados que apresentaram resistência a 3 fármacos foram mais comuns nos doentes PT. Num destes casos foi posteriormente identificada uma MOTT (*M. simae*).

Segundo a WORLD HEALTH ORGANIZATION/INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS LUNG DISEASE, (2004), parece que a monoresistência à H e S seria um preditor de resistência adicional a outros fármacos .

Em relação ao Etambutol a resistência foi encontrada em poucos casos 5 (1,8%), tanto em CN como nos PT.

5.1.6.1- Factores de risco associados à resistência aos MAT

Na Tabela 3 procurou-se estabelecer uma relação entre algumas variáveis e a probabilidade de desenvolvimento de resistência.

A análise univariada destas variáveis revelou que não houve diferença significativa entre os sub-grupos ER e ES quanto ao sexo, grupo etário, contacto conhecido com TB, presença de cicatriz da vacina de BCG e a profissão de mineiro nas minas da África do Sul. Entretanto, encontrámos uma diferença significativa em relação ao tratamento anterior de TB, mais frequente no sub-grupo ER do que no ES.

Tabela 3- Distribuição dos doentes de acordo com os factores de risco associados à resistência aos medicamentos anti tuberculose

Grupo de Pacientes									
	ER		ES		Total		OR	ORCi	p
Variável	N	%	N	%	N	%			
Sexo									
Masculino	31	62.00	148	63.00	179	63.48			
Feminino	19	38.00	84	37.00	103	36.52	0.93	0.49-1.74	0.81
Idade									
<25	9	18.00	38	16.38	47	16.67	1.00		
25-34	19	38.00	91	39.22	110	39.01	0.88	0.36-2.13	0.78
35-44	12	24.00	55	23.71	67	23.76	0.92	0.35-2.41	0.87
45-+	7	14.00	41	17.67	48	17.02	0.72	0.24-2.14	0.55
Sem Informação	3	6.00	7	3.07	10	3.55	1.80	0.38-8.59	0.45
Tratamento prévio de TB									
Não	27	54.00	171	73.71	198	70.21			
Sim	21	42.00	58	25.0	79	28.01	0.44	0.22-0.84	0.01
Sem Informação	2	4.00	3	1.29	5	1.77	1.84	0.28-1.19	0.52
Contacto com Doentes com TB									
Não	13	26.00	54	23.28	67	23.76			
Sim	9	18.00	42	18.10	51	18.09	0.89	0.35-2.29	0.81
Não Sabe	28	56.00	136	58.62	164	58.16	0.86	0.41-1.78	0.67
Vacina BCG									
Não	4	8.00	32	13.79	36	12.77			
Sim	46	92.00	200	86.21	246	87.23	1.84	0.61-5.48	0.27
Mineiro (So sexo masculino)									
Não	45	90.00	215	92.67	260	92.20			
Sim	5	5.00	17	7.33	22	7.80	1.40	0.49-4.01	0.52

ER = Estirpe resistente; ES = Estirpe sensível; OR = Odds Ratios; OR-CI = Intervalo de Confiança da Odds Ratio

5.1.7- Tipificação molecular

O processamento da técnica de tipificação molecular foi realizado em 232 amostras enviadas de Moçambique em meio Sutton após cultura em LJ.

Foram utilizadas duas técnicas de identificação molecular uma o GEN-PROBE que identifica apenas o complexo *M. tuberculosis* mas não diferencia as diferentes espécies, e o PRA-PCR, técnica de identificação de micobactérias atípicas (MOTT) através da análise de fragmentos de restrição de produtos de PCR (PRA). As espécies do complexo MT foram separadas pela análise do polimorfismo do gene GyrB.

O GEN- PROBE foi usado apenas nas primeiras amostras devido ao elevado custo, e posteriormente substituído pelo PRA.

Do total de resultados obtidos, dois isolados foram excluídos por não ter havido crescimento da bactéria.

O *M. tuberculosis* foi o isolado mais frequente. Do total de 230 amostras foram identificados 227 (98,7%).

Em 3 amostras (1,3%) identificaram-se MOTT. Em 2 foi encontrado o padrão bioquímico clássico de *MAC* e noutra o padrão de *M. simae*.

Não houve em nenhum caso de coinfeção por diferentes micobactérias.

5.1.8- Perfil dos doentes com MOTT

Os doentes com MOTT diagnosticados não apresentam características clínicas nem epidemiológicas diferentes dos outros doentes, com excepção da resistência aos medicamentos (Tabela 4).

O doente com *M. simae* apresentava características clínicas e laboratorias de disseminação hemática, que é frequente nesta espécie mas que neste caso, não pôde ser confirmada por hemocultura.

Tabela 4- Distribuição das diferentes variáveis nos três pacientes com MOTT

	Paciente(1)	Paciente(2)	Paciente
Variaveis	Avium	Avium	Simae
Idade	16	23	26
Sexo	F	F	M
Profissão	estudante	Doméstica	electrecista
Contacto TB	Não	Não	Não
Tramento anterior TB	Não	Não	Não
BCG	Sim	Sim	Sim
SP	1	1	3
Cavidades			Sim
Lesão Intersticial	Sim		Sim
Bronquiectasias		Sim	
CD4	52	68	32
Linfócitos Total	1610	1300	1800
Hgb	6,7	7,8	3,3
Plaquetas	204.000	125.000	35.000
LDH	188	234	495
FA	59	98	103
Albumina	24	19	8
Cultura BK	+	+	++
BAAR	+	+	negativo
TSA			
R	S	R	R
H	R	R	R
S	R	S	R
E	R	R	R

FA= fosfatase alcalina; LDH= desidrogenase láctica; SP= satatus performonce;

TSA= testes de sensibilidade aos antibióticos

5.1.9- Diagnóstico etiológico nos doentes com cultura negativa para BAAR

No Quadro nº 11 observámos os resultados dos doentes que apresentaram bacoloscopia negativa e que foram sujeitos a fibroscopia com LB (123 casos). Nestas amostras foram pesquisados fungos, bactérias e realizada análise citológica.

Em 37 (30%) isolados não se obteve resultados por contaminação das amostras. Nas restantes 86 amostras obtivemos identificação de bactérias em 31 doentes (38%). O *S. pneumoniae* foi o principal microorganismo identificado (16 [19,5%]), seguido do *Stafilococos aureus* (7[8,5%]), *Pseudomonas aeruinsa* (7[8,5%]) e por último 2 casos (2,4%) *Klesiella pneumoniae*. Em relação aos fungos 4 amostras estavam contaminadas de modo que os resultados dizem respeito a 82 amostras, nas quais em 30 (35%) foi identificado algum fungo. O principal fungo isolado foi a *Candida albicans* (17 [19,8%]), a seguir o *Pneumocistis jiroveci* (14 [16,3%]) e por último apenas um caso (1,2%) de *Aspergillus fumigatus* (Quadro 11).

Quadro 11- Identificação dos agentes patogénicos isolados na lavagem brônquica de 127 doentes com BARR negativa e cultura negativa

Fungos	n	(%)	Bacteria	n	(%)
Total de culturas de fungos	86		Total	82	
Negativas	56	65,1	Negativas	51	62,2
Positivas	30	34,9	Positivas	31	37,8
P. Jiroveci	14	16,3	Streptococcus	16	19,5
Aspergillus fumigatus	1	1,2	Estafilococcus	7	8,5
Candida Albicans	17	19,8	Klebsiella	2	2,4
Outro	0	0	Pseudo Aeuru	7	8,5
1 Microrganismo	30	34,9	1 Microrganismo	30	36,6
P. Jiroveci	12	14	Streptococcus	16	19,5
Aspergillus fumigatus	1	1,2	Estafilococcus	6	7,3
Candida Albicans	15	17,4	Klebsiella	2	2,4
Outro	0	0	Pseudo Aeuru	6	7,3
2 Microrganismos	6	7	2 Microrganismos	1	1,2
P Jiroveci/ Candi Albicans	2	2,3	Estafilo/Pseudo Aeru	1	1,2

Em alguns doentes encontrou-se mais de um agente patogénico responsável pela lesão pulmonar. Em 10 estavam envolvidos 2 microrganismos e em 2 doentes foram identificados 3 microrganismos conforme observado no Quadro 12.

Quadro 12- Resultados dos agentes patogénicos que surgiram associados numa mesma amostra de lavagem brônquica

Bacteria e Fungos	n
2 Microorganismo	10
Streptococcus e Cândida	3
Streptococcus e jiroveci	3
Estafilococo e Jiroveci	1
Estafilococo e Aspergillus	1
Pseudomonas e Jiroveci	1
Pseudomonas e Cândida	1
3 Microorganismos	2
Estafilococcus, Pseudomonas e Candida	1
Streptococcus, Jiroveci e Cândida	1

Nestas amostras não se encontrou citologia positiva para alterações neoplásicas. Ao exame endoscópico observou-se 6 casos (4,8%) com lesões patognomónicas de sarcoma de Kaposi pulmonar.

5- DISCUSSÃO

6.1- Características demográficas da população estudada

A amostra seleccionada corresponde a um total de 503 pacientes provenientes de duas unidades sanitárias da cidade de Maputo com diferentes níveis de atenção de saúde: O Hospital Central de Maputo (HCM) e o Hospital Geral da Machava (HGM).

Para o Hospital Central de Maputo são encaminhados os doentes da capital e de todo o país para estudo mais diferenciado e, no Hospital Geral da Machava, são internados os doentes com tuberculose em tratamento ou com suspeita, mas que não têm condições para realizar o tratamento em regime de ambulatório. Neste grupo de doentes o predomínio foi do sexo masculino 297 (61,75%) em relação ao sexo feminino 184 (38,25%), o que está de acordo com os estudos realizados em outros países (PRERES & BICÓ, 1996; BAPTISTA *et al.*, 2002; MAC-ARTHUR *et al.*, 2001; BRETZE *et al.*, 1999; KUABAN *et al.*, 2000; TALBOT *et al.*, 2003; DOSSO *et al.*, 1999; GUTHI *et al.*, 2004).

Este aspecto, contudo, está em contradição com os casos de HIV positivo notificados por Moçambique à OMS, nos quais existe predomínio de 57% no género feminino e, portanto, mais susceptíveis a desenvolver TB. De referir que, no entanto, esta amostra não é representativa da população. Existem também determinadas diversidades do ponto de vista social, cultural e laboral que tornam os homens mais expostos.

A idade mediana, tanto nos homens, como nas mulheres, foi na faixa etária de 30 a 40, o que foi também observado nos trabalhos anteriormente referidos. A frequência de tuberculose neste grupo etário com HIV positivo poderá estar relacionada com o estilo de vida, comportamento sexual e actividade profissional, que implica maior contacto com infectados. Por outro lado, a doença acometeu principalmente a faixa etária produtiva, contribuindo indirectamente para um comprometimento do processo económico do país. A maioria destes pacientes eram de raça negra (89,61%), correspondendo ao padrão de distribuição das raças em Moçambique. Embora o Hospital Central de Maputo seja o hospital de referência do país, para onde são enviados doentes de todas as províncias, existem limitações de ordem económica que dificultam estas transferências, o que se reflecte nesta amostragem onde a maioria dos doentes viviam em Maputo (94,18%) e eram originários desta cidade (79,1%).

Em relação às profissões, o grupo de mineiros foi de 22 (7,8%). Este resultado é muito pequeno e não corresponde ao esperado, uma vez que normalmente os jovens das províncias do Sul antes de casarem vão para a África do Sul trabalhar nas diferentes minas com o fim de adquirirem meios económicos para poderem pagar o lobolo (dote) das futuras esposas e iniciarem a sua vida de casados. Por outro lado, esta actividade profissional é um factor de risco comprovado em várias pesquisas, não só para o HIV como para as diferentes micobactérias (CORBETT *et al.*, 1999a).

6.2- Características clínicas

Em relação aos sintomas apresentados, os principais foram o emagrecimento, a febre e a tosse, embora várias publicações refiram que a tosse é menos frequente nos HIV+ do que nos negativos, provavelmente devido à diminuição dos sinais inflamatórios locais no parênquima pulmonar, presença de menos cavidades e de irritação endobrônquica. A sintomatologia ocorrida é clássica de tuberculose pulmonar.

Quanto ao “Status Performance” (SP), cerca de metade destes doentes eram sintomáticos, podendo desenvolver sua vida normal ambulatoriamente. As adenopatias cervicais e supraclaviculares foram encontradas em 40% dos doentes, podendo estar relacionadas com a própria infecção HIV ou então com doença tuberculosa disseminada.

6.3- Avaliação da infecção pelo HIV

A maioria dos nossos doentes apresentaram-se numa fase avançada de imunodepressão da SIDA, com contagem de CD4 inferior < 200 cels/mm³ (mediana de 144; valor mínimo de 1 e máximo de 1.850) não tendo havido diferença significativa entre o sub grupo ER e ES.

A correlação linear de Pearson, entre a contagem de CD4 e contagem total de linfócitos (CTL) foi de 0.45, moderada. Para os países de baixos recursos económicos a OMS recomenda a CTL e os níveis de Hb como preditores da contagem de CD4,

importante no estadiamento da SIDA e na tomada de decisão de início do tratamento antiretroviral (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000). Nestes países o acesso à contagem de CD4 está limitada a alguns centros e com custos elevados. Actualmente a contagem de CD4 custa aproximadamente 30 US dólares e a contagem dos linfócitos totais 0,8 US dólares, o que mostra a utilidade do emprego de um indicador de estadiamento do grau de imunodepressão a custos reduzidos.

Em 1996 num estudo realizado na Republica da África do Sul por POST *et al.* (1996) no sentido de estabelecer uma correlação entre CD4 e o CTL, verificou-se que a CTL e a contagem de CD4 são preditores similares da progressão de SIDA, com a vantagem de o primeiro teste poder ser realizado em todas as unidades sanitárias e a baixo custo comparando com CD4.

Esta correlação entre o CD4 e vários valores hematológicos e % de CD4 ainda está sendo melhor estudada, havendo até ao momento informação limitada e controversa (AKINOLA *et al.*, 2004).

Alguns trabalhos mostram que na população africana existe uma linfocitose “fisiológica”. Esta linfocitose seria o reflexo da resposta a uma série de agressões a que normalmente é sujeita, como sejam as parasitoses tão frequentes nos países tropicais e a malária. Isto significa que antes de começar a infecção por HIV, o africano já tem um “pool” de linfócitos aumentados em relação aos europeus, como é demonstrado por ANGLARET *et al.* (1997). Neste mesmo trabalho estes pesquisadores encontraram também contagem média de CD4 nos africanos superiores aos europeus.

Num trabalho realizado na África do Sul em 2.777 seropositivos encontraram uma correlação entre o CD4 e a CTL de $r= 0.74$. Em 32 nigerianos HIV+ a correlação entre estes dois valores ainda foi inferior ($r= 0.25$) (CROWE *et al.*, 2003).

6.4- Avaliação das variáveis hematológicas

Em relação ao perfil hematológico destes doentes, embora não tivesse sido encontrada diferença significativa entre os doentes com bacilos resistentes e sensíveis, a Hgb inferior a 8g/dl foi constatada em toda a população estudada reflectindo o grau de

progressão da doença HIV/SIDA. Normalmente a nossa população já tem níveis de Hgb baixos derivados de perturbações hematológicas devido a talassémias, e anemias por células falciformes, para além das parasitoses, malária sozinha ou associada ao HIV, multiparidade das mulheres e factores dietéticos. Isto significa que os moçambicanos ao serem infectados por HIV já tinham provavelmente desenvolvido anemia pelos aspectos anteriormente referidos, e portanto os níveis de Hgb encontrados não terem valor como marcadores de SIDA.

No Uganda múltiplos estudos revelaram que a infecção HIV está associada com o aumento da frequência e severidade dos episódios de malária (SPACEK *et al.*, 2003). A interacção da malária com o HIV altera profundamente os níveis de Hgb associada a CD4. Do mesmo modo que as infecções parasitárias e a deficiência de Fe resultante de multiparidades aumenta a prevalência da anemia (SPACEK *et al.*, 2003). Por outro lado, a contagem de CD4 <200 e a carga viral elevada têm estado associadas com o risco aumentado de desenvolver anemia em vários estudos (VOLBERDING *et al.*, 2004). Esta relação entre contagem de CD4, a anemia e a carga viral, como marcadores de prognóstico independentes, foi também encontrada num estudo realizado em 52 centros da Europa. Os autores referem que enquanto a diminuição da contagem de CD4 é de cerca de 40 a 80 cels/mm³ ao ano a queda da Hgb é um processo gradual e contínuo e por isso é um marcador de prognóstico de mortalidade (MOCROFT *et al.*, 1999).

Segundo PATWARDHAN *et al.* (2002) ao estudar o perfil hematológico de 500 doentes HIV+ , encontrou uma anemia com um valor médio de 8,1g/dl. Em 50,2% destes doentes esta anemia estava relacionada com CD4 inferior a 200 cels/mm³, sendo a média de 92 cels/mm³, similares aos resultados deste trabalho.

6.5- Características radiológicas

As alterações radiológicas encontradas foram o padrão intersticial seguido das linfadenopatias torácicas (LAD) e padrão miliar. Não houve diferença significativa quanto à forma de apresentação radiológica entre os sub-grupos ER e ES, mas as cavidades

predominaram no sub-grupo ER. Estas alterações, na sua maioria, estiveram associadas com contagem de CD4 < 200, como observado em outros locais de África onde níveis mais baixos de CD4 estão associados a alterações radiográficas atípicas de TB, com menos cavitações.

Estudos realizados no Haiti, Zimbabwe, Ruanda e Uganda sugerem que o padrão radiológico dos doentes HIV+ difere da população em geral com maior incidência de linfadenopatias mediastínicas e hilares, infiltrados nos lobos médios ou inferiores, padrão miliar ou infiltrados intersticiais. Segundo WASHINGTON & MILLER, (1998) cerca de 50% de doentes HIV+ apresentavam em seu estudo manifestações radiológicas de TB pós primária com cavidades e lesões apicais .

Em Abidjan, Costa do Marfim, em doentes com CD4 <200 foram encontradas alterações radiológicas de cavidades em 20%, linfadenopatias em 20%, padrão miliar em 9% e padrão intersticial em 58%. Estes dados são bastantes similares aos encontrados no presente estudo. Nos pacientes com contagem de CD4 entre 200-400 as percentagens foram: LAD 14%, padrão miliar 6% e padrão intersticial em 44% (ABOUYA *et al.*, 1995; POST *et al.*, 1995).

No Zimbabwe em 1.434 doentes estudados num centro de saúde de Harare em HIV+ e HIV-, sem conhecimento do nível de CD4, encontrou-se a seguinte diferença entre os dois grupos: o derrame pleural em 24,4% vs 16,9%, as linfadenopatias hilares em 23% vs 9,4% e o padrão miliar em 9,3% vs 5,4% respectivamente. As alterações radiológicas atípicas foram significativamente mais comuns em pacientes HIV+. No mesmo trabalho as cavidades foram encontradas em 36,5% dos doentes HIV+ vs 52,9% nos HIV- (HOUSTON *et al.*, 1994). Num outro trabalho em Harare, MAKOMBE *et al.* (1999) não encontraram diferença significativa entre as alterações radiológicas de doentes com estirpes sensíveis e estirpes resistentes, com excepção para o derrame pleural que foi predominante nas ER.

No continente africano entre 1992 e 1995, realizou-se uma pesquisa que envolveu três hospitais centrais, com pacientes HIV+ sem contagem de CD4, comparando as alterações radiográficas encontradas neste grupo com doentes HIV-. O resultado

identificou incidência maior de alterações radiográficas atípicas em doentes HIV+: linfadenopatias (26%), derrame pleural (16%), padrão miliar (9,8%) e padrão intersticial (12%). Nos HIV- encontrou-se 13% de linfadenopatias, 6,8% de derrame pleural, 5% de padrão miliar e 7% de padrão intersticial, com diferenças estatisticamente significativas (TSHIBWABWA-TUMBA *et al.*, 1997).

