

Artigo Original

Teste tuberculínico em indivíduos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana: relação com número de linfócitos T periféricos e atividade tuberculosa*

Tuberculin testing of individuals infected with the human immunodeficiency virus: relationship with peripheral T-cell counts and active tuberculosis

LENICE DO ROSÁRIO DE SOUZA¹, MARLI THEREZINHA GIMENEZ GALVÃO²,
JUSSARA MARCONDES MACHADO³, DOMINGOS ALVES MEIRA⁴, KARLLA CUNHA⁵

RESUMO

Objetivo: Avaliar os resultados do teste tuberculínico e relacioná-los com a presença ou não de tuberculose em atividade e com a contagem de linfócitos T CD4⁺/CD8⁺. **Métodos:** Foram revisados 802 prontuários de pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida atendidos no período de agosto de 1985 a março de 2003. Cento e oitenta e cinco pacientes realizaram o teste tuberculínico (23,1%) e, destes, 107 eram do sexo masculino (57,8%). A média de idade no grupo de reatores ao teste tuberculínico foi de 30,6 anos, com desvio-padrão de 6,62 anos, e entre os não reatores de 34,45 anos com desvio-padrão de 10,32 anos. Foram constituídos dois grupos de estudo: reatores ao teste tuberculínico, com 28 pacientes, e não reatores ao teste tuberculínico, com 157 pacientes. **Resultados:** Grande parte dos indivíduos foi pouco responsiva ao teste tuberculínico. Constatou-se, no grupo de reatores, maior porcentagem de indivíduos com tuberculose ativa à época da realização do teste, quando se comparou com os não reatores. Dez pacientes entre os reatores e onze entre os não reatores apresentavam alguma forma clínica de tuberculose em atividade à época da realização do teste, sendo que seis do primeiro grupo e oito do segundo tinham contagem de linfócitos T CD4⁺ menor que 200 células/mm³. **Conclusão:** Indurações maiores do que 5 mm não se relacionaram com contagens absolutas mais altas de células T CD4⁺.

Descritores: Teste tuberculínico; Síndrome de imunodeficiência adquirida; Tuberculose; Linfócitos T CD4-positivos; Linfócitos T CD8-positivos

ABSTRACT

Objective: To evaluate tuberculin test results and relate them to the presence or absence of active tuberculosis, as well as to CD4⁺ and CD8⁺ T-lymphocyte counts. **Method:** The charts of 802 patients with acquired immunodeficiency syndrome treated between August of 1985 and March of 2003 were reviewed. Of the 185 patients submitted to tuberculin tests (23.1%), 107 (57.8%) were male, and 78 (42.2%) were female. Patients were divided into two study groups: tuberculin test reactors (n = 28); and tuberculin test non-reactors (n = 157). Among the reactors, the mean age was 30.60 years, with a standard deviation of 6.62 years, compared with 34.45 years, with a standard deviation of 10.32 years, among the non-reactors. **Results:** Most of the individuals tested presented only a mild response to the tuberculin test. We found that, at the time of the test, the percentage of individuals with active tuberculosis was greater in the reactor group than in the non-reactor group. During the test period, 10 reactor group patients and 11 non-reactor group patients presented some clinical form of active tuberculosis. In addition, CD4⁺ T-lymphocyte counts were lower than 200 cells/mm³ in 6 reactor group patients and in 8 non-reactor group patients. **Conclusion:** Indurations greater than 5 mm were unrelated to higher absolute CD4⁺ T-cell counts.

Keywords: Tuberculin test; Acquired immunodeficiency syndrome; Tuberculosis; CD4-positive T-lymphocytes; CD8-positive T-lymphocytes

* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Julio Mesquita Filho" - UNESP - Botucatu (SP) Brasil.
1. Professora Assistente da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Julio Mesquita Filho" - UNESP - Botucatu (SP) Brasil.
2. Professora Adjunta da Universidade Federal do Ceará - UFC - Fortaleza (CE) Brasil.
3. Professora Adjunta do Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista - UNESP - Botucatu (SP) Brasil.
4. Professor Emérito da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Julio Mesquita Filho" - UNESP - Botucatu (SP) Brasil.
5. Acadêmica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Julio Mesquita Filho" - UNESP - Botucatu (SP) Brasil.
Endereço para correspondência: Lenice do Rosário de Souza. Departamento de Doenças Tropicais. Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Distrito de Rubião Júnior, s/n - CEP: 18618-970, Botucatu, SP, Brasil. Email: lsouza@fmb.unesp.br
Recebido para publicação em 16/5/05. Aprovado, após revisão, em 16/12/05.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, um terço da população mundial, cerca de 1,7 bilhão de pessoas, é portadora do agente infeccioso da tuberculose, o *Mycobacterium tuberculosis*. Deste total, cerca de 5% a 10% desenvolverão a doença, que é responsável por três milhões de óbitos por ano.⁽¹⁾

No Brasil, estima-se que 35 a 45 milhões de pessoas estejam infectadas pelo *M. tuberculosis*, com aproximadamente 100 mil casos novos por ano. Em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) do Rio de Janeiro (RJ), em um estudo realizado em 1996,⁽²⁾ a tuberculose foi a infecção oportunista mais prevalente. Entre 1988 e 1996, no Brasil, dentre todos os indivíduos com AIDS, em 7,8% havia a co-infecção pelo *M. tuberculosis*, sendo 5,5% em pacientes com treze anos de idade ou mais, e 2,3% naqueles com menos de treze anos.⁽³⁾

A tuberculose acomete os pacientes nas fases iniciais da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), antes mesmo do desenvolvimento da imunossupressão grave.⁽¹⁾ Com o desenvolvimento da AIDS, há apresentações incomuns e graves da doença, tais como as formas disseminadas e ganglionar.⁽⁴⁻⁶⁾

O *purified protein derivative* (PPD), teste de hipersensibilidade cutânea, de leitura tardia, é usado como método auxiliar no diagnóstico da tuberculose e, também, para indicar a quimioprofilaxia com isoniazida.⁽⁷⁻⁸⁾ Este teste, se interpretado de maneira isolada, indica apenas infecção, e não tuberculose em atividade. No imunocompetente, induração palpável de até 4 mm de diâmetro significa que o indivíduo é não reator, e, de 5 a 9 mm, que é reator fraco. Induração igual ou maior que 10 mm indica que o indivíduo é forte reator. Já entre os portadores de HIV ou doentes com AIDS, indivíduos com induração maior ou igual a 5 mm são considerados fortes reatores.⁽⁷⁻⁸⁾

Indivíduos com a co-infecção HIV/*M. tuberculosis* costumam responder ao PPD como não reatores, diferentemente do que se encontra em doentes com tuberculose apenas. Alguns autores,⁽⁹⁾ estudando indivíduos com tuberculose pulmonar, sem AIDS, encontraram 75% de fortes reatores ao PPD. Outros,⁽⁵⁾ em 339 co-infectados com as formas pulmonar, extrapulmonar ou associada, encontraram

maioria de não reatores ao PPD, concordando com vários outros estudos.⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ Diferindo destes, alguns autores⁽¹⁵⁾ encontraram proporções semelhantes de indivíduos com sorologia positiva para o HIV (80%) e com sorologia negativa para o HIV (93%), entre aqueles com induração maior ou igual a 10 mm e tuberculose em atividade. A menor resposta ao PPD no indivíduo infectado pelo HIV certamente se deve às alterações na resposta de imunidade celular causadas pelo vírus, que podem levar, até, à anergia, como mostraram outros autores.⁽¹⁶⁾ Estes autores, realizando testes cutâneos de hipersensibilidade tardia, incluindo o PPD, encontraram anergia em 10% dos indivíduos portadores de infecção pelo HIV, e que tinham contagem de linfócitos T CD4⁺/mm³ maior ou igual a 500 células/mm³, e em 2/3 daqueles com menos de 200 células CD4⁺/mm³. Em outro estudo,⁽¹⁷⁾ analisando 374 casos de pacientes com infecção pelo HIV, observou-se PPD forte reator em 108 deles (29%). Em outro estudo ainda,⁽¹⁸⁾ não se encontrou relação entre tamanho da induração e número de linfócitos T CD4⁺.

O objetivo deste estudo foi avaliar a resposta cutânea de indivíduos com infecção pelo HIV, ou com AIDS, ao teste tuberculínico, relacionando-se essa resposta com o número de linfócitos T periféricos com marcadores CD4⁺ e CD8⁺ e a presença, ou não, de atividade clínica de tuberculose.

MÉTODOS

Para a seleção dos pacientes foi realizado levantamento retrospectivo de 802 prontuários de indivíduos com infecção pelo HIV ou com AIDS, atendidos no Ambulatório da Área de Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista, de agosto de 1985 a março de 2003. O critério de inclusão foi ter realizado o PPD.

Os 185 pacientes que realizaram o teste tuberculínico foram divididos em dois grupos, de acordo com a resposta cutânea ao PPD: grupo de fortes reatores ao PPD, constituído por 28 pacientes (induração = 5mm); e grupo de não reatores ao PPD, constituído por 157 pacientes (induração < 5mm).

A coleta de dados foi realizada durante a revisão dos prontuários. Foram consideradas as seguintes variáveis: idade, sexo, estágio evolutivo da infecção pelo HIV, história atual de tuberculose, e resultados do teste tuberculínico e da contagem

de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ por mm³, sendo que os dois últimos foram realizados na mesma época.

O diagnóstico de tuberculose foi firmado com baciloscopia ou cultura positiva, em qualquer material biológico, exame histopatológico compatível ou demonstrando presença do bacilo e, ainda, nos casos com antecedentes epidemiológicos ou exames radiológicos sugestivos de doença em atividade e que responderam ao tratamento específico.

O teste tuberculínico, parte da rotina de atendimento do paciente com infecção pelo HIV, foi realizado por diferentes profissionais, todos eles preparados pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, utilizando-se tuberculina PPD RT23, na dose equivalente a 2 UT (unidades de tuberculina). A leitura foi feita com régua milimetrada e sempre pelo mesmo profissional que aplicou o antígeno. Nenhum paciente tinha realizado PPD nos últimos seis meses.

As comparações entre os dois grupos foram efetuadas usando-se os métodos descritos a seguir. Para variáveis binárias (sim-não, sexo) utilizou-se a prova do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Para variáveis quantitativas utilizou-se o teste t para duas amostras independentes. As estatísticas calculadas foram consideradas significativas quando $p < 0,05$, em que p é a probabilidade de erroneamente concluir pela significância.⁽¹⁹⁾

Este estudo foi submetido à avaliação da Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista e recebeu parecer favorável.

RESULTADOS

Dos 185 pacientes que realizaram o teste do PPD, 28 eram fortes reatores (15,1%) e 157 não reatores (84,9%). No grupo de reatores, a induração do teste tuberculínico variou de 5 a 25 mm. Cento e sete pacientes eram do sexo masculino (58,6%) e 78 do feminino (41,4%). Houve maior proporção de indivíduos do sexo masculino no grupo de reatores ao PPD ($\chi^2 = 3,902$; $p < 0,05$) (Tabela 1).

Com relação à idade, a média encontrada no grupo de reatores, de $30,6 \pm 6,62$ anos, foi significativamente menor do que no grupo de não reatores, $34,45 \pm 10,32$ anos. ($t = 2,57$; $p < 0,05$) (Tabela 2).

Quanto ao estágio evolutivo da infecção pelo

TABELA 1

Distribuição dos 185 indivíduos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana ou com síndrome da imunodeficiência adquirida, que realizaram o teste tuberculínico, pelos grupos de estudo, segundo o sexo

Sexo	Masculino	Feminino	Total
Grupos	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)
G1	21 (75,0)	7 (25,0)	28 (100,0)
G2	86 (54,8)	71 (45,2)	157 (100,0)
Total	107 (58,6)	78 (41,4)	185 (100,0)

TABELA 2

Distribuição dos 185 indivíduos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana ou com síndrome da imunodeficiência adquirida, que realizaram o teste tuberculínico, pelos grupos de estudo, segundo a idade

Idade (anos)	Média	Desvio-padrão
Grupos		
G1	30,60	6,62
G2	34,45	10,32

G1: pacientes fortes reatores ao teste tuberculínico;

G2: pacientes não reatores ao teste tuberculínico.