6.6- Validade do exame microscópico directo na expectoração no diagnóstico da tuberculose

Ao analisarmos a validade da baciloscopia da expectoração e da respectiva cultura, em 235 (52,57%) dos isolados houve uma concordância de resultados com uma sensibilidade de 73,4% e especificidade de 97,85% para a baciloscopia, o que está de acordo com a literatura tanto em países industrializados, como em países em vias de desenvolvimento. Na África do Sul, no Hospital de Hillbrow em 1989 foram processadas 2.560 amostras de 727 doentes com suspeita de TB e nestas encontraram uma sensibilidade de 53,1% e especificidade de 99,8%, em relação à baciloscopia (LEVY *et al.*, 1989; LONG, 2000).

Os resultados de especificidade e de sensibilidade deste trabalho confirmam ser a baciloscopia o critério mais importante e acessível para confirmação do diagnóstico presuntivo de tuberculose. Por outro lado revelam a qualidade do Laboratório Nacional de Tuberculose, onde mais de 60% das nossas amostras foram estudadas. Este laboratório tem anualmente um controle internacional de qualidade com a cidade de Oslo, Noruega.

Em vários trabalhos observa-se diminuição da sensibilidade da baciloscopia em pacientes HIV+, e em áreas com elevada prevalência de HIV+, a especificidade e o valor preditivo positivo também estão diminuídos (TOBIN, 2000). O impacto do HIV neste sentido é marcante, uma vez que os doentes coinfectados com TB/HIV, à medida que a sua imunodepressão fica mais comprometida, desenvolvem formas de tuberculose pulmonar paucibacilares e extrapulmonares, tornando o diagnóstico um desafio (GODFREY-FAUSSETT & AYLES, 2003).

No presente trabalho um número considerável de doentes apresentou baciloscopias negativas 208 (46,53 %). Neste grupo com BARR negativo o diagnóstico da tuberculose foi confirmado pela positividade nas culturas em 85 (40,8 %). A cultura elevou a taxa de diagnóstico no total dos 447 doentes em 18,14%, o que demonstra a necessidade da sua realização sempre que possível. Valor similar foi encontrado por MAC-ARTHUR *et al.* (2001) em Moçambique, num estudo nacional conduzido no período de 1998-99. Neste trabalho em doentes TB/HIV+ nas amostra da expectoração com culturas positivas, 49 % das baciloscopias eram negativas. No Bostwana, LOCKMAN *et al.* (2003) estudaram 225 doentes hospitalizados com suspeita de TB e em 20% das 118 culturas positivas para o *M. tuberculosis* tinham baciloscopias negativa. Na Etiópia, 50% das culturas positivas em doentes com HIV tinham baciloscopia negativa (BRUCHFELD *et al.*, 2002).

Na Zâmbia, numa pesquisa elaborada em 1989, 109 pacientes tinham uma TB confirmada por cultura e neste grupo em 40% dos HIV positivos, as baciloscopias foram negativas (ELLIOT *et al.*, 1993).

O aumento de TB/BAAR-, atribuído à coinfeção HIV é mostrado em vários trabalhos como o do Quénia por BRINDLE *et al.* (1993), no Malawi e Costa do Marfim (HARRIES *et al.*, 1998).

Em 1988, na Tânzania a percentagem de doentes com BAAR- era de 32% e no Malawi de 54%; nestes países, a partir de 1993, estes números aumentaram progressivamente para 39%, 60% o que levou aos Programas de TB dos respectivos países a tomar medidas no sentido de modificar esta situação caótica (SAMB *et al.*, 1997).

As baciloscopias negativas em pacientes com HIV+ e suspeita de TB poderão conduzir a erros de diagnóstico. Infelizmente o tempo de espera de 6-8 semanas para obter resultados da cultura é prolongado e o uso desta técnica está limitada em países de baixos recursos. O clínico tem de tomar uma atitude face a este paciente. Nestas situações em que existe suspeita clínica e radiológica sugestiva de TB (conduta que se tomou em alguns dos nossos doentes), sem confirmação laboratorial de tuberculose, inicia-se de imediato o tratamento empírico de tuberculose, enquanto se aguarda os resultados da cultura, caso haja disponibilidade para a sua execução. A infecção HIV é responsável por formas de

tuberculose paucibacilares pelo que poderemos encontrar tuberculose pulmonar com BARR negativo e cultura negativa. Este doente pode não ser considerado um caso de TB e a sua conduta de tratamento ser orientada para outra patologia.

FRIEDEN *et al.* (2003) refere que 15 a 20% de adultos com tuberculose baseada na clínica, radiologia, histopatologia e resposta ao tratamento de TB, têm cultura da expectoração negativa

No presente trabalho, em 127 doentes as culturas foram negativas (28,4%) e todos eles estavam em tratamento de TB, não mais de uma semana. Provavelmente alguns destes casos poderiam não ser doença activa tuberculosa, mas sim outras doenças oportunistas pulmonares relacionadas com o HIV/SIDA com clínica e radiologia simuladora de TB.

A cultura das espécies é extremamente útil para confirmar o diagnóstico dos casos de baciloscopia positiva, mas principalmente para identificar os casos de doença entre as baciloscopias negativas. Doentes com tuberculose activa e baciloscopia negativa são também capazes de transmitir infecção em cerca de 11% dos casos (KANAYA *et al.*, 2001).

O peso dos casos de tuberculose com baciloscopias negativa em HIV+ tem aumentado gradualmente na África afectando as taxas de detecção e de cura dos casos de TB. Causas responsáveis por este aumento de tuberculose com baciloscopia negativa são formas de tuberculose pouco bacilífera, a incapacidade de detecção dos BAAR devido à qualidade das técnicas e equipamento, falsos negativos, o uso de anestésicos durante a lavagem brônquica e erros de diagnóstico por outras patologias associadas ao HIV. As doenças pulmonares oportunistas que podem estar associadas a BAAR negativos são as MOTT, a nocardiose o *P. jiroveci*, *M. pneumoniae*, outras infecções bacterianas e o *Strongiloides*.

Confirmaremos mais adiante na discussão destes casos particulares que alguns destes agentes patogénicos foram encontrados em cerca de 54,5% das baciloscopias negativas e culturas negativas.

A definição de tuberculose com BAAR negativo diz respeito a doentes que manifestem sintomatologia respiratória, presença de pelo menos 2 baciloscopias negativas realizadas em momentos diferentes, e posterior confirmação da tuberculose por cultura, biópsia, ou outras investigações (SIDDQUI *et al.*, 2003).

Com o objectivo de melhorar a conduta diagnóstica e terapêutica destes casos, vários estudos locais procuram criar algoritmos visando o diagnóstico de TB/BAAR-. Estes algoritmos facilitariam o diagnóstico aos clínicos de países com escassos recursos laboratoriais. Para além dos algoritmos, foram revistos vários outros critérios como sistemas de pontos e indicadores clínicos e laboratoriais simples, embora existam várias limitações quanto à aplicabilidade e validade destes critérios. (SAMB *et al.*, 1997; WALLEY, 2003; HARRIES *et al.*, 1998).

Apesar de a maior parte das pesquisas e investigações apresentarem um sobre diagnóstico de casos de TB/BAAR- a frequência de TB associada ao HIV é tão elevada que ainda encontramos situações em que a mesma não é diagnosticada, como foi observado por LUCAS *et al.* (1993) em Abidjan, Costa do Marfim. Nesta pesquisa foram analisadas as causas de mortalidade ligadas ao HIV. Em 5.401 doentes hospitalizados, 50% eram HIV+ tendo 38% morrido de tuberculose pulmonar confirmada nas autópsias sem diagnóstico anterior desta patologia(LUCAS *et al.*, 1993).

Em Moçambique o PNTL (Programa Nacional de Tuberculose e Lepra), em 2003, registou um total de casos de adultos e crianças com BAAR+ de 55,4% e no mesmo grupo com BAAR- de 27%, excluindo os casos extrapulmonares.

6.7- Padrão da resistência aos medicamentos antituberculose (MAT)

Na última década o problema da resistência aos medicamentos antituberculose tem surgido em vários países de diferentes continentes, comprometendo o controle e eficácia dos programas nacionais de tuberculose.

A Europa e a África relatam os níveis mais baixos de resistência aos MAT. Contudo dentro das regiões existe uma grande variabilidade e Moçambique é actualmente considerada uma zona “hot spot” ou seja, com uma prevalência de TB-MR em CN superior a 3%, avaliada num estudo nacional em 1998, e a Costa do Marfim é o segundo país africano na mesma situação com uma prevalência de 5,3%.

Os CN de TB, apresentaram uma resistência a qualquer MAT de 13,6%, significativamente menor do que nos casos previamente tratados (PT) 26,6% ($p=0,01$). Esta prevalência elevada foi similar em outros países africanos como a Guiné Equatorial (14,7%), República Centro Africana (16,4%) (TUDÓ *et al.*, 2004) no Uganda (19,8%) (BRETZE *et al.*, 1999), Costa do Marfim (13,4%) (DOSSO *et al.*, 1999) e também em Portugal (17,7%)(MENDES *et al.*, 1996).

No terceiro relatório elaborado pela OMS (2004) sobre a situação global das resistência da tuberculose aos medicamentos antibacilares, a mediana da prevalência global da resistência em casos novos, a qualquer MAT, é de 10,2%, aproximada aos nossos resultados.

Quais as possíveis razões por encontrarmos esta frequência elevada de resistência entre os CN apesar do nosso PNCTL ter a estratégia DOT implementada desde 1984? Um dos motivos poderá ser a coinfeção TB/HIV tornar estes doentes mais susceptíveis à exposição a bacilos resistentes (PINTO *et al.*, 1995); outra razão é a provável transmissão contínua de tuberculose com bacilos resistentes numa determinada comunidade (TALBOT *et al.*, 2003); ou ainda a utilização indevida destes medicamentos fora do PTCNL no tratamento de outras doenças. Além disso, doenças parasitárias e infecções bacterianas intestinais diminuem a absorção dos MAT.

A resistência total encontrada no grupo PT, em relação à resistência a qualquer MAT, foi de 26,6%. Estes resultados são idênticos aos encontrados na África do Sul (Mpumalanga) de 22%, Malawi 18,3%, Botswana 22,8%. A mediana da prevalência da resistência global nos casos PT, pela WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003, foi de 18,4%.

Este aumento da prevalência da resistência a qualquer dos MAT, neste grupo PT, é um aspecto preocupante, pois significa que estão criadas as condições para a aquisição de resistência adicional que poderá levar a TB-MR. Seria então importante que todos os casos de retratamento, antes de iniciar o respectivo regime, fizessem cultura da expectoração e teste de sensibilidade aos MAT. Contudo, o grande empenho do PNCTL deverá estar na detecção de maior número de casos com BARR+, e estratégia DOT implementada a todos os níveis. Segundo MARCOS ESPINAL, 2003^a, é nesta altura que devemos minimizar o fenómeno de amplificação das resistências adicionais a outros antibacilares e abandonar os regimes de retratamento “standards” de primeira linha.

As prevalências gerais das resistências aos diferentes medicamentos foi mais evidente em relação à isoniazida 42 (14,9%), seguido da resistência à estreptomicina 22 (7,8%), e por último à rifampicina 18 (6,4%). Estas resistências foram sempre predominante nos doentes PT. Este padrão de resistência elevado à H e S, tanto isoladamente como associada, foi também encontrada por MAC-ARTHUR *et al.* (2001), em Moçambique, e em outros países africanos como Camarões (KUANBA *et al.*, 2000), África do Sul (Kwazulu Natal) (LIN *et al.*, 2004), Guiné Equatorial (Djibouti), (TUDÓ *et al.*, 2004), Benin (TREBUCQ *et al.*, 1999) e Portugal (MENDES *et al.*, 1996).

Em termos epidemiológicos, o nível elevado de resistência à H e S é significativo. A isoniazida e a estreptomicina foram os medicamentos que sempre foram utilizados no tratamento da tuberculose, mesmo antes da instituição do PNTL a nível nacional, com esquemas anárquicos, sem controle da dosagem nem do tempo de tratamento, e poderá explicar os resultados obtidos que foram idênticos em outros países da região africana (MOÇAMBIQUE.MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; BRETZE *et al.*, 1999; BERCION & KUABAN, 1997; KOECK *et al.*, 2002).

Os resultados do presente estudo são superiores à mediana da prevalência das resistências globais para a S (6,3%) e H (5,9%) apresentados pela OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004) que defende a ideia de que a resistência à isoniazida não TB-MR, superior a 10%, e à rifampicina não TB-MR, são prováveis preditores de TB-MR. A resistência a estes dois medicamentos bactericidas fundamentais nos regimes de tratamento criam todas as condições para aquisição da resistência adicional a outros

MAT e, portanto, factor de risco para falências terapêuticas e recaídas. Não se deve esquecer que a resistência a qualquer medicamento antituberculose é cromossômica, definitiva e irreversível. Para nós esta questão levanta problemas inerentes à quimioprofilaxia com isoniazida em doentes infectados com HIV na prevenção da infecção e no tratamento da infecção latente. Em áreas com elevada incidência de tuberculose, acima de 80% da população pode ter infecção latente (GODFREY-FAUSSETT & AYLES, 2003). O tratamento da tuberculose latente, com isoniazida, reduz em 60-70% o risco de progressão para doença activa (WILLIAM *et al.*, 2004). Esta conduta é recomendada pela OMS em regiões com elevada prevalência das duas infecções a TB e o HIV desde que haja condições de despiste de doença activa (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1997). Por outro lado, está provado que nas PVHS, o uso profiláctico da isoniazida reduz a morbilidade na ausência do TARV (GODFREY-FAUSSETT & AYLES, 2003).

Segundo QUY *et al.* (2003) a resistência elevada à H e S pode ter implicações sérias nos países que utilizam regimes de tratamento dos casos novos com 2SRHZ/6HE, uma vez que estes regimes não têm efeito na prevenção do fenómeno de amplificação das resistências adicionais. Nestes casos ele sugere substituir a S por E ou juntar um terceiro fármaco na fase de manutenção. Embora não usemos nos casos novos a S, a isoniazida é empregue na fase de manutenção apenas com o etambutol. Outra proposta apresentada por este pesquisador, para países com baixos recursos, no sentido de diminuir a possibilidade de se criarem resistências adicionais a outros MAT é de, no segundo mês de tratamento dos casos novos, se a baciloscopia for positiva, nessa altura solicitar os TSA e passar de imediato para o regime de manutenção com 1HRZE/5RH₃E₃ ou então se o país não tiver recursos para a realização dos TSA continuar com o mesmo regime de curta duração até ao 5^o mês de tratamento e só então passar ao DOT-PLUS.

Esta questão da resistência à isoniazida tem levantado algumas celeumas quanto à responsabilidade na geração de resistência adquirida adicional. Segundo BURGOS *et al.*, (2003), a resistência à H resulta em poucos casos de tuberculose resistente secundária porque as mutações geradas no bacilo tornam estas estirpes menos virulentas e patogénicas. Por sua vez CAMINERO (2003), refere que esta diminuição da virulência da estirpe resistente à isoniazida é modificada na presença da infecção pelo HIV, pois que ao ser

infectado por uma estirpe menos virulenta, o doente HIV+ não tem possibilidade de resposta imunológica. Este aspecto é aliás observado quando estes doentes são infectados por agentes patogénicos pouco agressivos para o imunocompetente (CAMINERO, 2003).

A resistência à R de 6,4% no geral, tanto sozinha como associada a outros MAT, tem de ser monitorada com bastante cuidado, pois pode comprometer o sucesso dos nossos tratamentos de curta duração.

Uma explicação plausível para esta resistência aumentada à R poderá estar relacionada com terapêuticas incorrectas, ou falhas na toma da medicação, quebra de estoques, ou ainda uso inadequado deste medicamento para o tratamento de outras patologias, para além de infecções parasitárias e bacterianas intestinais que diminuem a absorção destes medicamentos.

Interessante é um trabalho elaborado por NETTLES *et al.* (2004) em que procuraram determinar factores de risco para a resistência da tuberculose às rifamicinas e recaídas, em doentes utilizando regimes de tratamento de curta duração com R. Ele e os seus colaboradores estudaram 407 doentes CN de TB, com culturas positivas apresentando sensibilidade inicial à rifamicina e encontraram como factores de risco para a resistência à R a presença do vírus HIV+ e contagem de CD4 baixas, com mediana de 50 cels/mm³. Outro trabalho nos EUA, também mostra como factores de risco de resistência à rifampicina em doentes com HIV+, níveis de CD4 <100 cels/mm³ (PULIDO *et al.*, 1997).

No nosso estudo todos os doentes são HIV+, e no sub-grupo ER a mediana de CD4 foi de 112 cels/mm³. A OMS no seu último relatório de 2004, refere a importância da existência de testes rápidos de identificação de resistência à Rifampicina. A resistência a este MAT, pode ser considerada um preditor de TB-MR, em países em que a sua prevalência é > de 40%, nos casos PT e em que a resistência à R não TB-MR é reduzida.

A polirresistência HRSE foi observada em 3 doentes, todos eles classificados como casos novos. Em apenas um dos doentes foi identificado *M. simiae*, resistente aos 4 MAT. Os outros dois casos eram de *M. tuberculosis*. A polirresistência surgida nestes dois doentes, poderá ser devida a infecções adquiridas de doentes TB-MR da comunidade,

ou através de transmissão nosocomial durante períodos de hospitalização. Outra possibilidade seria erro na classificação CN/PT.

6.7.1- Peso da TB-MR

Moçambique é um país de prevalências elevadas de TB-MR comprovadas pelo estudo epidemiológico efectuado por Mac Arthur em 1999 (MAC-ARTHUR *et al.*, 20001).

O presente trabalho mostrou uma prevalência total de TB-MR em HIV positivos de 5,7%. Este valor elevado foi observado principalmente nos previamente tratados (11,4%) e nos CN de 3%, ($p=0,01$). De facto, as análises dos resultados dos isolados obtidos da vigilância epidemiológica realizada pela WORLD HEALTH ORGANIZATION em 69 regiões, (2004), mostraram uma forte associação entre a TB-MR e os casos de retratamento de TB.

A nível global existe uma grande variabilidade de taxas de prevalência de TB-MR, que vai de 0% em países como Quénia e Austrália, até 22,1% em Lectónia (BECERRA *et al.*, 2000).

A maioria dos outros países africanos ainda não está seriamente afectado, contudo atenção tem de ser prestada a regiões específicas de certos países como Mpumalanga, na África do Sul, que apesar da TB-MR a nível nacional ser de 1,1 a 2,7%, nessa zona ela é elevada com uma prevalência 8%, assim como em 3 distritos de Kwaluzulu Natal com prevalência de TB-MR de 4,4% entre os CN, e de 27% entre os PT (LIN *et al.*, 2004). A situação de TB-MR na Serra Leoa e no Zimbabwe também tem de ser reavaliada pois os resultados do primeiro estudo epidemiológico elaborado pela OMS revelaram um número absoluto de casos TB-MR superiores a 500 por ano (PAUL & WILLCOX, 2001).