G1 < G2 quanto à média de idade ($t = 2,57$; $p < 0,05$).

HIV, 25% dos indivíduos reatores ao PPD eram assintomáticos e o restante tinha AIDS. No grupo não reator, 42,6% eram assintomáticos e 57,4% tinham AIDS ($\chi^2 = 3,102$; $p > 0,05$).

A proporção de indivíduos com tuberculose em atividade, à época da realização do PPD, foi significativamente maior no grupo reator ($\chi^2 = 19,379$; $p < 0,01$) (Tabela 3).

TABELA 3

Distribuição dos 185 indivíduos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana ou com síndrome da imunodeficiência adquirida, que realizaram o teste tuberculínico, pelos grupos de estudo, segundo a história de tuberculose atual

Tb Atual	Sim	Não	Total
	Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)
G1	10 (35,7)	18 (64,3)	28 (100,0)
G2	11 (7,0)	146 (93,0)	157 (100,0)
Total	21 (11,4)	164 (88,6)	185 (100,0)

Tb: tuberculose; G1: pacientes fortes reatores ao teste tuberculínico; G2: pacientes não reatores ao teste tuberculínico. G1 > G2, em relação à doença em atividade ($\chi^2 = 19,379$; $p < 0,001$).

A média e o desvio-padrão da contagem de linfócitos T CD4⁺ foram equivalentes nos dois grupos ($t = 1,16$; $p > 0,10$). O mesmo ocorreu em relação aos linfócitos T CD8⁺ ($t = 0,17$; $p > 0,50$). Tanto para linfócitos T CD4⁺, quanto para T CD8⁺, no grupo de não reatores ao PPD o limite inferior das contagens sempre foi menor que no grupo de reatores (Tabela 4).

DISCUSSÃO

No presente estudo, os grupos não foram homogêneos quanto ao sexo e faixa etária. Em relação ao sexo, o predomínio do masculino tem ocorrido no Brasil desde o início da epidemia, embora a proporção entre homens e mulheres venha caindo ao longo dos anos.⁽²⁰⁾

O predomínio da faixa etária de 20 a 39 anos está de acordo com a distribuição dos casos de AIDS notificados no Brasil, embora se venha observando aumento do número de casos na faixa dos 40 a 49 anos.⁽²⁰⁾ O envelhecimento da epidemia também tem sido observado nos EUA, onde, na última década, o número de casos em adultos com 50 anos ou mais de idade quintuplicou.⁽²¹⁾ No Brasil, passou de 6,2%, na década de 1980, para 9,4% em 2003,⁽²²⁾ fato que pode ser explicado pelo acesso universal ao tratamento anti-retroviral, o que tem permitido maior sobrevida aos indivíduos com AIDS.

A progressiva depleção de linfócitos T CD4⁺, na infecção pelo HIV, leva à perda de importantes funções imunológicas, favorecendo o surgimento de infecções oportunistas e doenças neoplásicas.⁽²³⁾ No entanto, o declínio na qualidade funcional pode ser observado antes mesmo que uma redução significativa no número de linfócitos T CD4⁺ seja detectada.⁽²⁴⁻²⁵⁾

Desse modo, as células T CD4⁺ e os componentes da população celular residente no pulmão, macrófagos alveolares e fibroblastos, precocemente infectados pelo HIV, têm prejudicada sua função, o que torna este órgão muito vulnerável a infecções oportunistas como a tuberculose.⁽²⁶⁾ As células T CD8⁺ também participam da imunidade contra o agente etiológico da tuberculose. Dados de modelos experimentais indicam que animais com redução de linfócitos T CD8⁺ são muito mais susceptíveis à infecção pelo *M. tuberculosis*, especificamente nos pulmões.⁽²⁶⁾ Essas células parecem ser fonte de interferon- γ , citocina essencial na defesa contra o *M. tuberculosis* e, por isso, podem estar envolvidas na ativação de macrófagos.⁽²⁶⁾