Os prováveis motivos responsáveis por esta situação de TB-MR em Moçambique são:

- os doentes HIV positivos com contagem de CD4 baixos(<200 cles/mm³) apresentam maior susceptibilidade à infecção com bacilos resistentes, principalmente pelo facto de necessitarem frequentemente de hospitalização por patologias associadas à SIDA, aumentando as “chances” de transmissão nosocomial da TB-MR;
- por outro lado doentes com tuberculose em tratamento ficam muito tempo em ambulatório ou hospitalizados até à confirmação do diagnóstico de TB-MR aumentando deste modo as “chances” de ocorrer transmissão nosocomial e na comunidade (CARDOSO, 2004);
- O aumento do número de casos detectados e curados leva a uma maior eliminação das estirpes sensíveis predominando as resistentes;
- não podemos também esquecer a probabilidade de ter havido reinfecções exógenas, que só se consegue confirmar por métodos moleculares aos quais não temos acesso;
- os anos de guerra pós-independência (1982-1994), com deslocamentos sucessivos das populações para dentro e fora do país, tiveram um impacto muito grande na transmissão do HIV e da TB. Falta de controle dos regimes de tratamento iniciados nos centros de saúde e não terminados, ou frequentemente interrompidos por estes motivos. Estes factos estão se reflectindo agora no período de paz e de reconstrução.
- uma vez que regularmente não fazemos os testes de sensibilidade aos MAT em todos os casos de retratamento de TB (por falta de recursos), estamos correndo o risco de desenvolver resistências adicionais a novos MAT, criando um reservatório natural de bacilos com estirpes resistentes na comunidade;
- por outro lado estes doentes com TB-MR são difíceis de diagnosticar levando muito tempo até ao diagnóstico. Nestes pacientes não respondem adequadamente à quimioterapia standard de curta duração e a introdução de repetidos e sucessivos regimes de tratamento “standards”, nestas situações, cria a denominada resistência amplificada e TB-MR;
- outras razões que podem levar a esta multirresistência, e já anteriormente referidas, são tratamentos incorrectos com doses sub-terapêuticas, irregularidade na toma dos medicamentos pelo doente, síndromes de má absorção frequentes em HIV positivos, e

ainda exposição desnecessária a estes fármacos no grupo de doentes sem doença activa bacteriológicamente confirmada, e que faz o tratamento de TB.

A nível nacional teremos de vigiar de perto estes indicadores, principalmente as resistências nos casos novos. Uma nova avaliação epidemiológica irá começar brevemente. No último relatório da OMS sobre a vigilância epidemiológica global de TB-MR, novos indicadores epidemiológicos foram introduzidos para avaliação do peso real da TB-MR, que é o número absoluto de casos TB-MR por ano.

O uso irracional de MAT de segunda linha nestas situações continuará a perpetuar a transmissão de bacilos resistentes potencializando a promoção do surgimento de resistências a novos medicamentos.

A taxa de cura dos casos de TB-MR é muito variável de 6% a 59% e depende sempre da precocidade do diagnóstico, da disponibilidade económica para a utilização dos regimes indicados. O custo dos medicamentos de curta duração por um período de 6 meses é de 11 US\$, por pessoa, em algumas regiões do mundo, enquanto que o tratamento de segunda linha de TB-MR custa cerca de 5.000 US\$ (CARDOSO, 2004). Por outro lado estes doentes desenvolvem grande toxicidade aos MAT, com elevada mortalidade (GUITHI *et al.*, 2004; PERES & BICÓ, 1996) (Quadro 7)

Quadro 13- Taxas de resistência, de TB e de TB associado ao HIV em alguns países Africanos

PAISES	Ano de Estudo	RESISTÊNCIAS (%)				Preval TB BAAR+/ 100mil	% TB c/ HIV +
		C. Novos	PT	TB-MR CN	TB-MR PT		
África do Sul	2001	11,3	17,7	1	7,8	192	60
Botswana	2002	13,6	30,3	1,3	13,6		
Costa do Marfim	1965	13,4		5,3			
Etiópia	97/02	14,6	11,1	2,3		159	29
Guiné	1998	14,7	50	0,6	28,1		10
Malawi			18,3		0,5		50
Moçambique	1998	20,8	45,1	3,5	3,3	250	47
Quênia	2002			0,0		296	51
R. Centrafric	1999	16,4	36,4	1,1	18,2		48,5
Serra Leoa	1997	24,8	61,5	0,9	23,1		10
Tanzania	2002	6,6	19	2,1		236	34
Uganda	1997	19,8	51,1	1,2	4,4	254	34
Zâmbia	2000	11,5	15,9	1,8	2,3		
Zimbabwe	2002		13,9	1,9		309	75

6.7.2- Factores de risco no desenvolvimento da resistência aos medicamentos anti tuberculose

Nas variáveis estudadas como factores de risco apenas houve diferença significativa em relação ao tratamento anterior de TB, que foi predominante no grupo que apresentava bacilos com estirpes resistentes aos MAT ($p=0,01$). A profissão de mineiros, o sexo, e o grupo etário não tiveram influência nos resultados da resistência. Constatámos que a mediana de CD4 foi menor nos doentes ER em relação aos ES (112 vs 171, respectivamente), embora não tivesse havido diferença significativa. No geral a mediana de CD4 foi < 200 cels/mm³, o que transforma este achado num factor de risco muito importante. Ao aumentar a deplecção destas células, aumenta a probabilidade de se desenvolver resistências uma vez que é acompanhada de aumento da carga viral transformando em mais virulento o fenótipo do *M. tuberculosis*.

Também foi encontrado um número significativamente maior de alterações radiológicas com cavidades nos doentes ER. Os pacientes que apresentaram cavidades são 9, de um total de 50 com bacilos resistentes, e tinham uma contagem de CD4 maior do que a mediana. A presença de cavidades com populações bacilares abundantes cria maior probabilidade de surgirem mutantes resistentes. Este dado também se apresentou como factor de risco associado à TB-MR, num hospital universitário de Taiwan, embora nesta pesquisa se desconhecesse o “status” da infecção pelo HIV e as contagens de CD4 (LIAW *et al.*, 2004).

No terceiro relatório da WORLD HEALTH ORGANIZATION (2004), é referida a existência de trabalhos contraditórios sobre a presença de HIV, como factor dissociado da resistência aos MAT, mas os países com elevada prevalência de HIV teriam probabilidade aumentada de desenvolver TB e da transmissão de casos TB-MR (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004). Este aspecto não pôde ser avaliado nesta pesquisa que envolveu apenas doentes com HIV+, mas MAC-ARTHUR *et al.* (2001) em Moçambique, verificou haver uma associação entre o HIV e tratamento anterior de TB na resistência aos MAT, assim como esta relação foi também encontrada no Botswana, Zâmbia e África do Sul (MAC-ARTHUR *et al.*, 2001; ANASTASIS *et al.*, 1997). Do mesmo modo num trabalho realizado em Portugal por MENDES *et al.* (1996) o HIV+ estava relacionado com a TB-MR.

Outro factor de risco encontrado directamente relacionado com a resistência aos MAT foi o tratamento prévio de TB. Este factor de risco é comum e unânime em vários trabalhos elaborados sobre resistência aos MAT na África do Sul (CORBETT *et al.*, 1999 b.), no Zimbabwe (MAKOMBE *et al.*, 1999), na Guiné Equatorial (TUDÓ *et al.*, 2004), e nos Camarões (KUABAN *et al.*, 2000).

6.8- Micobactérias não tuberculosas

Não existe até ao momento nenhum outro trabalho em Moçambique que avalie a prevalência das MOTT no tracto respiratório em doentes com clínica sugestiva de tuberculose e sem TARV.

Das 232 amostras estudadas para tipificação das micobactérias, só em três (1,3%) foram identificadas espécies diferentes do *M. tuberculosis*: *M. avium* em duas, e *M. simae* em outra. Contudo o isolamento destas diferentes MOTT foi feito em apenas em amostras da expectoração, considerado local não estéril. Estes resultados não preenchem os critérios de doença pulmonar por MOTT, definidos pela ATS. Contudo, estes doentes apresentavam clínica e radiologia compatíveis com doença activa, ausência de outra doença oportunista associada, e factor predisponente fundamental para o desenvolvimento destes microrganismos que é a infecção pelo HIV. Foi demonstrado por EL-SOLH *et al.* (1998) que nestas situações de clínica e radiologia compatíveis, sem presença de outra doença oportunista, e com apenas um isolado MOTT, é frequente a evolução para um quadro de disseminação. O diagnóstico precoce de MOTT é pertinente para introdução rápida do tratamento adequado de modo a evitar a disseminação da doença e melhorar o prognóstico do doente.

Os critérios de definição de doença pulmonar por MOTT, de acordo com a ATS, têm sido amplamente questionados por vários estudiosos (EL-SOLH *et al.*, 1998; MORRONE *et al.*, 2003; CORBETT *et al.*, 1999 ; RISGY & CURTIS, 1994). Alguns dos aspectos referidos por estes investigadores, como seja a colecta de múltiplas amostras em diferentes momentos, e de diferentes locais, não é exequível do ponto de vista prático. Estes critérios foram concebidos especificamente para o *M. avium*, *M. kansasii* e *M. abscessus*, não se conhecendo a sua aplicabilidade em relação às outras MOTT. Nos países onde a tuberculose é endémica, como o nosso, grande parte destes doentes está em tratamento de TB, ou já o realizou, o que poderá alterar estes critérios.

Segundo BRITISH THORACIC SOCIETY (2000), a doença pulmonar confinada apenas ao pulmão é menos frequente e surge normalmente em menos de 5% das MOTT, a maioria dos casos apresenta-se sob a forma disseminada. Neste caso não poderemos afirmá-lo pois não se fez hemoculturas, contudo em relação ao doente onde foi isolado o *M. simae* ele apresentava marcadores hematológicos sugestivos de doença disseminada.

Estes três casos de MOTT não tinham doença pulmonar anteriormente conhecida nem eram mineiros. Isto pode descartar a hipótese de colonização anterior das vias respiratórias, frequente em doentes com doença crónica pulmonar.

Dentro de todas as MOTT, o MAC surgiu como a segunda infecção micobacteriana em humanos. Descoberta em 1943, era diagnosticada em cerca de 300 pessoas ao ano nos EUA. Com a epidemia da SIDA, este organismo mostrou-se capaz de invadir todo o sistema retículo endotelial e disseminar-se. A sua presença foi demonstrada nas células fagocitárias de todo o corpo (PELOQUIM, 1993).

Normalmente o *Complexo M. avium* ocorre numa fase tardia da imunodepressão com contagem de CD4 inferior a 50, com uma morbilidade e mortalidade elevada, e com um quadro clínico e radiológico muito similar à tuberculose. Com a quimioprofilaxia e o TARV a incidência do MAC tem diminuído progressivamente, embora ultimamente tenha de novo surgido associada à síndrome de imuno reconstituição, que surge 2 a 4 semanas após o início do TARV (SALAMA & POLLICAR, 2003).

O isolamento do *O. M. simae* foi uma surpresa, uma vez que este microorganismo é raro e tem até agora poucos casos descritos na literatura. Foi descrito pela primeira vez em 1965 como nova bactéria infectante de macacos (*Macacus rhesus*), importado da Índia para a Hungria (VANDERCAM *et al.*, 1998). Não é patogénico para os macacos nem para outros animais de laboratório (AL-ADDELY *et al.*, 2000). Sua associação com doença humana não é frequente. Contudo, infecções pulmonares devidas a este organismo foram relatadas em treinadores de macacos e nas pessoas com contacto com estes animais (SAMPAIO *et al.*, 2001). Os factores de risco para além da imunodepressão são o contacto com animais ou pessoas infectadas. Presume-se que o meio de transmissão é aerógeno e fecal-oral.

Doença pulmonar desencadeada por *M. simae* foi descrita nos EUA, Israel, Tailândia e França, mas é rara. Este microorganismo foi isolado em fezes de doentes HIV+ e HIV-, no Zaire, e também nas fezes de pessoas saudáveis na Europa. Normalmente não é um microorganismo frequente nos ecossistemas naturais (FALLK III, 1996), e pode ser isolado nas canalizações de água. Pensa-se inclusive que ele possa existir no homem como

saprófita, o que explica a detecção desta espécie nas fezes de pessoas saudáveis (PORTAELS, 1988).

A sua patogenicidade permanece não clara e controversa. O papel do *M. simiae* como agente patogénico, foi descrito em pacientes imunodeprimidos e com patologia pulmonar préexistente como tuberculose cavitária, carcinoma e doença pulmonar obstrutiva crónica (VANDERCAM *et al.*, 1998). Até 1998 foram relatados, na literatura, 9 casos de *M. simiae* associados ao HIV. Estes doentes eram provenientes de Israel (2), do Congo (1), do Texas (3), do Burundi (1) e o outro da Belgica (VANDERCAM *et al.*, 1998; AL-ADDELY *et al.*, 2000). Nestes casos o isolamento do microorganismo foi na expectoração, LBA, sangue ou medula óssea. Em 2000, AL-ADDELY *et al.*, realizaram uma análise de todos os casos de *M. simiae* isolados de locais estéreis, em San Antonio, Texas, de 1991-1997. Estes pesquisadores identificaram 10 casos *M. simiae*, disseminado. Todos estes doentes apresentaram-se com uma forma de SIDA avançada com níveis de $CD4 < 50$ cels/mm³. A resposta terapêutica aos medicamentos antimicobacterianos, foi muito fraca, e faleceram num período de 6 meses após o diagnóstico. A apresentação clínica é semelhante às outras micobactérias. Contudo, existe um caso em que é descrito envolvimento cutâneo, sob a forma de nódulos cutâneos (AL-ADDELY *et al.*, 2000). Normalmente é resistente a todos os medicamentos usados nos regimes convencionais de tratamento de TB. Em vitro, existem alguns antibióticos com acção contra este agente patogénico, como seja a clofazimina, cicloserina, etionamida, amicacina e a ciprofloxacina (VANDERCAM *et al.*, 1998).

No Brasil o primeiro caso *M. simiae* foi isolado na expectoração de num doente com SIDA e suspeita de TB pulmonar, na cidade de Araraquara, S.Paulo, por LEITE *et al.*, (1993) e depois outro caso fatal, descrito por SAMPAIO no Rio de Janeiro, em 1998, como forma disseminada e isolado no sangue, num doente com forma avançada de SIDA.

Em 1997 foram descritos mais dois casos isolados no Malawi e outros dois na Tailândia . Os dois doentes do Malawi eram HIV positivos, não estavam fazendo TARV, nem tinham anteriormente feito tratamento de TB. Nos resultados dos testes de sensibilidade aos MAT, demonstraram resistência a todas as drogas. Nestes doentes,

também não foi identificada a origem destas espécies. Os doentes acabaram por falecer (CENTERS of DISEASE CONTROLE, 2002).

Portanto o *M. simiae* é raro e pode surgir isolado no pulmão, ou de forma disseminada em doentes com imunodepressão. Surge normalmente com contagem de CD4<100, noutros casos <50, com elevada mortalidade e resistência a todos os medicamentos de TB, não se sabendo até agora qual a medicação indicada nestas situações.

No presente estudo a prevalência de 1,3% de MOTT é extremamente baixa quando comparada com o descrito nos Estados Unidos e Europa onde a prevalência é de cerca de 25-50% (FALKINHAM III, 1996; WALLACE *et al.*, 1990).

VON REYEN *et al.* (1996) num estudo multicêntrico sobre MAC disseminado que envolveu New Hampshire, Boston, Finlândia, Trinidad e Quênia, as taxas de prevalência nestes países foi de 10,5% a 21,6% nos primeiros, e 2,4 a 2,6% nos dois últimos. Este estudo mostra a diferença de prevalências entre os países industrializados e os países em vias de desenvolvimento. A ausência doença por MOTT em África não se deve à sua ausência no meio ambiente, mas sim pela morte prematura dos doentes devido a outras infecções oportunistas mais virulentas, como a tuberculose.

Em vários estudos africanos são notórias as baixas prevalências de doença por MOTT, variando de 0% a 6%, em pacientes da Zâmbia, Quênia, Malawi, Tanzania e Uganda, e superior a 10% na África do Sul, em doentes com suspeita de diagnóstico de tuberculose (HOLMES *et al.*, 2003; MORRISSEY *et al.*, 1992; GILKS *et al.*, 1995). Em Nairobi, Quênia, num estudo que envolveu duas unidades de saúde com o objectivo de analisar o impacto do HIV na tuberculose, em 391 doentes, não foi identificada nenhuma MOTT (NUNN *et al.*, 1992).

Uma vez que os nossos doentes apresentavam contagens de CD4 inferiores a 200 com medianas que variaram de 112, nas ER, a 171, nas ES, seria de esperar encontrar maior número de MOTT identificadas, quer nos casos de BAAR e culturas negativas, quer no grupo que apresentou resistência aos MAT. De facto estes três casos de MOTT apenas surgiram em doentes que apresentaram polirresistência a 3 MATT (os dois casos de

M. avium), e aos 4 fármacos da TB (o caso de *M. simiae*). E o doente no qual foi identificado *M. simiae* a baciloscopia era negativa. Portanto as interrogações que se punham no início do trabalho foram em parte respondidas por estes resultados. Será que os casos de baciloscopia negativa e cultura negativa não seriam MOTT ? As resistências aumentadas observadas em doentes HIV+ não seriam da responsabilidade de MOTT? Como consequência, as recaídas não seriam fruto destas micobactérias atípicas? Realmente a prevalência de MOTT é inferior aos do EUA e Europa apesar de no meio ambiente africano também existirem estes microorganismos?

A melhor explicação para este aspecto é a elevada prevalência de tuberculose pulmonar por *M. tuberculosis*, mais virulenta infectando primeiro os doentes HIV+. Vários estudos epidemiológicos relatam que o risco de desenvolver TB ou MOTT está directamente relacionada com o risco de exposição ao bacilo da TB, agente patogénico mais virulento, e ao estado imunitário do paciente. Assim um doente com contagem de CD4 >100 cels/mm³, vivendo numa região de elevada endemicidade para TB, com infecções latentes, teria maior risco de desenvolver tuberculose no decurso da infecção pelo HIV do que desenvolver doença por MOTT (HADAD *et al.*, 2004).

Conforme postulado anteriormente, outro facto importante e uma limitação do trabalho foi não ter sido feita a cultura de MOTT em locais estéreis como o sangue/medula óssea, pois aí teríamos a verdadeira dimensão da presença de MOTT nos nossos doentes com suspeita de tuberculose pulmonar e CD4<200.

Por outro lado 87,23% dos nossos doentes apresentavam cicatriz de BCG, que poderia tê-los protegido das infecções por MOTT, conforme refere WYPLOSZ *et al.* (1997) e VALADAS (2004). Na República Checa, TRNKA *et al.* (1994), verificaram que após ter sido suspensa em 1986 a vacinação para o BCG em recém-nascidos, houve um aumento da taxa de incidência de MOTT, em particular *M. avium* em crianças não vacinadas. Nessa pesquisa fizeram uma análise do papel protector do BCG em relação ao Complexo *M. avium* em áreas com elevada prevalência de MAC. As células do BCG contêm determinantes antigénicos que conferem protecção contra o *M. tuberculosis* e o MAC. Isto explicaria porque é que crianças não vacinadas e expostas aos MAC no meio

ambiente, desenvolvem micobacteriose principalmente se a exposição for prolongada e intensa o suficiente, e se houver condições de imunodeficiência.

Elizabeth Corbett afirma também que um dos motivos para a baixa prevalência de MOTT poderá ser a existência de uma tuberculose prévia, com um papel de marcador genético conduzindo a uma fraca resposta às outras micobactérias não tuberculosas (CORBETT *et al.*, 1999b). Este aspecto é também mencionado num outro trabalho elaborado nos EUA, onde a incidência das MOTT em HIV negativos não diminuiu com o decréscimo da incidência de tuberculose no país, mas pelo contrário houve um aumento da sua frequência (PRINCE *et al.*, 1989).

Do ponto de vista epidemiológico esses três casos de MOTT não têm história profissional, nem “hobbies”, que justifiquem terem sido contaminados por estas espécies. Outro facto diferente e supreendente nestes resultados é que a maioria destes doentes (2), apresentaram baciloscopia positiva, e por isso iniciaram de imediato o tratamento de TB, antes do conhecimento do resultado da tipificação. Não é comum as MOTT apresentarem formas bacilíferas como surgiram em nossos resultados. SALERNO *et al.* (1995) estudaram a correlação entre o BARR inicial e os resultados das culturas de doentes HIV+, com infecções pulmonares por MOTT e verificaram que, contrariamente à TB em que 43% do BAAR inicial era positivo, a maioria dos doentes com MOTT tinham BAAR negativo.

Não houve concomitância de micobactérias TB/MOTT nos isolados estudados nem se encontrou *M. Kansasii*. Esta micobactéria é frequentemente encontrada nas minas da África do Sul. O seu isolamento em mineiros é independente do status do HIV. Como os moçambicanos são grande parte da força de trabalho nessas minas, seria de esperar que no nosso grupo de mineiros, 22 (7,8%), encontrássemos alguns casos de MOTT.

A prevalência de *M. bovis* no gado, que varia entre 0,74% em Maputo a 16,6% na província de cabo Delgado, é elevada em determinadas regiões do país, e portanto, seria de esperar encontrar alguns casos. Contudo nesta amostragem não foi identificado nenhum paciente com *M. bovis*.

Poderemos presumir que a elevada cobertura vacinal e a alta prevalência de TB tiveram um efeito modulador no sistema imunitário, determinando um fraco padrão de resposta imune às MOTT.

Em termos epidemiológicos estes achados clínicos não têm impacto sobre o Programa Nacional de Tuberculose.

6.9- Infecções oportunistas pulmonares associadas nos doentes TB com cultura negativa para BAAR

Nos 123 (22,7%) doentes com baciloscopia e culturas negativas nos quais se fez s fibroscopias; os resultados identificaram infecções bacterianas, fúngicas e sarcoma de Kaposi pulmonar associado a estes casos.

As bactérias mais frequentemente encontradas foram o *streptococos* seguido do *estafilococos* e da *pseudomonas*. Em 2001, numa revisão dos resultados bacteriológicos e citológicos recuperados de 91 doentes HIV+, submetidos a fibroscopia, no serviço de pneumologia do HCM, em 23,4% identificou-se microorganismos bacterianos com maior predominância de *streptococos* seguido de *estafilococos*, e depois da *pseudomonas* ou seja, estes resultados assemelham-se muito aos actuais. Em Dar-Es-Salaam, Tanzania em 203 pacientes internados com doença respiratória aguda, 54% eram HIV+ e em todos se fez a fibroscopia com lavagem brônquica. Neste estudo a tuberculose foi o diagnóstico por fibroscopia mais comum (75%), seguido da pneumonia bacteriana com 14%. (DALEY *et al.*, 1996).

Nos EUA , Europa e África, as taxas de pneumonias bacterianas são 25 vezes mais elevadas entre adultos HIV positivos do que na população geral, estas taxas vão aumentando à medida que a contagem de células CD4 diminuem (FIEKIN *et al.*, 2004). À medida que a depleção destas células progride, também aumenta o risco de surgimento de bactérias mais agressivas, como a *pseudomonas*, e complicações como sejam a bacteriemia, o empiema e recidivas da pneumonia. A infecção pelo HIV está associada com uma considerável disfunção da imunidade humoral que condiciona estes doentes a desenvolverem infecções bacterianas em especial com organismos encapsulados como o *streptococos* e o *H. Influenza*. HIRSCHTICK *et al.* (1995) num estudo multicêntrico onde monitoraram doentes com HIV+ e HIV-, encontraram nos HIV positivos risco 5,7 vezes

maior de desenvolverem pneumonia, e o agente patogénico mais frequentemente identificado foi o *S. pneumoniae*. Num hospital de Johannesburg, África do Sul, FELDMANA *et al.*, (1999) também encontraram um risco de 6,2 vezes maior de desenvolverem pneumonia pneumocócica nos doentes HIV+.

As infecções por *S.pneumoniae* são normalmente associadas com elevada morbidade e mortalidade em todo o mundo (FIEKIN *et al.*, 2004). As taxas de pneumonia pneumocócica invasiva, aumentam 100 vezes mais, durante a fase avançada da infecção HIV (FIEKIN *et al.*, 2004). Nos EUA o pneumococos é responsável por mais de 500.000 casos de pneumonia ao ano (FELDMAN *et al.*, 1999). Na África as pneumonias bacterianas são também as infecções bacterianas mais frequentes em HIV+, vindo a seguir a tuberculose pulmonar, sendo o estreptococos o agente mais frequentemente isolado (LOCKMAN *et al.*, 2003; KAMANFU *et al.*, 1993; LUCAS *et al.*, 1993; BRINDLE *et al.*, 1993). Quanto aos microorganismos, *estafilococcus* e *pseudomonas*, são normalmente responsáveis por 5% das pneumonias da comunidade em adultos HIV infectados (FIEKIN *et al.*, 2004).

Verificámos que neste estudo em doentes com TB (BK- e C-), as prevalências de pneumonias por diferentes agentes bacterianos são elevadas e similares aos observados em outros países africanos. Assim as prevalências nas diferentes regiões de África variam entre 25% nos Camarões (SHIRO-KOULLA *et al.*, 1996), 30% encontrado nas autópsias de doentes HIV+ de Costa do Marfim (LUCAS *et al.*, 1993), 31% no Uganda (HOLMES *et al.*, 2003,) e 33,6% no Burundi (KAMANFU *et al.*, 1993). Dentro dos factores de risco referidos, o mais consistente para as pneumonias é a contagem de CD4 inferior a 200 cels/mm³, como aconteceu neste grupo estudado para além da albumina baixa (FIEKIN *et al.*, 2004). Outros factores de risco apontados são o uso de drogas ilícitas, o alcoolismo, cirrose, asma e história de pneumonia anterior (FIEKIN *et al.*, 2004). Sendo as pneumonias bacterianas tão frequentes em doentes HIV+, mesmo na fase inicial da imunodepressão, será aconselhado o uso profiláctico de cotrimoxazol na prevenção destas infeções bacterianas. A maioria dos estudos, nos EUA e Europa, sugerem que a terapêutica antimicrobiana com cotrimoxazol diminui em cerca de 50-75%, as taxas de pneumonia bacteriana (FIEKIN *et al.*, 2004).

Em relação aos fungos a *Candida albicans* surgiu em 19,8% dos doentes, o *Pneumocystis jiroveci* em 16,3%, e o *Aspergillus fumigatus* em 1,2%. Uma percentagem tão elevada de *Candida albicans* na lavagem brônquica não é considerada diagnóstico de infecção pulmonar invasiva por cândida a não ser que este organismo seja identificado nas culturas das biópsias transbrônquicas ou por métodos de detecção de antígenos. Candidíase invasiva do tracto respiratório é raro, o seu isolamento é controverso podendo ser contaminação das vias aéreas superiores ou apenas colonização (RAOOF *et al.*, 1999; PRASOON *et al.*, 2004; DOMINGUEZ *et al.*, 2003). As biópsias transbrônquicas devem ser realizadas com critérios e a indicação em doentes HIV+ é perante suspeita de malignidades pois as complicações resultantes destas biópsias leva-nos a sermos mais criteriosos na sua execução (FELLER- KOPMAN & ERNEST, 2003).

O *Aspergillus fumigatus* foi isolado em um doente. O seu isolamento estabelece o diagnóstico “provável” de aspergilose conforme é defendido por MYLONAKIS *et al.* (1998), quando estamos perante culturas positivas na LB e um quadro clínico e radiológico sugestivo. A chave do diagnóstico é a demonstração histopatológica do fungo invadindo o tecido pulmonar embora as biópsias transbrônquicas tenham uma rentabilidade de apenas 18% (RAOOF *et al.*, 1999). A aspergilose pulmonar invasiva é uma patologia não comum em HIV+ mas normalmente fatal. Ultimamente tem aumentado devido aos factores de risco associados com esta doença, como o uso de corticoides e a neutropenia secundária em grande parte das vezes ao uso de zidovudine e ganciclovir. Outros factores de risco referidos são contagem de CD4 inferiores a 50 cels/mm³, pneumonias anteriores e o consumo de marijuana (NEIL M. AMPEL, 1996). Em relação aos primeiros riscos referidos, os nossos doentes não estavam sob TARV nem com medicação associada como corticoides; os outros aspectos não foram investigados. Em África têm sido relatados poucos casos. LUCAS *et al.* (1994), na Costa do Marfim, encontraram apenas um caso de *Aspergillus* nas autópsias de 10 doentes HIV+ e associado a nocardiose.

O *Pneumocystis jiroveci* foi isolado em 16,3% das amostras nestes doentes, em tratamento de TB com contagem mediana de CD4 inferior a 200. Nenhum deles estava a fazer profilaxia com cotrimoxazol. Na revisão referida anteriormente feita no serviço de pneumologia em 91 doentes HIV+, encontrou-se uma prevalência relativamente mais

elevada de 19,7% independentemente do CD4. Nos Estados Unidos e Europa o *Pneumocystis jiroveci* é das principais infecções oportunistas em SIDA. Esta patologia é a doença pulmonar mais comum nestes doentes com CD4 inferior a 200cels/mm³. Ela é responsável por elevada mortalidade e internamentos em unidade de cuidados intensivos por insuficiência respiratória aguda (RANDALL *et al.*, 2000). Com a profilaxia para o PCP e respectivo TARV a prevalência desta entidade tem vindo a diminuir progressivamente assim como o número de recaídas. Segundo FISK *et al.* (2003), nos EUA em doentes com CD4<100 o número de casos diminuiu de 13/100 doentes ao ano em 1994 para 3/100 em 1997. Entre os pacientes com SIDA é referido que o *Pneumocystis jiroveci* é menos frequente em países em vias de desenvolvimento do que nos países industrializados (FISK *et al.*, 2003). Contudo os últimos relatórios mostram haver um aumento significativo da percentagem de casos de pneumonia por este microorganismo em doentes com Sida, adultos e em particular crianças, que vivem em África e noutros países em vias de desenvolvimento (FISK *et al.*, 2003).

Na África Subsariana existe uma grande variabilidade das prevalências de PCP. Esta variabilidade está relacionada com diferentes métodos de investigação e diagnóstico do PCP, diferenças no estadiamento de CD4, na selecção da população estudada ou uso de profilaxia com cotrimoxazol (GETACHEW *et al.*, 2003). Assim as prevalências de PCP em estudos realizados na Tanzânia, com indução da expectoração e LBA é de 1% a 4%, de 5% no Burundi e de 22% no Zimbabwe, onde a maioria dos doentes foi submetido a fibroscopia. HOLMES *et al.* (2003), no Ruanda, Malawi, Zâmbia e Congo investigaram doentes com sintomatologia respiratória que não respondiam à antibioterapia convencional ou com suspeita de tuberculose, utilizando a fibroscopia, LBA e ou biópsia transbrônquica (BTB) e encontraram prevalências de PCP de 5% a 11%. Em estudos posteriores no Zimbabwe e na África do Sul, utilizando também como meio de diagnóstico o LBA e a BTB, as prevalências foram respectivamente de 22% e 44% (FISK *et al.*, 2003). GETACHEW *et al.* (2003), numa pesquisa realizada na Etiópia em doentes com suspeita de tuberculose pulmonar e com culturas para *M.tuberculosis* negativas, encontrou uma prevalência de PCP de 30,3%. Por outro lado é frequente a associação deste patógeno com outros microorganismos, sendo o *M.tuberculosis* o patógeno mais frequente, variando de 13% a 66% dos casos de PCP nos estudos referidos anteriormente (FISK *et al.*, 2003).

Esta situação que se desenha em África levanta dois aspectos muito importantes: o primeiro de ter como referência o PCP, no diagnóstico diferencial de doentes com $CD4 < 200$ e sintomatologia respiratória com suspeita de tuberculose pulmonar o segundo, a importância da utilização da profilaxia com cotrimoxazol nos doentes HIV+. De acordo com ANGLARET *et al.* (1999) o seu emprego na fase inicial da imunodepressão não só previne o PCP como as outras infecções bacterianas tão frequentes em África. No Malawi numa pesquisa recente de MAWAUNGULU *et al.* (2004) verificaram que a adição de profilaxia com cotrimoxazol durante o tratamento de tuberculose melhora muito a sobrevivência de doentes HIV+ com BARR+.

Em 37 dos isolados enviados para estudos microbiológicos, não foi identificado nenhum microorganismo responsável. A provável explicação para este acontecimento poderá ser a qualidade da amostra e atraso no tempo de envio, agente viral ou nocardiose.

Do total de 282 doentes o sarcoma de Kaposi esteve associado em 20 casos (7%), sendo 10 doentes do sexo masculino e 10 feminino. Em 6 pacientes, foi confirmado o envolvimento pulmonar (4,8%), por fibroscopia. A frequência de SK pulmonar, na ausência de envolvimento mucocutâneo não é frequente variando de 0 a 15,3% (MITCHELL *et al.*, 1992). O SK pulmonar é diagnosticado em 6 a 32% dos doentes com SIDA e SK mucocutâneo, e em 21-40% deste grupo anterior com sintomas respiratórios (ABOULATIFA, 2000). Algumas vezes o diagnóstico de SK pulmonar não é feito, porque, quando surge a sintomatologia respiratória, é responsabilizada outra doença oportunista. Em Moçambique esta neoplasia é observada com frequência relacionada com a SIDA, sendo a principal neoplasia diagnosticada no serviço de dermatologia. É muito frequente em mulheres numa forma de apresentação mucocutânea exuberante e com envolvimento visceral e mortalidade elevada.

Existem 4 subtipos clínicos de sarcoma de kaposi: o clássico, o endémico ou africano predominante na África Subsaariana, o associado com transplantes ou terapia imunossupressiva e o epidémico ou associado ao HIV/SIDA (SANDERS *et al.*, 2004). Este ultimo é investigado desde que surgiu o primeiro caso de SK disseminado em 1981, nos EUA, num homossexual com SIDA. Esta malignidade surge principalmente associada a homens que fazem sexo com outros homens ou seja quando a aquisição da infecção HIV

é por meio da transmissão sexual (SANDERS *et al.*, 2004). Nos EUA 90-95% dos doentes com SK têm este comportamento sexual anteriormente referido.

O envolvimento pulmonar do SK (SKP) é normalmente observado em cerca de 1/3 dos doentes com SK cutâneo(HARAMATI & WONG, 2000).

Recentemente, em 1994 a detecção do Herpes Vírus Humano8 (HHV8), no sémen de homens com SK e nas lesões mucocutâneas por CHANG e colaboradores, foi relacionada com o SK (SKHHV) e estabeleceu a possibilidade do seu envolvimento directo na oncogénese desta neoplasia e da transmissibilidade via sexual (NNORUKA, 2003; SANDERS *et al.*, 2004). O DNA deste vírus SKHHV foi detectado por PCR, em todos os subtipos de SK, e os respectivos anticorpos específicos registado na maioria dos doentes afectados (SANDERS *et al.*, 2004). A prevalência de anticorpos específicos de SKHHV, reflecte a distribuição geográfica do SK: uma seroprevalência na população acima de 50%, é encontrada em alguns países da África Austral, de 10 a 30% na região Mediterrânea e menos de 5% na Europa Ocidental e nos EUA (SANDERS *et al.*, 2004).

Em África o SK é comumente observado desde 1971 no Uganda onde responde por 3 a 9% de todas as doenças malignas(ABOULATIFA, 2000). Neste continente a sua distribuição é muito heterogénea e em alguns países como Botswana e Gâmbia, era pouco frequente antes da epidemia do HIV (DEDICAT & NEWTON, 2003). A forma endémica nesta região afectava principalmente uma população jovem masculina disseminando-se rapidamente (ABOULATIFA, 2000). Contudo, actualmente esta situação modificou-se com a infecção HIV. Diferentes trabalhos elaborados até ao momento mostram que o vírus SKHHV8 é prevalente em vários países africanos incluindo em alguns onde o SK era quase desconhecido antes da epidemia do HIV, sendo comum em homens e em mulheres (ABOULATIFA, 2000). Com a epidemia do HIV, o SK nesta região, apresentou-se de uma forma epidémica e com um padrão de maior agressividade, disseminação frequente, de prognóstico reservado e afectando tanto mulheres como homens. Surge normalmente em 85% dos doentes HIV+ com contagem de CD4 <500, podendo aparecer também em qualquer fase da imunodepressão (NNORUKA, 2003).

Em locais de África com elevada prevalência de HIV e onde o SK já era comum observou-se nestes últimos anos uma verdadeira explosão desta doença (DEDICOAT & NEWTON, 2003). A incidência de SK aumentou 20 vezes no Zimbábwe e Uganda, de tal modo que é o câncer mais comum nos homens e o segundo nas mulheres. Por outro lado na África do Sul, onde já era prevalecente o vírus HHV8 este sarcoma aumentou três vezes mais. Na cidade de Johannesburg (África do Sul), a sua incidência duplicou nos homens mas nas mulheres este aumento foi de 7 vezes mais (DEDICOAT & NEWTON, 2003). Segundo CAMPBELL *et al.* (2003), no Zimbábwe o SK associado ao HIV aumentou 40 vezes nos homens e 200 vezes nas mulheres. Na Nigéria a sua incidência é de 3,3%, apresentando mais agressividade nas mulheres (NNORUKA, 2003). Na Zâmbia após a pandemia do SIDA, também foi observado um aumento significativo do número de casos de SK tanto em adultos como em crianças (BRAYFIELD *et al.*, 2004).

Em África, para além do envolvimento do vírus SHHV8, parece haver outros factores responsáveis que expliquem este aumento considerável de SK observado provavelmente devido à intervenção de múltiplas rotas de transmissão.

7- CONSIDERAÇÕES FINAIS

- O *M. tuberculosis* foi o principal agente identificado nesta população HIV+ e com contagem de CD4 inferior a 200 cels/mm³.
- As MOTT foram identificadas em número reduzido e portanto sem impacto no PNCTL. Foi surpreendente o surgimento de uma micobactéria não tuberculosa tão pouco comum como o *M. simiae* assim como a não identificação de nenhum *M. kansasii* e *M. bovis*.
- De 282 doentes, 232 (82%), apresentaram sensibilidade aos MAT e em 50 (17%), resistência a qualquer MAT.
- As resistências mais observadas foram: resistência a qualquer MAT nos doentes CN de 13,6%, nos casos PT 26,6%. Em relação aos diferentes MAT as resistências a qualquer um dos medicamentos foram as seguintes: 1º H- 14,9%, 2º S- 7,8%, 3º R - 6,4%. A polirresistência a quatro medicamentos RHSE foi observada em 3 doentes sendo um deles um *M. simiae* e todos eram CN. A TB-MR foi bastante elevada: global ou combinada de 5,7%, nos CN 3,5% e nos PT 11,4%. De salientar a resistência aumentada para a R tanto nos CN como nos PT.
- Como factores de risco de resistência a qualquer MAT e de TB-MR foram encontrados: tratamento anterior de TB e contagem de CD4<200 cels/mm³.
- As doenças oportunistas identificadas, associadas ao grupo de doentes com BAAR e culturas negativas, foram a pneumonia bacteriana e ou por fungos, seguido do sarcoma de kaposi pulmonar.