Neste estudo, não houve diferença significativa quanto a valores médios de linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺ entre os dois grupos. Em ambos a contagem média de linfócitos T CD4⁺ ficou acima de 200 células/mm³. Entre os não reatores, metade dos doentes tinha contagem de linfócitos T CD4⁺ > 200 células/mm³. Na África, alguns autores⁽²⁷⁾ encontraram contagem de T CD4⁺ bastante semelhante às deste estudo, em doentes com a co-morbidade AIDS/tuberculose. Esses autores justificaram a frequência alta de tuberculose em indivíduos com AIDS e com imunodeficiência ainda leve pela alta prevalência da infecção pelo *M. tuberculosis* na população africana. O mesmo ocorre no Brasil, onde a incidência e a prevalência da infecção são bastante importantes.⁽²⁸⁾ Além disso, a virulência relativamente alta do *M. tuberculosis* leva-o a se manifestar mais precocemente, no curso da imunossupressão, que outros agentes oportunistas.⁽¹⁵⁾ Situação diferente foi encontrada nos EUA, com epidemiologia bastante diversa da do Brasil e da África: em indivíduos com AIDS/tuberculose, foram encontrados valores mais baixos de linfócitos T CD4⁺.⁽⁶⁾

TABELA 4

Distribuição de 171 pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana ou com síndrome de imunodeficiência adquirida, que realizaram o teste tuberculínico, pelos grupos de estudo, segundo o resultado das contagens de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺/mm³

Grupos	Linfócitos T CD4 ⁺ /mm ³		Linfócitos T CD8 ⁺ /mm ³	
	Média (Var)	Desvio-padrão	Média (Var)	Desvio-padrão
G1	247,04 (39-614)	164,48	860,13(348-1741)	451,57
G2	294,78 (1-1274)	273,65	842,82 (62-2608)	510,94

G1: pacientes fortes reatores ao teste tuberculínico; G2: pacientes não reatores ao teste tuberculínico; Var: variação; Em relação ao número médio de T CD4⁺, G1= G2 ($t = 1,16$; $p > 0,10$); Em relação ao número médio de T CD8⁺, G1= G2 ($t = 0,17$; $p > 0,50$).

A relação entre número de linfócitos T CD4⁺/mm³ e resposta cutânea ao PPD não é ainda assunto resolvido. No presente estudo, observa-se que 84,9% dos pacientes analisados apresentaram anergia ao teste tuberculínico, a despeito de 16,6% deles terem contagem de linfócitos T CD4⁺ > 500/mm³ e 50,3% acima de 200/mm³. Mesmo entre os reatores ao PPD, em que apenas 10,7% tinham contagem de células T CD4⁺ > 500/mm³, a medida da intensidade de induração foi desde 5 mm até 25 mm. Estes dados são semelhantes aos de outro estudo,⁽¹⁸⁾ no qual não foi observada relação entre o tamanho da induração do PPD e a contagem de linfócitos T com marcador CD4⁺. Apesar de as contagens médias não terem diferido, é bom salientar que, no grupo de não reatores ao PPD, os valores mínimos de linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺ foram mais baixos que entre os reatores. Outro estudo,⁽¹⁷⁾ que considerou 374 indivíduos com infecção pelo HIV, encontrou 108 fortes reatores com a contagem das células T CD4⁺ equivalente à dos não reatores. Por outro lado, outros autores⁽¹⁶⁾ encontraram anergia em apenas 10% de indivíduos infectados pelo HIV, com linfócitos T CD4⁺ > 500 células/mm³, mas em cerca de 60% daqueles com linfócitos T CD4⁺ > 200 células/mm³.