RECOMENDAÇÕES

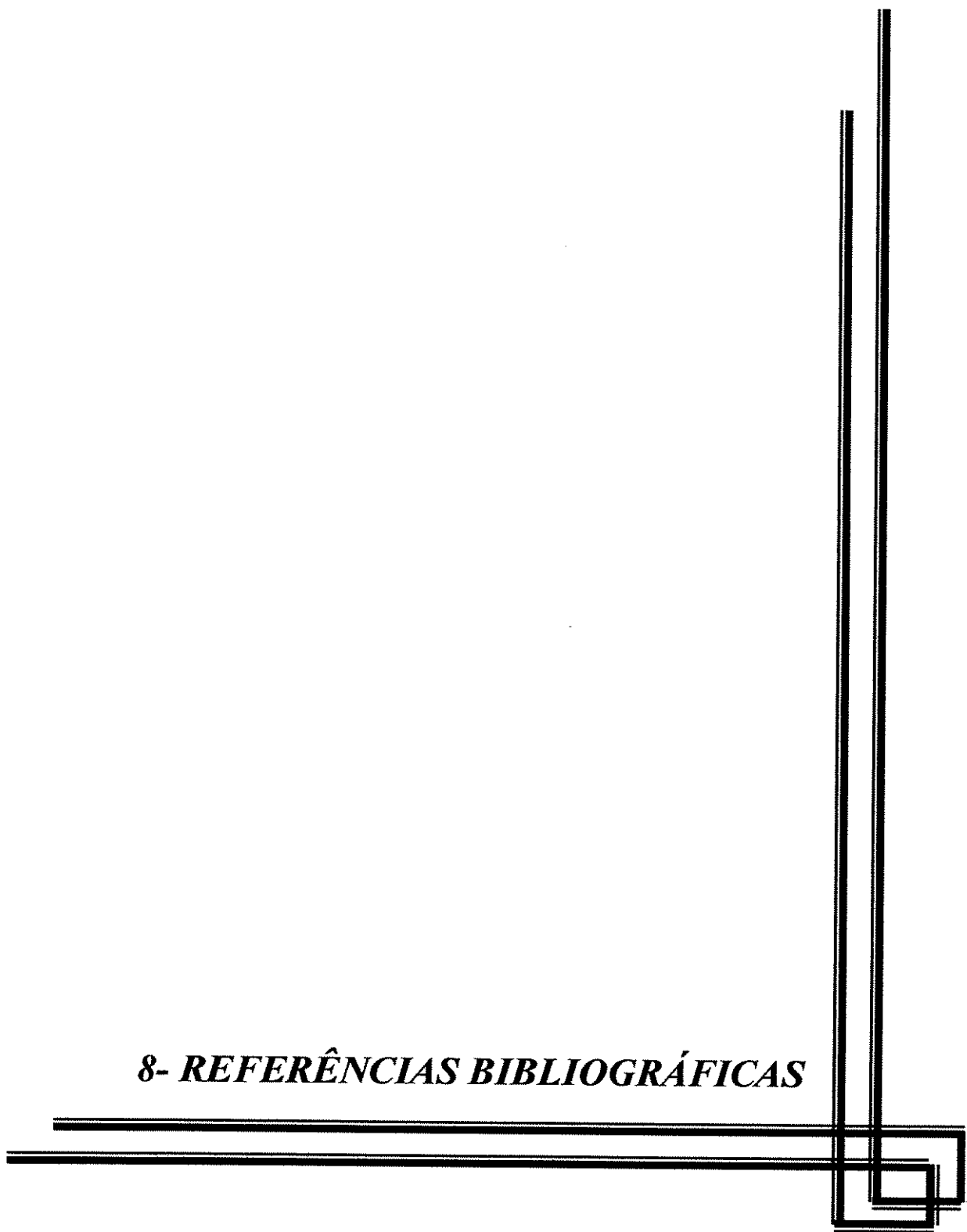
- Reduzir o risco de transmissão da TB e TB-MR com medidas de controle da transmissão nosocomial e na comunidade. As unidades de saúde têm de ser capacitadas com normas e condições físicas e materiais para controle da transmissão, o que é feito precariamente até ao momento.

- Reduzir o risco de criar resistências adicionais aos MAT com a realização de TSA em todos os casos de retratamento ou, caso isto não seja possível, quando o BK for positiva ao 2º mês de tratamento, nesse momento realizar o TSA e passar ao regime de tratamento com 1RHZE/5RH₃E₃. Face à resistência elevada à isoniazida, observada neste estudo, aconselhamos a introdução de um terceiro MAT, na fase de manutenção dos tratamentos em casos novos, de modo a evitar as resistências adicionais.
- O uso de isoniazida preventiva para reduzir a incidência de TB, entre HIV infectados, e no tratamento da infecção latente de tuberculose latente deverá ser ponderado. Devido à resistência elevada à isoniazida existe o risco de desenvolvimento de resistências adicionais a outros MAT. O tratamento completo deste regime profilático deve ser sempre supervisionado.
- Atenção redobrada tem de ser tomada na prevenção do surgimento de casos de falências terapêuticas ou recaídas e isso só se consegue com a implantação de estratégia DOT em todo o país.
- A profilaxia com cotrimoxazol em doentes HIV+/TB têm múltiplos benefícios: reduz a mortalidade por doenças oportunistas como a PCP, toxoplasmose, isospora belli, salmonella não tifóide e malária; diminui o risco de desenvolvimento de pneumonias bacterianas, tão frequentes nestes doentes assim como das doenças oportunistas anteriormente referidas; como consequência as hospitalizações também diminuem.
- Estabelecer alternativas práticas, baratas e acessíveis às unidades sanitárias dos diferentes níveis de atenção de saúde de métodos hematológicos e clínicos que permitam fazer uma previsão dos níveis de CD4 e estadiamento da doença HIV. O estadiamento permitiria determinar qual o momento para iniciar o TARV e a profilaxia das doenças oportunistas.
- Em Moçambique neste momento existe apenas um laboratório de referência com capacidade para realizar TSA, mas estão previstos mais dois laboratórios; um para a região Norte e outro para o centro do país. Contudo nos locais de difícil acesso aos respectivos laboratórios seria interessante delinear algoritmos preditores de provável resistência em doentes com TB.

- Em países como Moçambique em que a prevalência do HIV é elevada, o tratamento apenas da TB não é suficiente no controle desta patologia. É necessário combinar o tratamento de tuberculose com aconselhamento para o HIV e TARV. Com estas medidas poderemos salvar muitos moçambicanos. O TARV reduz a mortalidade e a incidência de TB.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



ABOUYA, L.; COULIBALY, I.M.; KASSIM, S.; ACKAH et al. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis in HIV-1 and HIV-2 infected patients in Abidjan, Côte de Ivoire. **Tuberc. and Lung Disease**, 76: 436-440, 1995.

ABOULATIFA, D.M.. The epidemiologic, pathologic and clinical features of AIDS-Associated Pulmonary Kaposi s sarcoma. **Chest**, 117: 1128-1145, 2000.

AIT- KHALED, N.; ENARSON, D.A.. Tuberculosis a manual for medical students. **WHO/CDC/TB**. 272, 1999.

AKINOLA, N. O.; OLASODE, O.; ADEDIRAN, I.A.; ONAYEMI, O.; MURINAH, A.; IRINNOYE, et al.. The Search for a Predictor of CD4 Cell Count Continues: Total Lymphocyte counts IS NOT a Substitute for CD4 Cell Count in the Management of HIV-Infected Individuals in a Resource- Limited Settings. **Clinical Infect. Disease**, 39: 579-81, 2004.

AL-ADDELY , H.M.; REVANKAR, S.G. and GRAYBILL, J.R.. Disseminated *Mycobacterium simiae* Infection in patients with AIDS. **Journal of Infection**; 41: 143-147, 2000.

ALMEIDA, R. D. A.. Tuberculose: Doença do passado, presente e do futuro. Prémio BIAL de Medicina Clínica, Porto, 1994.

ALRAJHI, A. A. ; ABDULWAHAB, S.; ALMODOVAR, E.; AL-ABDELY, H.M.. Risk factors for drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Saudi Arabia. **Saudi Med J**, 23: 305-310, 2002.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Supplement: American Thoracic Society Diagnosis and Treatment of Disease Caused by Non Tuberculosis Mycobacteria. **Respiratory and Critical Care Medicine**; 156 (2): S1- S25, 1997.

AMPEL, N. M.. Emerging Disease Issues and Fungal Pathogens Associated with HIV Infection. **Emerging Infect Diseases**, 2(2), 1996.

- ANASTASIS, D.; PILLAI, G.; RAMBIRITCH, V.; ABDOOL KARIM, S. S. A.. Retrospective study of immunodeficiency virus infection and drug-resistant tuberculosis in Durban, South Africa. **Int J Tuberc Lung Dis**, 1(3): 220-224, 1997.
- ANGLARET, X.; CHÊNE, G.; ATTIA, A.; TOURE, S.; LAFONT, S.; COMBE, P.; MANLAN, K. et al.. Early chemoprophylaxis with trimethoprin-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Côte D' Ivoire: a randomized trial. **The Lancet**; 353: 1463-1468, 1999.
- AYISI, J. G.; VAN EIJK, A.M.; KUILE, F.O.T. et al.. The effect of dual infection with and malaria on pregnancy outcome in western Kenya. **AIDS**; 17(4): 585-593, 2003.
- BECERRA, M.C.; BAYONA, J.; FREEMAN, J.; FARMER, P.E; KIM, J.Y.. Redefining, M.D.R-TB transmission "hot Spots". **Int. J. Tuber. Lung Dis.**; 4: 387-394, 2000.
- BERCION, R.; KUABAN, C.. Initial Resistance to antituberculosis drugs in Younde, Cameroon in 1995. **J. Tuberc. Lung Dis.**; 1(2): 110-114, 1997.
- BLOWER, S. M.; CHOU, T.. Modeling the emergence of the "hot zones": tuberculosis and the amplification dynamics of drug resistance. **Nature Medicine**; 10(10): 1111-1116, 2004.
- BRAYFIELD, B. P.; KANKASA, C.; WEST, J.T.; MUYANGA,J.; BHAT,G.; KLASKALA, W.; et al.. Distribution of Kaposi sarcoma- associated herpes virus/human herpes virus 8 in maternal saliva and breast milk in Zambia: Implications for transmission. **The journal of Infect Disease**; 189: 2260-70, 2004.
- BRETZE, G.; AZIZ, M.; WENDL-RICHER, U.; ADATU, F.; AISU, T. et al.. Anti-tuberculosis drug resistance surveillance in Uganda 1996-1997. **J. Tuberc. Lung Dis.**; 3(9): 810-815, 1999.
- BREWER, D.D.; BRODY, S.; DRUCKER, E.; GISSELQUIST, D.; MINKIN, S. et al.. Mounting anomalies in the epidemiology of HIV in Africa: cry the beloved paradigm. **International Journal of STD & AIDS**; 14: 144-147, 2003.

BRINDLE, R. J.; NUNN, P.P.; GITHUI, W, et al.. Quantitative bacillary response to treatment in HIV associated pulmonary tuberculosis. **Ameri. Rev. Resp. Dis.**; 147: 958-961, 1993(a).

BRINDLE, R. J.; NUNN, P.P.; BATCHELOR, B. J. et al.. Infection and morbidity in patients with tuberculosis in Nairobi, Kenya. **AIDS**; 7: 1469-1474, 1993(b).

BRITISH THORACIC SOCIETY: Guidelines on Diagnostic Flexible Bronchoscopy. **Thorax**; 56(S1), 2001.

BRUCHFELD, J.; AEDRAYE, G.; PALME, I. B.; BJORVATN, B. et al.. Molecular Epidemiology and Drug Resistance of Mycobacterium tuberculosis Isolates from Ethiopian Pulmonary Tuberculosis Patients with and Without Human Immunodeficiency Virus Infection. **Journal Of clinical Microbiology**; 40(5): 1636-1643, 2002.

BUVÉ, A.; CARAEL, M.; HAYES, R.J; AUVERT, B.; FERRY, B.; ROBINSON, N.J.; ANAGOUNOU, S.; KANHONOU, L.; LAOUROU, M. et al.. The multicentre study on factors determining the differential spread of HIV in four African cities. **AIDS**; 15(S4): S127-S131, 2001.

BURGOS, M.; DERIEMER, K.; SMALL, P.M.; HOPEWELL, P.C.; DALEY, C.L.. Effect of Drug Resistance on the Generation of Secondary Cases of Tuberculosis. **The journal of Infectious Diseases**; 188: 1878-84, 2003.

CAMPBELL, T. B.; BOROK, M.; WHITE, I.E.; GUDZA, I.; NDEMERA, B. et al.. Relationship of Kaposi Sarcoma (KS)- Associated Herpes virus Viremia and KS Disease in Zimbabwe. **Clinical Infect Disease**; 36: 1144-51, 2003.

CAMINERO LUNA, J. A.. Guia de la tuberculosis para medicos especialistas. Paris; UICTER, 2003.

CAMPOS HISBELLO, S.. Mycobacterium tuberculosis resistente: de onde vem a resistência? **Boletim de Pneumologia Sanitária**; 7: 51-64, 1999.

CARDOSO, E. M.. La resistencia a múltiples fármacos: una amenaza para el control de la tuberculosis. **Rev. Panam. Salud Publica**; 16(1): 68-73, 2004

CASTRO, K.G.. Tuberculosis as a Opportunistic Disease in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. **Clinical infectious Diseases**; 21(suppl.1): S66-71, 1995.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL & PREVENTION. Opportunistic Infections. The Deadly Intersection between TB and HIV. Last Update: 24 July, 1998.

CENTER FOR DISEASE CONTROLE. Multidrug-resistant Tuberculosis 1994. (CDC) National Center for HIV, STD and TB prevention, Division of Tuberculosis Elimination. Last reviewed Sept 04, 2001.

CENTERS FOR DISEASE CONTROLE AND PREVENTION. Disseminated Infection With Simiae-Avium Group Mycobacteria in Persons With AIDS-Thailand and Malawi, 1997. **MMWR**; 51:501-502, 2002.

CHIMARA, E.; FERRAZOLI, L.; LEÃO, S.C. Mycobacterium tuberculosis Complex Differentiation Using gyrB-Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**; 99(7): 754-8, 2004.

CHRETIEN, J.. Rease una vez la tuberculosis. **Bol. Union Int. Tuberc. Enf. Resp.**; 66: 65-69, Suplem. 1990/1991.

COCK, K. TB and HIV, an overview. **TB & HIV Sidalert International**; 1: 9-11, 1993.

CHURCHYARD, G. J.; CORBETT, E.L.; KLEINSCHMIDT, I.; MULDER, D.; DE COCK, K. M.. Drug-resistant tuberculosis in South African gold miners: incidence and associated factors. **J. Tuberc. Lung Dis.**; 4(5): 433-440, 2000.

COHEN, T.; SOMMERS,B.; MURRAY, M.. The effect of drug resistance on the fitness of Mycobacterium tuberculosis. **Lancet Infectious Diseases**; 3:13-20, 2003

COLEBUNDERS, R.; NEMBUNZU, M.; PORTAELS, F.; LUSAKUMUNU, K.; KAPITA, B.; AND PIOT-P.. Isolation of mycobacteria from stools and intestinal biopsies from HIV seropositive and HIV seronegative patients with and without diarrhea in Kinshasa Zaire. **Ann. Soc. Belge Med. Trop**; 70: 303-309, 1990.

CORBETT, E. L.; STEBEKETEE. R.W.; KUILE, F.O.; LATIF, A.S.; KAMALI, A.; HAYNES, R.J.. HIV1/AIDS and the control of other infectious disease in Africa. **The Lancet**, 359: 2177-2186, 2002.

CORBETT, E. L.; BLUMBERG, L.; CHURCHYARD, G.J.; MOLOI, N.; MALLORY, K.; CLAYTON, T.; WILLIAMS, B.G.; CHAISON, R.E.; HAVEYS, R.J.; AND COCK, K.M.. NonTuberculous Mycobacteria/ Defining Disease in a Prospective cohort of South African Miners. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, 160: 15-21, 1999(a).

CORBETT, E.L.; GAVIN, J.; CHURCHYARD, G.J.; CLAYTON, T.; HERSELMAN, P.; WILLIAMS, B.; HAVEYS, R.; MULDER, D. ET AL.. Risk factors for Pulmonary Mycobacterial Disease in South African Gold Miners. **American Journal Critical Care Medicine**, 159: 94-99, 1999(b).

COSIVI, O.; GRANGE, J.M.; RAVIGLIONE, M.C.; et al.. Zoonotic Tuberculosis due to Mycobacterium bovis in Developing Countries. **Emerging Infect Diseases**, 4: 1 -16, 1998.

COCK, K.. TB and HIV, an overview. TB & HIV. **SIDALERT INTERNATIONAL**, 1: 9-11, 1993.

CROWE, S.; TUMBULL, S.; OELRICHS, R.; DUNNE, A.. Monitoring of Human Immunodeficiency Virus Infection in Resource Constrained Countries. **Clinical Infectious Diseases**, 37: S25-35, 2003.

DALEY, C. L.; MUGUSI, F.; CHEN, L.L.; SCHMIDT, D.M.; SMALL BEARER, E.; MTONI, I.M.. Pulmonary complications of HIV infection in Dar-Es-Salaam, Tanzania. Role of bronchoscopy and bronchoalveolar lavage. **Amer. J. Respi. Crit. Care Medi.**, 154(1): 105-10, 1996.

DAVID SUZANA, PORTUGAL.C. ; ANTUNES, A. et al.. Identificação molecular pelo método de Spoligotyping de estirpes do complexo Mycobacterium tuberculosis isoladas no Hospital Fernando Fonseca. **Rev Port Pneumolo**, X 3: 195-204, 2004.

DAVIES, P. D. O.. Multi-Drug Resistant Tuberculosis. Disponível em : <http://www.priory.com/cmolt/TBMultid.htm> . Acesso a 21/10/01.

DAY, J.H. GRANT, A. D; FIELDING, K.L.; SEFUTHI, C. et al.. Does HIV viral load change at the time of an episode of Tuberculosis? **XIV International Aids Conference de Barcelona**, July 2002(a).

DAY, J.H. GRANT, A. D; FIELDING, K.L.; et al. Does tuberculosis increase HIV viral? **XIV International Aids Conference de Barcelona**, July 2002 (b).

DAYTON, J.M.; MERSON, M.H.. Global dimensions of the AIDS epidemic: Implications for Prevention and Care. **Infectious Disease Clinics of North America**, 14: 791-805, 2000.

DEDICOAT, M.; NEWTON, R.. Review of the distribution of Kaposi s sarcoma-associated herpes virus (KSHV) in Africa in relation to incidence of Kaposi s sarcoma. **British Journal of Cancer**; 88: 1-3, 2003.

DIAS BAPTISTA, I. M. F.; OELEMAMNN, M.C.; OPROMOLLA, D.V.A.; SUFFYS, P.N.. Drug resistance and Genotypes of Strains of Mycobacterium tuberculosis isolated from Human Immunodeficiency Virus-infected and Non-infected Tuberculosis Patients in Bauru, São Paulo, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro)**, 97(8): 1147-1152, 2002.

DOMINGUEZ, L. L., M.H.; CANCELA DE ABREU, M.. Lavado broncoalveolar nos doentes VIH. **Rev. Portuguesa de Pneumo.**, IX (2): 139-152, 2003.

DORMANDY, T.. The White Death: a history of Tuberculosis. **The Hambledon Press, London**. 1999.

DOSSO, M.; Bonard D.; MSELLATI. P et al.. Primary resistance to antituberculosis drugs: a national survey conducted in Ivory Coast in 1995-1996. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, 3(9): 805-9, 1999.

DUNLAP, N.E.; BASS. J.; FUJIWARA, P. et al.. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. **American Journal of Respiratory Crit. Care Med.**, 161: 1-41, 2000.

EATON, T.; FALKINHAM III, J.O.; AISU, T.O.; AND DANIELS, T.M.. Isolation and characteristics of M. Avium complex from water and soil samples in Uganda. **Tubercle Lung Disease**, 76: S70-74, 1995.

ELLNER, J.J. TB&HIV collaborative research with Uganda. **TB & HIV**. 10: 7-10, 1996.

ELLIOTT, M.A. ; NAMAAMBO. K.; ALLEN, B.W, et al.. Negative sputum smear results in HIV-positive patients with pulmonary tuberculosis in Lusaka, Zambia. **Tuberc. Lung Dis.**, 74: 191-194, 1993.

EL-SOLH, A.A.; NOPPER, J.; MOHAMAD, R.; SHERIF, M.S.; ALAN T.A.; BRYDON, J.B.G.. Clinical and Radiographic Manifestations of Uncommon Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease in AIDS Patients. **CHEST** 114: 138-145, 1998.

ERASMUS, J.J.; MCADMAS, H.P.; FARELL, M.A.; PATZ, E.F.. Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infections: Radiological Manifestations. **Radiographics**. 19: 1487-1503, 1999.

ESPINAL, MARCOS A.. Time to abandon the standard retreatment regimen with first line drugs for failures of standard treatment. **International J. Tuberc. Lung Dis.**; 7(7): 607-608, 2003 (a).

ESPINAL, MARCOS A.. The Global situation of MDR-TB. **Tuberculosis**; 83: 44-51, 2003(b).

FALKINHAM III, J.O.. Epidemiology of Infection by Nontuberculous Mycocteria. **Clinical Microbiology Reviews**, 9(2): 177-215, 1996.

FALKINHAM III, J.O.. Nontuberculous Mycobacteria in the Enviroment. **Clinical Chest Med.**, 23(3): 529-51, 2002.

FEIKIN, D. R.; FELDMAN, C.; SCHUCHAT, A. and JANOFF, E. N.. Global strategies to prevent bacterial pneumonia in adults with HIV disease. **The Lancet infectious Diseases**; 4: 445- 455, 2004

FELDMAN, C. GLATTHAAR, M.; MORAR, R.; MAHOMED A.G.; KAKA, S.; CASSEL, M. Bacterial Pneumococcal Pneumoniae in HIV seropositive and seronegative adults. **CHEST**, 116: 107-114, 1999.

FELLER-KOPMAN, D.; ERNEST, A. The role of bronchoalveolar lavage in the immunocompromised host. **Seminars in Respiratory Infections**, 18(2), 2003.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ/FIO CRUZ. Research Note. Immune Response during HIV and Tuberculosis Co-Infection. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. Disponível em: <http://www.dbbm.fiocruz.br/www-mem/933/3577rn.html> Acesso a 08/10/01.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ/FIO CRUZ. Research Note. Tuberculosis and HIV: Renewed Challenge. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. Disponível em: <http://www.dbbm.fiocruz.br/www-mem/933/3577rn.html> Acesso a 08/10/01.

FISK, D. T.; MESHNICK, S. and KAZANJIAN, P.H. Pneumocystis carinii Pneumonia in Patients in the developing World Who Have Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Rev Clinical Infectious Diseases** 36: 70-8, 2003.

FRIEDEN, T. R.; DRIVER, C.R. Tuberculosis control: past 10 years and future progress. **Tuberculosis**, 83: 82-85, 2003.

FRIEDEN, T. R.; STERLING, T.R.; MUNSIFF, S.S.; WATT, C.J.; DYE, C.. Tuberculosis. **The Lancet**, 362: 887-899, 2003.

FROTHINGAM, R.; STRICKLAND, P.; BRETZEL, G.; RAMASWAMY, S.; MUSSER, J.M. and WILLIAMS, D.L.. Phenotypic and Genotypic Characterization of *Mycobacterium africanum* Isolates from West Africa. **Journal of Clinical Microbiology**, 37(6): 1921-1926, 1999.

GARDAM, M. A.; KEYSTONE, E. C.; MENZIES, R.; MANNERS, S.; SKAMENE, S.; LONG, R. And VINH D.C.. Anti tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. **The Lancet Infectious Diseases**, 3: 148-155, 2003.

GETACHEW, A.; BRUCHFELD, J.; OLSSON, M; et LINDQUIST, L.. Occurrence of *Pneumocystis carinii* in HIV-positive patients with suspected pulmonary tuberculosis Ethiopia. **AIDS**, 17(3): 435-440, 2003.

GILKS, C. F.; BRINDLE, R.J.; MWACHARI, C.; BATCHELOR, B.; BWAYO, J.; KIMARI, J. et al.. Disseminated *Mycobacterium avium* Infection Among HIV-Infected Patients in Kenya. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, 8: 195-198, 1995.

GILLESPIE, S. H.. Evolution of drug Resistance in *Mycobacterium Tuberculosis*: Clinical and Molecular Perspective. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 46: 267-274, 2002.

GODFREY-FAUSSETT, P.; AYLES, H.. Can we control tuberculosis in high HIV prevalence settings? **Tuberculosis**; 83: 68-76, 2003.

GORDIN, F.M.; NELSON, E.T.; MATTS, J.P.; COHN, D.L. ERNEST, J.; BENATOR, D.; BESCH, C.L.; CRANE, L.R.; SAMPSON, J.H.; BRAGG, P.S.; AND EL-SADR, W.. The impact of human immunodeficiency virus infection on drug resistance tuberculosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine** 154(5): 1478-1483, 1996.

GRIFFITH, D.E.. Update: Management of Nontuberculous *Mycobacterial* disease. **Clinical Pulmonary Medicine**, 7 (5): 239-244, 2000.

GUITHI, W.A.; MEME, H.K.; JUMA, E.S.; et al.. Isolation of Multidrug-Resistant tuberculosis strains in patients from private and public health care facilities in Nairobi, Kenya. **J. Tuberc. Lung Disease**, 8: 837-841, 2004.

GUITHUI W.; NUNN, E.; JUMA E.; KARIMI, F.; KAMUNYI, R.; GATHUA, C.; GICHEHA, C.; MORRIS, J.; OMWEGA, M.. Cohort study of HIV-positive and HIV-negative tuberculosis, Nairobi, Kenya: comparison of bacteriological results. **Tubercle and Lung Disease**, 73:203-209, 1992.

HADAD, D.J.; PALACI, M.; PIGNATARI, A.C.C.; LEWI, D.S.; MACHADO, M.A.S; TELLES, M.A.S.; MARTINS, M.C. et al.. *Mycobacteriemia* among HIV-1 infected patients in São Paulo, Brasil: 1995-1998. **Epidemiolog. Infect.**, 132(1): 151-5, 2004.

- HARRIES, A.D.; BANDA, H.T.; BOEREE, M.J.; WELBYS WIRIMA, J.J.; SUBRAMANYAM, V.R.; MAHER, D.; NUNN, P.P. Management of Pulmonary Tuberculosis suspects with negative sputum smears and normal or minimally abnormal chest radiographs in resource-poor settings. **International J. Tuberc. Lung Dis.**, 2(12):999-1004, 1998.
- HARAMATI, L.B.; WONG, J.. Intrathoracic Kaposi's sarcoma in women with AIDS. **Chest**, 117: 410-414, 2000.
- HIRSCHTICK, R. E.; GLASSROTH, J.; JORDAN, M.C.; WILCOSKY, T.C.; WALLACE, J. M.; KVALE, P. A. et al.. Bacterial Pneumoniae in persons infected with the Human Immunodeficiency Virus. **The New England Journal of Medicine**, 333: 845-851, 1995.
- HOLMES, C.B.; LOSINA, E.; WALENSKY, R.P.; YAZDANPANA, Y.; FREEDBERG, K.. Review of Human Immunodeficiency Virus Type 1 related Opportunistic Infections in Sub-Saharan Africa. **Clinical Infect. Dis.**; 36: 652-62, 2003.
- HRABA, T.; DOLEZAL, J.. A Mathematical Model and CD4+ Lymphocyte Dynamics in HIV Infection. **Emerging Infectious Disease**, 2(4), 1996.
- HUANG, J.H.; OEFNER, P.J.; ADI, V.; et al. Analyses of the NRAMP1 and INFN- γ R1 genes in women with *Mycobacterium avium-intracellulare* pulmonary disease. **American Journal Respir. Critical Care Med.**; 157:377-81, 1998.
- IDIGBE, E.O.; ANYWO, C.E.; UNWUJEKWE, D.I.. Human Pulmonary Infections with Bovine and Atypical Mycobacteria in Lagos, Nigeria. **J Trop Med. Hyg**; 89: 143-8, 1986.
- JACKSON, H.. SIDA em África continente em crise. Publicada por SAFAIDS e SAT, PO Box 390, Harare. Editado por Suzana Manuel Andrade da Silva e Virgínia Curtin Knggth; imprimido por Precigraph, Maurícias. Ano de edição 2004.
- JOINT TUBERCULOSIS COMMITTEE OF BRITISH THORACIC SOCIETY. Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee Guidelines 1999. **THORAX** ; 55 :210- 218, 2000.

- KAMANFU, G.; MLIKA-CABANNE, N.; GIRARD, P.M.; NIMUBON, S.; MPFIZI, B.; CISHAKO, A. et al.. Pulmonary Complications of Human Immunodeficiency Virus Infection in Bujumbura, Burundi. **American Rev. Respi. Dis.**, 147: 658-663, 1993.
- KANAYA, A.M.GLIDDEN, D.V.; CHAMBERS, H.F.. Identifying Pulmonary Tuberculosis in Patients with Negative Sputum Smear Results. **Chest**, 20: 349-355, 2001.
- KAZWALA, R.R.; DABORN.C.J.; KUSILUKA, L.J.; JIWA, S.F.; SHARP, J.M.K.. Isolation of Mycobacterium species from raw milk of pastora of Southern Highlands of Tanzania. **Trop. Anim. Health Prod.**, 30(4): 233-9, 1998.
- KEIPER, M.D.; BEUMONT, M.; ELSHAMI, A.; LANGLLOTZ, C.P.; AND MULLER, W.T.. CD4 T Lymphocyte Count and the Radiographic Presentation of Pulmonary Tuberculosis. **CHEST** 107: 74-79, 1995.
- KOECK, J.L.; BERNATAS, J.J.; GEROME, P. ET AL.. Epidemiology of resistance to antituberculosis drugs in Mycobacterium tuberculosis complex strains isolated from adenopathies in Djibouti. Prospective study carried out in 1999. **Med Trop**, 62(1): 70-2, 2002.
- KUABAN, C.; BERCION, C.; JIFON,G.; CUNIN, P.; BLACKETT, K.N.. Acquired anti-tuberculosis drug resistance in Yaoundé, Cameroon. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, 4(5): 427-32, 2000.
- LEITE C.Q.F., VIANA B.H. J., LEITE S.R.A. et al.. Incidence of Mycobacterium tuberculosis and other mycobacteria on pulmonary infections in Araraquara-SP, 1993. **Rev. Microbiolo.**, 26: 101-105, 1995.
- LEOPOLDO DOMINGUEZ; LUCAS M.H.; DE ABREU, M.C.. Lavado Bronoalveolar nos doentes VIH. **Rev Port Pneumol IX** (2): 139-152, 2003.
- LEUNG, A. N.. Pulmonary Tuberculosis: The essentials. **Radiology**, 210: 307-322, 1999.
- LEVY, H.; FELDMAN, C.; VAN DER MEULEN, S. H.; KALLENBACH, J. KOOF, H.. A reevaluation of sputum microscopy and culture in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. **Chest**, 95: 1193-7, 1989.

- LIENHARD, C.; RODRIGUES. L.C. Estimation of the impact of the human immunodeficiency virus infection on tuberculosis: tuberculosis risks re-visited? **Int. J. Tuberc. Lung Disease.**, 1: 196-204, 1997.
- LIN, J.; SATTAR, A.N.; PUCKNEE, T.. An alarming rate of drug resistant tuberculosis at Ngwelezane Hospital in Northern Kwazulu Natal, South Africa. **Inte. J. Tuberc. Lung Dis.** 8(5): 569-573, 2004.
- LOCKMAN, S.; HONE, N.; KENYON, T.A.; MWASEKAGA, M.; VILLAUTHAPILLAI, M.; CREEK, T. et al.. Etiology pf pulmonary infections in predominantly HIV-infected adults with suspected tuberculosis, Botswana. **J. Tuberc. Lung Disease patients**, 7(8): 714-723, 2003.
- LONG, R.. Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis in Industrialized Countries. **Chest**, 120: 330-334, 2001.
- LONG, R.. Drug Resistant Tuberculosis. **Canadi. Medical Assoc. J.**, 163(4): 425-8, 2000.
- LOUIE, L.G.; HARTOGENSIS,W.E.; JACKMAN, R.P; SCHULTZ, K.A; et al.. Mycobacterium tuberculosis / HIV1 Co infection and Disease: Role of Human Leukocyte Antigen Variation. **Journal of Infectious Disease**, 189:1084-90, 2004.
- LUCAS, S. B.; HOUNNOU. A.; PEACOCK, C.; BEAUMEL, A.; KADIO, A.; DE COCK, K.M.. Nocardiosis in HIV-positive patients: an autopsy study in West Africa. **Tuberc. and Lung Disease**, 75: 301-307, 1994.
- LUCAS, S.B.; HOUNNOU, A.; PEACOCK, C.; BEAUMEL, A.; DJOMAND, G.; N'GBICHI, J.M.; YEBOUE, K.; HONDÉ, M.; DIOMANDE, M; GIORDANO, C.; DOORLY, R.; BRATTEGAARD, K.; KESTENS, L.; SMITHWICK, R.; KADIO, A.; EZANI, N.; YAPI, A. AND KEVIN, M.; DE COCK, T.. The mortality and pathology of HIV infection in a West African city. **AIDS**, 7(12): 1569-1579, 1993.
- MAC-ARTHUR, A.; GLOYD, S.; PERDIGÃO, P.; NOYA, A.; SACARLAL, J.; KREISS, J.. Characteristics of drug resistance and HIV among tuberculosis patients in Mozambique. **J. Tuberc. Lung Dis.**, 5(10): 894-902, 2001.

MACKEWIEZ, C.E.; ORTEGA, H.W.; LEVY, J.A. CD*+ Cell Anti-HIV Activity Correlates with the Clinical State of the Infected Individual. **J. Clin. Investi**, 91;87: 1462-1466, 1991.

MAHER, D.; RAVIGLIONE, M. et al.. Draft discussion document: A new evidence based approach to developing a new strategy for TB in high HIV prevalence population. Stop Working Group on TB/HIV, **WHO/UNAIDS**, 2001.

MAKOMBE, R. R.; EASTERROOK, P.L.; LOWE, O.; FERGUSON, A.D.; NEILL, P.; et al.. Epidemiological features of drug resistant tuberculosis in Harare, 1994 to 1996. **The Central African Journal of Medicine**, 45(11): 282-7, 1999.

MANDELA, N.. Combining TB treatment with HIV testing and treatment could save lives of up to 500.000 HIV-positive Africans every year. Joint call for action follows Mandela's plea at **Bangkok International AIDS Conference** to strengthen fight against tuberculosis, 12 July 2004.

MARRAS, T.K.; DALEY, C.L.. Epidemiology of Human Pulmonary Infection with Nontuberculous Mycobacteria. **Clini. Chest Medicine**; 23(3):553-167, 2002.

MARINELLI, D.L.; ALBELDA, S.M.; WILLIAMS, T.M.; KERN, J.A.; IOZZO, R.V.; MILLER, W.T.. Non tuberculous mycobacterial infection in AIDS: clinical, pathologic, and radiographic features. **Radiology**; 160:77- 82. 1986

MENDES, B. ; GOMES, C.; HENRIQUES, J.. et al.. Estudo da prevalência da resistência aos antibaciilares. **Rev Port Pneumol**, 6: 375-380, 1996.

MEYLAN, P.R.A.; MUNIS, J.R.; RICHMAN, D.D.; KORNBLUTH, R.S.. Concurrent Human Immunodeficiency Virus and Mycobacterial Infection of Macrophages in Vitro Does Not Reveal any Reciprocal Effect. **The Journal of Infectious Disease**, 165: 80-6, 1992 .

MICHELINI-NORRIS, M.B.; BLANCHARD, D.K.; PEARSON, C.A.; AND DJEU J.Y.. Differential release of Interleukin (IL)-1 alfa , IL- 1beta, and IL-6 from Normal Human Monocytes Stimulated with a Virulent and an Avirulent Isogenic Variant of Mycobacterium avium-intracellulare Complex. **The journal of Infectious disease**, 165: 702-9, 1992.

MITCHELL, D.M.; MCCARTHY, M.; FLEMING, J.; et al.. Bronchopulmonary Kaposi's sarcoma in patients with AIDS, *Thorax* 47:721-725, 1992.

MICOBACTERIOLOGY Home page. Submission of specimens for mycobacterial examination. Disponível em <http://bugs.uah.ualberta.ca/mycob/subspec.htm> Acesso em 21 maio 2001.

MIGLIORI, G.B. ; BORGHESI, A.; ADRIKO, S. et al.. Tuberculosis and HIV infection association in a rural district of Northern Uganda: epidemiological and clinical considerations. *Tuberc. and Lung Dis.*, 73: 285-290, 1992.

MILLER W. T.; Jr., M.D.. The Spectrum of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Defection. Society of Thoracic Radiology. Disponível em http://www.thoracicrad.org/STR_Archive/PosGraduatePapers/MillerWT.html. Acesso a 19/01/00.

MOÇAMBIQUE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. PROGRAMA DE TUBERCULOSE E LEPRO. Collaboration between Tuberculosis Reference Laboratory, Maputo and National Institute of Public Health, Oslo. Report 1999.

MOÇAMBIQUE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual sobre a “Estratégia de Luta contra a Tuberculose e Lepra”, 1997.

MOÇAMBIQUE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional das DTS/SIDA em 1994.

MOÇAMBIQUE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Plano Estratégico Nacional de Combate às DTS/HIV/SIDA, 2000-2001.

MOÇAMBIQUE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Plano Estratégico Nacional de Combate as DTS/HIV/SIDA, 2002-2004.

MOÇAMBIQUE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Plano Estratégico Nacional de Combate as ITS/HIV/SIDA, 2004-2008.

MOÇAMBIQUE. INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA DE MOÇAMBIQUE. Anuário Estatístico de 1997.

MOÇAMBIQUE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Impacto Demográfico do HIV/SIDA em Moçambique. Maputo, 2000.

MOÇAMBIQUE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Actualização sobre as Doenças Oportunistas e Actualização sobre as DTS/Malária /Tuberculose e Lepra. Manual elaborado pela secção dos laboratórios de SIDA/DTS- Tuberculose -Lepra - Malária. Maputo, 1998.

MOÇAMBIQUE. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional de Controle das DTS/HIV/SIDA. Relatório do encontro para divulgação dos dados das taxas de prevalência do HIV/SIDA em Moçambique. Maputo, 2001.

MOCROFT, A.; KIRK, O.; SIMON, E.; BARTON, S.E.; MANFRED, D.; PROENCA, R.; COLEBUNDERS, R.; PRADIER, C.; MONFORTE, A. A.; LEDERGERBER, B.; LUNDGREN, J.D.. Anemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. **AIDS**, 13(8): 943-950, 1999.

MORGAN D, MAHE C, MAYANJA B, OKONGO JM, LUBEGA R, WITHWORTH JAG.. HIV1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that industrialized countries? **AIDS**, 16(4):597-603, 2002.

MORRISSEY, A.B.; AISU, T.O.; FALKINHAM III. J.O.; ERIKI, P.P.; ELLNER, J.J.; AND DANIEL T. M. Absence of Mycobacterium avium Complex Disease in Patient with AIDS in Uganda. **Journal of Acquired immune Deficiency Syndrome**, 5(5): 477-476, 1992.

MORRONE, N.; CRUVINEL, M.C.; MORRONE JUNIOR, N. et al.. Lung Disease caused by Mycobacterium Kansalii. **Jornal de Pneumologia**, 29(6): 341-349, 2003.

MSAMANGA, G.I.; FAWZI, W.W.. The double Burden of HIV infection and tuberculosis in Sub-Saharan Africa. **The New England Journal of Medicine**, 337: 849-851, 1997.

MUKADI, Y.D; MAHER, D.; HARRIES, A.. Tuberculosis case fatality rates in high prevalence population in Sub-Saharan Africa. **AIDS**, 15: 143-152, 2001.

MUNSIFF, S.S.; BASSOFF. T.; NIVIN, B. et al.. Molecular Epidemiology of Multidrug-Resistant Tuberculosis, New York City, 1995-1997. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Emerg. Infect. Dis.**, 8(11), 2002.

MWAUNGULU, F.B.; FLOYD, .S.; CRAMPIN, A.C.; KASIMBA, S.; MALEMA, S.; KANY, H.A. et al.. Cotrimoxazole prophylaxis reduces mortality in human immunodeficiency virus-positive tuberculosis patients in Kar District, Malawi. **Bull World Health Organ**, 82(5): 354-63, 2004.

MYLONAKIS, E.;BARLAM, T.; FLANIGAN, T.; RICH, J.D.. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases. **CHEST**, 114: 251-262, 1998.

NACHEGA, J.B.; CHAISSON, R.E.. Tuberculosis drug resistance: A Global Threat. **Clinical Inf. Disease**, 36: S 24-S30, 2003.

NATIONAL JEWISH MEDICAL and RESEARCH CENTER. Med Facts. Nontuberculous Mycobacteria, 1987.