Embora no presente estudo tenha havido proporção maior e significativa de pacientes com tuberculose em atividade, entre os indivíduos infectados pelo HIV fortes reatores ao PPD, não há concordância universal quanto ao valor da resposta cutânea ao PPD como indicador de atividade tuberculosa. Alguns autores⁽²⁹⁾ aconselham a não utilização dessa resposta como critério para indicar tratamento antituberculose em indivíduos com sorologia positiva para o HIV. Outros⁽¹⁷⁾ encontraram tuberculose em atividade em 5,4% de indivíduos com sorologia positiva para o HIV e PPD não reator. Outros ainda⁽¹⁵⁾ encontraram induração > 10 mm em 80% de tuberculosos com infecção pelo HIV, mas em 30% de indivíduos com tuberculose e sem infecção pelo HIV. Segundo alguns autores,⁽¹⁾ a sensibilidade do teste tuberculínico em indivíduos com sorologia positiva para o HIV é inversamente proporcional ao grau de imunossupressão. Em um estudo,⁽³⁰⁾ foram encontrados, em pacientes com sorologia positiva para o HIV e tuberculose em atividade, reações ao PPD > 10 mm em 40% a 60% daqueles até então assintomáticos, mas em 10% a 30% dos pacientes com AIDS.

Em conclusão, os resultados deste estudo concordam com os achados de outros que mostram que grande parte dos indivíduos infectados pelo HIV não respondem ao teste cutâneo com o PPD e que a intensidade da resposta ao mesmo não tem relação com a contagem de linfócitos T CD4⁺. Apesar de não haver consenso sobre o papel do PPD no diagnóstico de atividade da tuberculose em doentes com AIDS, neste estudo os resultados mostraram maior proporção de diagnóstico de tuberculose em indivíduos fortes reatores ao teste cutâneo.

REFERÊNCIAS

1. Shafer RW, Edlin BR. Tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus: perspective on the past decade. *Clin Infect Dis*. 1996;22(4):683-704.
2. Silva G, Barreira D. Tuberculosis as opportunistic disease among AIDS in the city of Rio de Janeiro [abstract MO.C 1643]. In: 11^o International Conference on Aids Meeting. Rio de Janeiro, 7-12 Jul. 1996.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. *Aids Bol Epidemiol*. 1999;12(4):43-4.
4. Sunderam G, McDonald RJ, Maniatis T, Oleske J, Kapila R, Reichman LB. Tuberculosis as a manifestation of the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *JAMA*. 1986;256(3):362-6.
5. Bethlem N, Souza GRM, Bethlem EP, Silva WAE. SIDA/AIDS e tuberculose no Brasil. *Arq Bras Med*. 1990;64(1):28-32.
6. Whalen C, Horsburgh Jr CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Site of disease and opportunistic infection predict survival in HIV-associated tuberculosis. *AIDS*. 1997;11(4):455-60.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação de Pneumologia Sanitária. Manual de normas para o controle da tuberculose. Brasília: Ministério da Saúde; 1995. 43p.
8. Dalcolmo MP, Macedo EA, Menezes LL, Paiva MAS, Sant'Anna CC. Prevenção da tuberculose: vacinação BCG e quimioprofilaxia. *J Pneumol*. 1993;19(1):60-2.
9. Nash DR, Douglass JE. Anergy in active pulmonary tuberculosis. A comparison between positive and negative reactors and an evaluation of 5 TU and 250 TU skin test doses. *Chest*. 1980;77(1):32-7.
10. Canessa PA, Fasano L, Lavecchia MA, Torraca A, Schiattone ML. Tuberculin skin test in asymptomatic HIV seropositive carriers. *Chest*. 1989;96(5):1215-6.
11. Colebunders RL, Lebughe I, Nzila N, Kalunga D, Francis H, Ryder R, et al. Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with human immunodeficiency virus infection in Zaire. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1989;2(6):576-8.
12. Graham NM, Nelson KE, Solomon L, Bonds M, Rizzo RT, Scavotto J, et al. Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-1-seropositive and -seronegative intravenous drug users. *JAMA*. 1992;267(3):369-73. Comment in: *JAMA*. 1992;267(3):409-10. *JAMA*. 1992;267(18):2471-2. *JAMA*. 1992;267(18):2472.