NETTLES, R. E.; MAZO, D.; ALWOOD, K.; GACHUHI, R.; MALTAS, G.; WENDEL, K. et al.. Risk factors for relapse and Acquired Rifamycin Resistance after Directly Observed Tuberculosis Treatment: A comparison by HIV Serostatus and Rifamycin Use. **Clinical Infect Disease**, 38: 731-6, 2004.

NIEMANN, S.; HARMSSEN, D.; RUSH-GERDES, S.; RICHTER, E.. Differentiation of Clinical Mycobacterium tuberculosis Complex Isolates by gyrB DNA Sequence Polymorphism Analysis. **Journal of Clinical Microbiology**; 38 (9): 3231-3234, 2000.

NIEMANN, S.; RUSCH-GERDES, S.; JOLOBA, M.L.; WHALEN, C.C.; GU; GUWATUDDE, D. et al.. Mycobacterium africanum Sotype II Is associated with Two Distinct Genotypes and Is a Major Cause of Human Tuberculosis in Kampala, Uganda. **Journal of Clinical Microbiology**; 40: 3398-3405, 2002.

NORUKA, E.N.. Epidemic (Human immunodeficiency virus-related) Kaposi sarcoma in West African Women. **Intern Jornal of dermato**; 42:794-799, 2003.

NUNES, ELIZABETE; PERDIGÃO, P.. Reações cutâneas de hipersensibilidade à Tiacetazona. **Arquivos da Sociedade Portuguesa de Patologia Respiratória**. 11(4): 243-248, 1994.

NUNN, P.P.; GICHEHA,C.; HAEYS, R.; GATHUA, S.; BRINDLE, R.; KIBUGA, D.; MUTIE, T. et al.. Cross-sectional survey of HIV infection among patients with tuberculosis in Nairobi, Kenya. **Tubercle and Lung Disease**, 73: 45-51, 1992.

O'REILY, L.M.; DABORN, C.J. The epidemiology of Mycobacterium bovis infections in animals and man: a review. **Tubercle and Lung Disease**, 76 (Supt 1): 1-46, 1995.

OSTROFF, S.M.; SPIEGEL, R.A.; FEINBERG, J.; BENSON, C.A.; AND HORSBURG, C.R.. Preventing Disseminated Mycobacterium avium Complex Disease in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. **Clinical Infectious Diseases**, 21(supl): S72-76, 1995.

PAPILLON, F.; HUCHON,G.; LABRUNE, S.; OFFREDO-HEMMER, C.; CHRETIEN, J.. Micobacteriosis pulmonares no tuberculosas en un servicio de neumologia. **Boletin de la UICTER**, 63 (4): 18-19, 1988.

PATWARDHAN, M.S.; GOLWILKAR, A.S.; ABHYANKAR, J.R.; ATRE, M.C.. Hematological profile of HIV positive patients. **Indian J. Pathol. Microbiol.**, 45 (2): 147-50, 2002.

PAUL, A.; WILLCOX, B.S.. Drug resistant tuberculosis: worldwide trends, problems specific to Eastern Europe and other hotspots, and the threat to developing countries. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, 7: 148-153, 2001.

PAYEN, M.C.; WIT, S.; CLUMECK, N.. Manifestations, diagnostic et traitement des infections mycobactériennes non tuberculeuses chez les patients porteurs du VIH. **Rev. Mal. Respir**, 14(5S): 142-51, 1997.

PELOQUIM, C.. Controversies in the management of Mycobacterium avium complex infection in AIDS patients. **The annals of Pharmacotherapy**, 27: 928-937, 1993.

PERDIGÃO, P.; NUNES, E.A.. 150 Casos de Sida no Hospital Central de Maputo. Apresentado nas V Jornadas Nacionais de Saúde. 1994.

PEREIRA LEITE, A. C. de C.P.. Fibroscopia Bronquica. **Publicação do Centro de Pneumologia da Universidade de Coimbra**. Serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, 1991.

PERES, H.; BICÓ, J.. Tuberculose multiresistente um problema ignorado em Portugal. **Rev Port Pneumol**, 11: 381-385, 1996.

PINA, J.. Monografia sobre a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. pg 35-37, 1990.

PINTO, W.P.; HADAD,D.J.; PALHARES, M.C.; FERRAZOLI, L.; TELLES, M.A. et al.. Drug Resistance of *M. tuberculosis* isolated from patients with HIV infection seen at an AIDS Reference Center in São Paul, Brasil. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, 38(1): 15-22, 1995.

PINTO, W.P.; HADAD, D.J.; SILVA TELLES, M.A.; UEKY, S.Y. et al.. Tuberculosis and drug resistance among patients seen at an AIDS, Reference Center in S. Paulo. Brazil. **Int J Infect Dis**, 5(2): 93-100, 2001.

PORTAELS, F.. Contribution à l'étude des mycobacteries des environment au Bas Zaire. In Proceedings of the 3rd Internacional Colloquium no Mycobacteria. Prinz Leopoldo Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium, 1973.

PORTAELS, F.. Importancia y evaluación de las micobacteriosis a partir de un laboratório de micobacteriologia. **Boletin de La UICTER**, 63(4): 14-17, 1988.

POST, F.A.; WOODS, R.; PILLAY, G.P.. Pulmonary tuberculosis in HIV infection: radiographic appearance is related to CD4 T -lymphocyte count. **Tuberc. Lung Disea.**, 76: 518-521, 1995.

POST, F.A.; WOODS, R.; MAARTENS G.. CD4 and total lymphocyte counts as predictors of HIV disease progression. **Q J Med**, 89: 505-508, 1996.

PRASOON, J.; SUNDER, S.; MELI, Y.; ARROLIGA, A.C.; STOLLER, and METHA, A.C.. A Role of Flexible Bronchoscopy in immunocompromised Patients with Lung Infiltrates. **CHEST**, 125: 712-722, 2004.

PRINCE, D.S.; PETERSON, D.D.; STEINER, R. M.; GOTTLIEG, J. E.; SCOTT, R.; ISRAEL, H. L.; FIGUERO, W.G.; AND FISH, J.E.. Infection With Mycobacterium avium complex in patients without predisposing conditions. **J. E. New Engl. J. Med.**, 321: 863-869, 1989.

PULIDO, F.; PENA, J.; RUBIO, R.; et al.. Relapse of tuberculosis after treatment in Human immunodeficiency virus-infected patients. **Arch Intern Med**, 157: 227-32, 1997.

QUY, H.T.W.; LAN, N.T.N.; BORGDORFF, M.W. et al.. Drug resistance among failure and relapse cases of tuberculosis: is the standard re-treatment regime adequate? **J. Tuberc. Lung Dis.**, 7: 631-636, 2003.

QUIST, J.. Serum Lactate Dehydrogenase (LDH) in Pneumocystis carinii Pneumoniae, Tuberculosis and Bacterial Pneumonia. **Chest**, 108:15-18, 1995.

RAMALHO DE ALMEIDA. A tuberculose. Doença do passado e do futuro. Porto. Prêmio BIAL, 1994.

RAMASWANY, S.; MUSSER, J.M.. Molecular Genetic Basis of Antimicrobial Agent Resistance in Mycobacterium Tuberculosis. **Tubercle and Lung Diseases**, 79: 3-29; 1998.

RANDALL, C.; YARNOL, P.R.; SCHWARTZ, D.N.; WEINSTEIN, R.A. and BENETT, C.L.. "Improvements in Outcomes of Acute Respiratory failure for Patients with Human Immunodeficiency Virus-related Pneumocystis carinii Pneumonia." **Americ. J. respirat. Crit. Care Med.**; 162(2): 393-398, 2000.

RAOOF, S.R.M.; KHAN, F.A.. Flexible Bronchoscopy in the 21st Century. **Clinics in the Chest Medicine**, 20(1): 63-77, 1999.

RAVIGLIONE, M.C.. Guidelines on Management of Pulmonary Tuberculosis in HIV-Infected Patients. **TB& HIV**, 2: 22-24, 1994.

RAVIGLIONE, M.C.; SNIDER, D.E.; KOCHI, A.. Global epidemiology of Tuberculosis. Morbidity and mortality of a world-wide epidemic. **JAMA**, 273(3): 220-226, 1995.

REICHMAN, L.B.. Tuberculosis elimination. What's to stop us? **Int. J. Tuberc. Lung Dis.** 1(1):3-11, 1997.

REICHMAN, L.B.. Infection par le HIV- Un nouveau visage de la tuberculose. **Bol UICTER**, 63:20-28, 1988.

RIGSBY, M.O.; CURTIS, A.M.. Pulmonary Disease from Nontuberculous Mycobacteria in Patients with Human Immunodeficiency Virus. **Chest**, 106: 913-19, 1994.

RUF, B.; SCHURMANN, D.; BREHMER, W.; MAUCH, H.; AND POHLE, H.D.. Mycobacteriemia in AIDS patients. **Klin. Wochenschr**, 67: 717-722, 1989.

SALAMA, C.P.; VENKATARAMAN, M.. Isolated Pulmonary Mycobacterium Complex Infection in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection: case reports and Literature review. **Clinical Infectious Diseases**, 37: e35-e40, 2003.

SALERNO, V.E.; DE CAPRARIIS, P.J.; VISCONTI, E.; COHEN, C.. Atypical mycobacterial pulmonary infections: do initial smears correlate with cultures? **National Conference Human Retroviruses related Infectious (2nd)**. New York, 5 Jan 29- 2 Feb: p 163, 1995.

SAMB, B.; HENZEL, D.; DALEY, C.L.; MUGUSI, F.; NIYONGABO, T. et al.. Methods for diagnosing tuberculosis among in-patients in Eastern Africa whose sputum smears are negative. **Int. J. Tuberc. Lung Dis.**, 1: 25-30, 1997.

SAMPAIO, J.L.M.. Mycobacterium simae infection in patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Brazil J. Infect. Dis.**, 5(6): 1-5, 2001.

SANDERS, C. J. G.; CANNINGA-VAN DIJK, M. R.; BORLEFFS, J. C.. Kaposi's Sarcoma. **The Lancet**, 364:1549-1552, 2004.

SATHE, S.S.; SARAI, A.; TSIGLER, D.; and NEDUNCHEZIAN, D.. Pentoxifylline Aggravates Impairment in Tumor Necrosis Factor Secretion and Increases Mycobacterial Load in Macrophages from AIDS Patients with Disseminated Mycobacterium avium-intracellulare Complex Infection. **The Journal of Infectious disease**, 170: 484-7, 1994.

SAURET, J.; HERNANDEZ FLIX, S.; AUSINA, V, COLL P.. Treatment of Pulmonary disease caused by M.Kansasi., **Tubercle Lung Disease**; 76: 104-108, 1995.

SCHIMID, S. P.; BUVÉ, A.; MUGYENYI, P.; GARNETT, G. P.; HAYES, R. J.; WILLIAMS, B. G. et al.. Transmission of HIV-1 infection in sub-Saharan Africa and effect of elimination of unsafe injections. **The Lancet**; 363: 482-488, 2001.

SEATON, A.; LEITCH, A.G.. Diagnostic Procedures. Crofton and Douglas's Respiratory Diseases. Blackwell Scientific Publications fourth edition: 145-159, 1989.

SCHENEE, P.. TB is back. World TB Day. March 24, 1996. Disponível em <http://bugs.uah.ualberta.ca/mycob/subspec.htm>. Acesso em 21 maio 2001.

SHIRO-KOULLA, S.; KUANBAN, C.; BELEC, L.. Acute community-acquired bacterial pneumonia in Human Immunodeficiency virus HIV infected and non HIV-infected adult patient in Cameroon: astrology and out come. **Tuberc. Lung Disea.**, 77:47-51, 1996.

SIDDIQUI, K.; LAMBERT, M.L.; WALLEY, J.. Clinical diagnosis of smear negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. **The Lancet, infectious Diseases**, 3: 288-295, 2003.

SLUTSKY, A.M.; ARBEIT, R.D.; BARBER, T.W.. Polyclonal infections due to Mycobacterium avium complex in patients with AIDS detected by pulsed field gel electrophoresis of sequential clinical isolates. **J. Clinical Microbiology**, 32: 1773-8, 1994.

SOLA, C.; GUTIERREZ, C.; VINCENT, V.; BROSH, R.; PARSONS, L.. Is Mycobacterium Africanum Subtype II (Uganda I and Uganda II) a Genetically Well-Defined Subspecies of the Mycobacterium tuberculosis Complex? **Journal of Clin. Micro.**, 41: 1345-1348, 2003.

SPACEK, L.A.; GRISWOLD, M.; QUINN, T.; and MOORE, R.D.. Total lymphocyte count and hemoglobin combined in an algorithm to initiate the use of highly active antiretroviral therapy in resource-limited settings. **AIDS**, 17: 1311-1317, 2003.

STAKTEAS, S.S.; VERGARA, A.V.; RAYFFIELD, M.R.; TANURI, M.R.; SAM GUDO, J.S.G.; BARRETO, A.B.. Avaliação laboratorial da performance de diferentes testes rápidos e simples para detecção de anticorpos contra HIV1/HIV2. Relatório Final do Programa Nacional de Controle das DTS do Ministério da Saúde de Moçambique, 2001.

STERLING, T.R.. Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacteria. Infectious disease Society of America. **HIGHLIGHTS from IDSA: 37th Annual Meeting**, novembro 1999.

SETFAN, N; HARMSSEN, D.; RUSSCH-GERDES, S.; RITCHER, E.. Differentiation of Clinical *Mycobacterium tuberculosis* Complex Isolates by *gyrB* DNA Sequence Polymorphism Analysis. **Journal of Clinical Microbiology**; 38(9): 3231-3234, 1999.

TALBOT, E.A.; KENYON, T.A.; MWASEKAGA, M.J. et al.. Control of anti-tuberculosis drug resistance in Botswana. **J. Tuberc. Lung Dis.**, 7(1): 72-74, 2003.

TUBERCULOSIS. TB&HIV? You haven't seen anything yet? World Lung Conference, Mainz 1994. Supplement of **SIDA ALERTE**, 36(4):24-25, 1998.

THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY.DIVISION OF INFECTIOUS DISEASES. Tuberculosis- Epidemiology & Natural History. Disponível em: http://www.hopkins-id.edu/diseases/tb_epi.html Acesso a 20/05/00.

TOBIN, M.J.. Tuberculosis, Lung Infections, and Interstitial Lung Disease in AJRCCM/2000. **Amer. J. Respir. Crit. Care Med.**, 164: 1774-1788, 2001.

TREBUCP, A.; ANAGONOU, S.; GNINAFON, M.; LAMBREGTS, K.; BOULAHBAL, F.. Prevalence of Primary and Acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to antituberculosis drugs in Beni after 12 years of short-course chemotherapy. **Inten. J. Tuberc. Lung Dis.**, 3(6): 466-70, 1999.

TRNKA, L.; DANKOVÁ, E.; SVANDOVA, E.. Six years experience with the discontinuation of BCG vaccination. **Tubercle and Lung Disease**, 75: 348-352, 1994.

TSHIBWABWA-TUMBA, E.; MWINGA, A.; POBEE, J.O.; ZUMLA, A.. Radiological features of pulmonary tuberculosis in 963 HIV adults at three Central African Hospitals. **Clin. Radiol.**, 52(11): 837-41, 1997.

TUDÓ, G.; GONZALEZ, J.; OBAMA, R.; RODRIGUEZ, et al.. Study of resistance to anti-tuberculosis drugs in five districts of Equatorial Guinea: rates factors, genotyping of gene mutations and molecular epidemiology. **J. Lung Dis.**, 8: 15-22, 2004.

UNION NATIONAL AGAINST HIV/AIDS. Report on the global AIDS epidemic: 4th global report. WC 503.4. Ginebra: Suiza, 2004.

VALADAS EMÍLIA. Nontuberculous Mycobacteria: Clinical Importance and Relevance to Bacille Calmette-Guérin Vaccination. **Clinical Infectious Disease**; 39: 457-458, 2004.

VANDERCAM, B.; GALA, J. L.; GERAIN, J.; DEGRAUX, J.; BOURLOND, A.; COLEBUNDERS, B.. About Two cases of Mycobacterium simiae infection in AIDS: Review of the Pathogenicity. **Acta clínica Belgica**; 53(3): 206-212, 1998.

VAN EIJK, A. M.; AYISI, J.G.; KUILE, F.O.T.; MISORE, A.O. et al.. HIV increases the risk of malaria in women of all gravidities in Kiumu, Kenya. **AIDS**, 17(4): 595-602, 2003.

VAN SOOLINGEN, D.. Molecular epidemiology of tuberculosis and other mycobacterial infections: main methodologies and achievements. **Journal of Intern Medic**, 249: 1-26, 2001.

VANHAM, G.; TOOSSI, Z.; HIRSCH, C.S; WALLIS, R.S; SCHWANDER, S.K; RICH, E.A; ELLNER, J.J.. Examining a paradox in the pathogenesis of human pulmonary tuberculosis: immune activation and suppression/anergy. **Tubercle and Lung Disease**, 78(3&4): 145-158, 1997.

VELASCO, M. R.; PIFFARDI, S. F.; LEPE, L. R.; VALENZUELA, P. H.. Experiencia de una decada en la tipificacion y resistencia a fármacos antituberculosos en micobacterias aisladas de pacientes VIH+/SIDA. **Rev. Chile Enf. Respir.**, 16: 78-84, 2000.

VOLBERDING, P.A.; LEVINE, A.M.; DIETERICH, D.; MILDVAN, D.; MITSUYATSU, R.; SAAG, M.. Anemia in HIV Infection: Clinical Impact and Evidence-Based Management Strategies. **Clinical Infec. Diseas.**, 38: 1454-63, 2004.

- VON REYN, C. F.; WADDEL, R.D.; EATON, T.; ARBEIT, R.D.; MASLOW, J.N.; BAEBER, T.W.; BRINDLE, R.J.; GILKS, C.F.; LUMIO, J.; LÄHDEVIRTA, J.; RANKI, A.; DAWSON, D.; and FALKINHAM III, J.O.. Isolation of M. Avium complex from water in the United States, Finland, Zaire, and Kenya. **J. Clin. Microbiolo**, 31: 3227-3230, 1993.
- VON REYN, C.F. ; ARBEIT, R.D. et al.. The International epidemiology of disseminated M.Avium Complex infection in AIDS. **AIDS**, 10: 1025-1032, 1996.
- WALLACE, M.R. Jr.; ZHANG, Y.; BROWN, B.A. et al.. Polyclonal Mycobacterium avium complex infections in patients with nodular bronchiectasis. **Am. J. Respir. Critic. Care Med.**, 158: 1235-44, 1998.
- WALLACE, R. J.; O. BRIEN, R.; GLASSROTH, J.; RALEIGH, J.; DUTT, A.. Diagnosis and Treatment of Disease caused by Nontuberculous Mycobacteria. **Amer. Rev. Respi. Dis.**, 142: 940-953, 1990.
- WALLIS, R.S.; KYAMBADDE, P.; JOHNSON, J.L; HORTER, L.; KITTLE, R. et al.. A study of the Safety, Immunology, Virology, and Microbiology of Adjunctive Etanercept in HIV-1. Associated Tuberculosis. **AIDS**, 18(2): 257-264, 2004.
- WARNDORFF, D. K.; YATES, M.; NGWIRA, B.; CHAGALUKA, S.; JENKINS, P.A. et al.. Trends in antituberculosis drug resistance in Karonga District, Malawi, in 1986-1998. **J. Tuberc. Lung Dis.**, 4(8): 752-7, 2000.
- WASHINGTON, L. MILLER, W.T.. Mycobacterial Infection in Immunocompromised Patients. **Journal of Thoracic Imaging**, 13: 271-281, 1998.
- WILLIAM, F.P.; NOSANCHUK, J. D.. Tuberculosis in New York city: recent lessons and look ahead. **The Lancet Infectious Disease**; 4: 287-293, 2004
- WHITHWORTH, J.; MORGAN, D.; QIQLEY, M.; SMITH, A. et al.. Effect of HIV-1 and increasing immunosuppression on malaria parasitaemia and clinical episodes in adults in rural Ugandan adults. A cohort study. **Lancet**, 356: 1051-1056, 2000.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Preventive Therapy Against Tuberculosis in People Living With HIV. **Weekly Epidemiology Records**; 74 (46): 385-98, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/ INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASE. Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World. Report No 2 Prevalence and Trends. Document WHO/CDC/TB. Geneva, World Health Organization/IUATLD: 278 pp. 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Tuberculosis Control. Surveillance, Planning, Financing. WHO Report 2003, Geneva: WHO/CDS/TB, 316,a. 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION AFRICAN REGION. Tuberculosis Epidemiological Surveillance Report, AFRO- 2003. Division of Disease Prevention and Control, Harare, Zimbabwe, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION AFRICAN REGION. Epidemiological Surveillance Update for the WHO African Region 2002. WHO Regional Office for Africa, Harare, Zimbabwe, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. DOTS: Tratamento de curta duração sob vigilância directa. Mozambique: The World Health Organization World, 2003. CDOC/MOZ/03.03,b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Tuberculosis Control. Surveillance, Planning, Financing. WHO Report 2004, Geneva: WHO/HTM/TB, 331, a. 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASE. Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti tuberculosis Drug Resistance in the World. Third Global Report, Geneva, World Health Organization/IUATLD, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Summary country profile for HIV/AIDS treatment scale-up. Geneva: WHO/CDC/TB, July 2004, b.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. Declaration of Helsinki. *JAMA*; 277(11): 925-926, 1997.

www.hopkins-id.edu/diseases/tb. Tuberculosis- Epidemiology & Natural History, 1999.

WYPLOSZ, B.; TRUFFOT-PERNOT, C.; ROBERT, J.; JARLIER, V.; GROSSET, J..
Bactériologie de la tuberculose et des infections à mycobactéries non tuberculeuses. **Revue.
Mal. Respir**, 14: S33-S48, 1997.

XAVIER, A. ; DIAGBOUGA, S.; MORTIER, E.; MEDA, N.; VERGE-VALETTE, V.;
SYLLA-KOKO, F.; COUSENS, S.; LARUCHE, G.; et al.. Cd4+ T-Lymphocyte Counts in
HIN infection: Are European Standards Applicable to African patients? **Jounal of Acq
Immun Defic Syndr & Human**, 14(4): 361-363, 1997.

YOUNG, D.B.. Ten years of research progress and what's to come. **Tuberculosis**;
83: 77-81, 2003.

9- ANEXOS

REGIME DE TRATAMENTO PARA OS CASOS TB-MR

Fase Inicial	Meses	Fase de Manutenção	Meses
1. Aminoglicosido	3	1. Etionamida	18
2. Etionamida	3	2. Ofloxicina	18
3. Pirazinamida	3	3. Etambutol	18
4. Ofloxacina	3		
5. Etambutol	3		
1. Aminoglicosido	3	1. Etionamida	18
2. Etionamida	3	2. Ofloxicina	18
3. Pirazinamida	3	3. Cicloserina	18
4. Ofloxacina	3		
5. Cicloserina	3		

Fonte: Ministério da Saúde, PNCTL

Principais Micobactérias oportunistas responsáveis por doença humana

<i>Local da Doença</i>	<i>Espécies Oportunistas</i>
Pulmões	<i>M avium complex</i> <i>M kansasii</i> <i>M xenopi</i> <i>M malmoense</i> <i>M abscessus</i> <i>M fortuitum</i> <i>M celatum</i> <i>M asiaticum</i> <i>M sulgai</i>
Gânglios Linfáticos	<i>M avium complex</i> <i>M malmoense</i> <i>M scrofulaceum</i> <i>M genavense</i>
Tecido Cutâneo/musculo esquelético	<i>M marinum</i> <i>M ulcerans</i> <i>M fortuitum</i> <i>M abscessus</i> <i>M chelonae</i> <i>M avium complex</i> <i>M kansasii</i> <i>M malmoense</i> <i>M terrae</i>
Disseminada	<i>M avium complex</i> <i>M kansasii</i> <i>M genavense</i> <i>M chelonae</i> <i>M abscessus</i> <i>M haemophilum</i> <i>M scrofulaceum</i> <i>M celatum</i> <i>M simiae</i> <i>M malmoense</i>

Fonte: Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee Guidelines

1999. THORAX 2000;55:210-218

**Regimes recomendados para doentes HIV positivos com
micobactéria não tuberculosa**

Doença Pulmonar ou disseminada:

<i>M avium</i> complex (MAC)	Rifampicina 450 or 600 mg oral uma vez	Toda a Vida
<i>M kansasii</i>	ao dia (ou rifabutin 300 mg uma vez ao	
<i>M malmoense</i>	dia), etambutol 15 mg/ kg oral diario, e	
<i>M xenopi</i>	claritromicina 500 mg oral/2 vezes/d	

Profilaxia para MAC:

1ª escolha	Azitromicina 1200 mg oral/semanal	Indefinidamente
2ª escolha	Claritromicina 500 mg oral/2vezes/d	Indefinidamente
3ª escolha	Azitromicina 1200 mg oral/semanal	Indefinidamente
	+ Rifabutin 300 mg oral uma vez ao dia	

Fonte: Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee Guidelines 1999. THORAX 2000;55:210-218



Aprovação da Comissão Científica da Faculdade de Medicina da Universidade
Eduardo Mondlane de Moçambique

UNIVERSIDADE EDUARDO MONDLANE

FACULDADE DE MEDICINA

COMISSÃO CIENTÍFICA

Assunto Formação pós graduada da Prof. Dra. Elisabeth Abrantes Nunes

Em sessão Extraordinária, de 04/04/00, a Comissão Científica analisou a candidatura a formação pós graduada conducente ao grau de Doutor em Medicina, da *Dr.ª Elisabeth Abrantes Nunes* tendo constando o seguinte:

A *Dr.ª Elisabeth Abrantes Nunes* é médica especialista em Pneumologia e docente a tempo parcial desde 1987 afecta ao Departamento de Medicina, com a categoria de Prof. Auxiliar

É candidata à formação pós-graduada em Medicina, na área de Pneumologia, na Universidade de Campinas, no Brasil. O tema que se propõe a investigar subordina-se ao título Repercussão Pulmonar das Micebacterioses em Doentes Infectados por HIV.

Trata-se pois, de um tema de pertinência e actualidade indiscutível, pois tanto a tuberculose como a Sida constituem hoje grandes endemias no Moçambique afectando sobretudo os jovens, com consequentes repercussões sócio-económicas graves para o País

Analisado o protocolo de investigação constaram-se algumas deficiências na definição dos objectivos, abordagem metodológica e clara, bem concebida e congruente com os objectivos propostos, a análise estatística proposta é apropriada

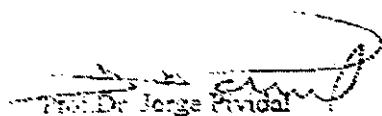
No concernente ao seu desempenho, é positivo

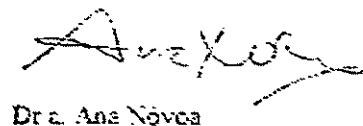
Assim, a Comissão Científica recomenda a aprovação da candidatura da *Dr.ª Elisabeth Nunes* a formação conducente ao grau de Doutor.

Por ser verdade, vai a presente acta ser, por mim Dr. João Leopoldo da Costa, Presidente desta sessão, e pelos restantes membros da Comissão Científica presentes à sessão, assinada e autenticada com selo branco desta instituição.

N.B: A presente acta fica registada em manuscrito, em livro próprio, depositado na Direcção Adjunta de Investigação e Extensão desta Faculdade.




Prof. Dr. Jorge Fivida


Dr.ª Ana Nôvoa

C/c. Dr. João Schwalbach, Director da Faculdade de Medicina

C/c. Dr.ª. Elisabeth Nunes



Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

ANEXO 5

Aprovação pelo Comitê de Ética da FCM – Unicamp e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

PARECER Nº 915/2002

Registro CONEP = 4262 (Este nº deverá ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro CEP: 015/2002

Processo: Nº 25000-068884/2002-09

Projeto de Pesquisa: *"Repercussão pulmonar das micobacterioses tuberculosas e não tuberculosas em pacientes infectados pelo HIV em Moçambique"*.

Pesquisador responsável: Dra. Elisabete Abrantes Nunes (pós graduanda)

Prof. Dr. Eduardo Mello de Capitani. (Orientador)

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas / UNICAMP

Área Temática Especial : Pesquisa com cooperação estrangeira

Ao se proceder à análise do protocolo em questão, cabem as seguintes considerações:

a) o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da instituição supracitada

b) as informações enviadas atendem, de modo geral, aos aspectos fundamentais das Resoluções CNS 196/96 e 292/99, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. O projeto, está bem elaborado e se mostra relevante. Os critérios de inclusão e exclusão são claramente delimitados. Um orçamento detalhado está incluído, mostrando as fontes financiadoras e bibliografia adequada. Entretanto, algumas adequações são necessárias:

- anexar ao protocolo o currículo da doutoranda;
- completar o preenchimento da Folha de Rosto campos: 5 - cooperação estrangeira: 6 código 8 e assinalar menores de 18 anos, no campo 10;
- aguardar o parecer do comitê de ética de Moçambique para iniciar a pesquisa.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa -- CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta -- se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto, com as recomendações explicitadas no item b) acima, a serem acompanhadas pelo CEP:

Situação : Projeto aprovado com recomendações

Brasília, 20 de junho de 2002.

WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP-MS

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido a ser obtido de indivíduos com sintomatologia respiratória sugestiva de doença por micobactéria tuberculosa ou não tuberculosa, para participarem no trabalho intitulado “*Repercussão Pulmonar das micobacterioses tuberculosa e não tuberculosa em doentes infectados com HIV em Moçambique*”.

Nome do doente.....

Idade.....anos

BI.....NID.....

Morada.....

Nome do responsável legal se paciente incapacitado.....

BI.....Grau de parentesco.....

Morada.....

- Aceito participar do estudo proposto, no qual fornecerei uma amostra de sangue a ser colhida em veia de um dos braços. O sangue colhido será utilizado para teste de HIV, contagem de CD4 pelo que me fizeram aconselhamento para o efeito. Estou consciente de que se for HIV + serei encaminhado para consulta apropriada e aconselhamento pós-teste.
- Serão colhidas 2 amostras de expectoração, para pesquisa de micobactérias assim, como se necessário, de um exame endoscópico, fibroscopia.
- Estou ciente de que não terei prejuízos com a realização dos exames anteriormente referidos.
- Fui informado que os efeitos colaterais que podem ser observados no exame de sangue é de dor no momento e local da punção venosa observando-se raramente hematomas.
- Em relação à fibroscopia, fui informado dos efeitos secundários que poderão surgir relacionados com a anestesia local como a sensação de desconforto, laringoespasmo (que é raro) e com a introdução do fibroscópio hipoxémia de cerca de 10% do seu valor normal; este efeito colateral é corrigido com a introdução simultânea de oxigénio suplementar.
- Sei que posso sair do estudo a qualquer momento e que isto não vai prejudicar o meu tratamento na unidade de saúde onde estou internado.
- Sei ainda, que os meus dados pessoais serão mantidos em sigilo pelo pesquisador.

Se tiver qualquer dúvida sobre o estudo poderei procurar a Dra Elizabete Abrantes Nunes, no serviço de Pneumologia do Hospital Central de Maputo, bairro da Polana, cidade de Maputo, Telefone 493924.

E se tiver reclamações sobre qualquer procedimento do estudo, poderei procurar o Comité de ética da Faculdade de Medicina da Universidade Eduardo Mondlane, telefone.....Fax.....E-mail.....Eu li/ouvi o conteúdo deste termo e recebi esclarecimentos sobre as minhas dúvidas oralmente.

Assinatura do doente

Assinatura do Responsável Legal.....

Pesquisador Legal: Elizabete Abrantes Nunes

Ficha de Colheita de Dados

Ficha Número _____

Data ____ / ____ / ____

I- IDENTIFICAÇÃO

Nome _____

Idade (em anos) ☐☐

Sexo ☐

1-Masculino; 2-Feminino

Raça ☐

1-Negra; 2-Branca; 3-Outras

1-Maputo

2-Gaza

3-Inhambane

4-Sofala

5-Manica

6-Tete

Naturalidade ☐

7-Zambézia

8-Nampula

9-Cabo Delgado

10-Niassa

11-Estrangeira

12-Sem Informação

1-Maputo

2-Gaza

3-Inhambane

4-Sofala

5-Manica

6-Tete

Residência nos últimos 2 anos ☐

7-Zambézia

8-Nampula

9-Cabo Delgado

10-Niassa

11-Estrangeira

12-Sem Informação

	1-Sim
	2-Não
Viagens Recentes ☐	Se Não salte para a secção seguinte
	1-Sim
Províncias ☐	2-Não
	1-Sim
Estrangeiro ☐	2-Não
Ocupação ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	
Mineiro ☐	1-Sim
	2-Não

II- ANTECEDENTES

Tratamento anterior de tuberculose ☐	1-Sim
	2-Não
Silicose ☐	1-Sim
	2-Não

III- ALIMENTAÇÃO

Leite Pasteurizado ☐	1-Sim
	2-Não
	1-Sim
1.1- COME CARNE ? ☐	2-Não
	Se Não salte para a secção seguinte
	1-Sim
Carne de Vaca ☐	2-Não
	1-Sim
Carne de Cabrito ☐	2-Não
	1-Sim
Carne de Porco ☐	2-Não
	1-Sim
Carne de Galinha ☐	2-Não
	1-Sim
Carne de Pato ☐	2-Não
	1-Sim
Carne de Coelho ☐	2-Não

IV- ORIGEM DA ÁGUA DE CONSUMO

Canalizada ☐	1-Sim 2-Não
Furo ☐	1-Sim 2-Não
Poço ☐	1-Sim 2-Não
Rio ☐	1-Sim 2-Não
Lago ☐	1-Sim 2-Não

V- CONTACTO COM ANIMAIS

1.1- TEVE CONTACTO COM ANIMAIS ? ☐	1-Sim 2-Não Se Não salte para a secção seguinte
Porco ☐	1-Sim 2-Não
Boi ☐	1-Sim 2-Não
Cabrito ☐	1-Sim 2-Não
Aves ☐	1-Sim 2-Não

VI- CONTACTO COM DOENTES

Com Tuberculose ☐	1-Sim 2-Não 3-Não Sabe
--	------------------------------

VII- SINTOMAS

Início dos sintomas ☐	1-Mais de 3 semanas 2-Menos de 3 semanas
Febre ☐	1-Sim 2-Não
Emagrecimento ☐	1-Sim 2-Não
Tosse produtiva ☐	1-Sim 2-Não
Dor torácica ☐	1-Sim 2-Não
Diarreia ☐	1-Sim 2-Não
Sudação ☐	1-Sim 2-Não
Hemoptises ☐	1-Sim 2-Não
Dispneia ☐	1-Sim 2-Não
<u>Exame Objectivo</u>	
Peso ☐	Em Kilogramas.
Linfadenopatias ☐	1-Sim 2-Não
Lesões dermatológicas ☐	1-Sim 2-Não
Vacina BCG ☐	1- Sim 2- Não
Mucosas descoradas ☐	1-Sim 2-Não
<i>Status Performance</i> ☐	1-Sintomático ambulatorio 2-Sintomático e acamado (menos de 50% do tempo) 3-Sintomático e acamado (mais de 50% do tempo) 4-Sintomático espacamado

VIII- RADIOLOGIA

Lesão no Lobo Superior:	1-Sim
Direito ☐	2-Não
Esquerdo ☐	
Lesão no Lobo Inferior:	1-Sim
Direito ☐	2-Não
Esquerdo ☐	
Lesão no Lobo Médio ☐	1-Sim
	2-Não
Lesão na Língua ☐	1-Sim
	2-Não
Linfadenopatias	1-Sim
Hilares ☐	2-Não
Paratraqueais ☐	
Lesão intersticial ☐	1-Sim
	2-Não
Cavidade ☐	
Lesão nodular/micronodular ☐	Se NÃO passe para secção seguinte
Bronquiectasias ☐	
Lobo Superior: Direito ☐ Esquerdo ☐	1-Sim
Lobo Inferior: Direito ☐ Esquerdo ☐	2-Não
Lobo médio: ☐	

IX- EXPECTORAÇÃO

	1-Sim
	2-Não
Foi colhida a expectoração ☐	Se NÃO passe para secção seguinte
	1-Positivo
Zihel-Neelsen ☐	2-Negativo
	1-Positiva
Cultura ☐	2-Negativa
Genotipagem ☐	1- <i>M. avium</i>

- 2-*M. Kansasii*
 3-*M. Bovis*
 4-*M. Áfricanum*
 5-*M. Fontruti*

Data da genotipagem / /

(dia/mês/ano)

X-LAVADO BRONQUICO

Colheu-se LB ☐

1- Sim 2- Não

Zihel-Neelsen ☐

1-Positivo

2-Negativo

Cultura ☐

1-Positiva

2-Negativa

Genotipagem ☐

1-*M. avium*

2-*M. Kansasii*

3-*M. Bovis*

4-*M. Áfricanum*

5-*M. Fontruti*

Data da genotipagem / /

(dia/mês/ano)

XI- ESTUDO HEMATOLÓGICO

Hemoglobina (HGB)

Em / /

Hematócrito (HTC)

Leucócitos

Eosinófilos

Linfócitos

Neutrófilos

Plaquetas

XII- FUNÇÃO RENAL

Ureia

Em / /

Creatinina

Albumina

LDH

Fosfatase alcalina

Contagem de CD4	CD4 %
Contagem de CD8	CD8%
CD4/CD8	(Dia/mês/Ano)
Data da contagem	(Dia/mês/Ano)
ELISA	
Data do resultado de HIV	(Dia/mês/Ano)

Outros Testes

Teste de Sensibilidade à:

Rinfapimicina ☐	1-Positivo
Isoniazida ☐	2-Negativo
Estreptomicina ☐	3-Indeterminado
Etambutol ☐	

Gram e Cultura Geral das Secreções

Gram ☐	1-Positivo
	2-Negativo
	3-Indeterminado
Cultura ☐ Data	1-Sim
	2-Não

<i>Streptococcus</i> ☐	
Estafilococos ☐	1-Positiva
Klebisela ☐	2-Negativa
Pseudomonas Aeruginosa ☐	

Teste de Sensibilidade aos Antibióticos

Fez-se teste à sensibilidade aos antibióticos? ☐	1-Sim
	2-Não

Antibiograma:

Eritromicina ☐	Cloranfenicol ☐	
Gentamicina ☐	Clindamicina ☐	
Imipenem ☐	Doxacilina ☐	1-Positivo
Cotrimoxazol ☐	Penicilina ☐	2-Negativo
Oxacilina ☐	Ampicilina ☐	3-Indeterminado
Cefatoxima ☐	Tetraciclina ☐	

Cultura de Fungos

- | | |
|---|--------------------------|
| Fez-se cultura de Fungos? ☐ | 1-Sim
2-Não |
| <i>Pneumocystis Carini</i> ☐ | |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> ☐ | |
| <i>Candida Albicans</i> ☐ | 1-Positivo
2-Negativo |
| <i>Outro</i> ☐ | |
-

Anatomia Patológica

Células predominantes:

- | | |
|---|--------------------------------|
| PMN (Neutrófilos) ☐ | 1-Muito
2-Alguns
3-Raros |
| Linfócitos ☐ | |
| Macrofagos ☐ | |
| Eosinófilos ☐ | |
| Células malignas positivas ☐ | 1-Muito
2-Alguns
3-Raros |

Diagnósticos

ESTADIAMENTO DA OMS

ESTADIAMENTO LABORATORIAL DA OMS

	<u>Linfócitos x 10 /l</u>	<u>CD4 x 10/l</u>
A	>2000	>500
B	1000-2000	200-500
C	< 1000	<200