13. Markowitz N, Hansen NI, Wilcosky TC, Hopewell PC, Glassroth J, Kvale PA, et al. Tuberculin and anergy testing in HIV-seropositive and HIV-seronegative persons. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Ann Intern Med.* 1993;119(3):185-93. Comment in: *Ann Intern Med.* 1993;119(3):241-3.
14. Toledo Jr A, Machado LG, Carvalhais LM, Tupinambás U, Bello AP, Pádua CJ, et al. PPD tuberculin test and skin test anergy in an HIV infection high risk population, in Belo Horizonte, Brazil [abstract B.1089]. In: 11° International Conference on Aids. Meeting. Rio de Janeiro, 7-12 July 1996.
15. Theuer CP, Hopewell PC, Elias D, Schechter GF, Rutherford GW, Chaisson RE. Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. *J Infect Dis.* 1990;162(1):8-12.
16. Maas JJ, Foudraine NA, Schellekens PT, Mensen ME, Veenstra J, Roos MT, et al. Reliability of tuberculin purified derivative skin testing and delayed-type hypersensitivity skin test anergy in HIV-infected homosexual men, at risk of tuberculosis. *AIDS.* 1999;13(13):1784-5.
17. Moreno S, Baraia-Etxaburu J, Bouza E, Parras F, Perez-Tascon M, Miralles P, et al. Risk for developing tuberculosis among anergic patients infected with HIV. *Ann Intern Med.* 1993;119(3):194-8. Comment in: *Ann Intern Med.* 1993;119(3):241-3.
18. Moreno S, Baraia-Etxaburu J, Miralles P, Berenguer J, Cosin J, Bernaldo de Quirós JC. Tuberculin reaction size in patients infected with HIV. *AIDS.* 1995;9(11):1289-90.
19. Curi PR. Metodologia e análise da pesquisa em ciencias biológicas. 2a ed. Botucatu: Tiponic; 1998. 215 p.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. *Aids Bol Epidemiol.* 2001/2002;15(1):14-5.
21. Levy JA, Ory MG, Crystal S. HIV/AIDS interventions for midlife and older adults: current status and challenges. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;33(Suppl.2):S59-67.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. Perspectiva histórica das definições de caso de Aids no Brasil vigente até 2003. *Aids Bol Epidemiol* [periódico na Internet]. 2003 [citado 2006 Ago 21];17(1):27-8. Disponível em: http://www.aids.gov.br/final/biblioteca/boletim_dezembro_2003/bol_dezembro_2003.pdf
23. Clerici M, Shearer GM. A TH1-->TH2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. *Immunol Today.* 1993;14(3):107-11. Comment in: *Immunol Today.* 1993;14(4):190-1. *Immunol Today.* 1993;14(8):417-8. *Immunol Today.* 1993;14(11):568-9. *Immunol Today.* 1994;15(2):90-1. *Immunol Today.* 1995;16(10):501.
24. Clerici M, Stocks NI, Zajac RA, Boswell RN, Bernstein DC, Mann DL, et al. Interleukin-2 production used to detect antigenic peptide recognition by T-helper lymphocytes from asymptomatic HIV-seropositive individuals. *Nature.* 1989;339(6223):383-5.
25. Miedema F, Petit AJ, Terpstra FG, Schattenkerk JK, de Wolf F, Al BJ, et al. Immunological abnormalities in human immunodeficiency virus (HIV), infected asymptomatic homosexual men. HIV affects the immune system before CD4+ T helper cell depletion occurs. *J Clin Invest.* 1988;82(6):1908-14.
26. Orme IM, Cooper AM. Cythokine/chemokine cascades in immunity to tuberculosis. *Immunol Today.* 1999;20(7):307-12.
27. Ackah AN, Coulibaly D, Digbeu H, Diallo K, Vetter KM, Coulibaly IM, et al. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Lancet.* 1995;345(8950):607-10.
28. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro: FUNASA; 2002 [citado 2006 Ago 21]. Disponível em: http://dtr2001.saude.gov.br/bvs/publicacoes/ensino_servico.pdf
29. Chin DP, Osmond D, Page-Shafer K, Glassroth J, Rosen MJ, Reichman LB, et al. Reability of anergy skin testing in persons with HIV infection. The pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(6 Pt 1):1982-4. Comment in: *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(4):1490.
30. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE Jr. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1991;324(23):1644-50. Comment in: *N Engl J Med.* 1991;325(26):1882-4.