

# Artigo Original

## Diferenças na apresentação clínico-radiológica da tuberculose intratorácica segundo a presença ou não de infecção por HIV\*

Differences in the clinical and radiological presentation of intrathoracic tuberculosis in the presence or absence of HIV infection

Pedro Dornelles Picon<sup>1</sup>, Maria Luiza Avancini Caramori<sup>2</sup>, Sérgio Luiz Bassanesi<sup>2</sup>, Sandra Jungblut<sup>3</sup>, Marcelo Folgieri<sup>3</sup>, Nelson da Silva Porto<sup>4</sup>, Carlos Fernando Carvalho Rizzon<sup>5</sup>, Roberto Luiz Targa Ferreira<sup>6</sup>, Tânia Mariza de Freitas<sup>6</sup>, Carla Adriane Jarczewski<sup>7</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Descrever as diferenças na apresentação clínico-radiológica da tuberculose segundo a presença ou não de infecção por HIV. **Métodos:** Examinou-se uma amostra consecutiva de 231 adultos com tuberculose pulmonar bacilífera internados em hospital de tisiologia. A presença de infecção por HIV, AIDS e fatores associados foi avaliada e as radiografias de tórax foram reinterpretadas. **Resultados:** Havia 113 pacientes HIV-positivos (49%). Estes pacientes apresentavam maior frequência de tuberculose pulmonar atípica (lesões pulmonares associadas a linfonodomegalias intratorácicas), tuberculose de disseminação hemática e tuberculose pulmonar associada a linfonodomegalias superficiais e menor frequência de lesões pulmonares escavadas do que os pacientes HIV-negativos. Isto também ocorreu entre os pacientes HIV-positivos com AIDS e os HIV-positivos sem AIDS. Não se observaram diferenças entre os pacientes HIV-positivos sem AIDS e os HIV-negativos. Os valores medianos de CD4 foram menores nos pacientes HIV-positivos com linfonodomegalias intratorácicas e lesões pulmonares em comparação aos com lesões pulmonares exclusivas (47 vs. 266 células/mm<sup>3</sup>; p < 0,0001), nos pacientes HIV-positivos com AIDS em comparação aos HIV-positivos sem AIDS (136 vs. 398 células/mm<sup>3</sup>; p < 0,0001) e nos pacientes com tuberculose pulmonar atípica em comparação aos com outros tipos de tuberculose (31 vs. 258 células/mm<sup>3</sup>; p < 0,01). **Conclusão:** Há um predomínio de formas atípicas e doença disseminada entre pacientes com imunossupressão avançada. Em locais com alta prevalência de tuberculose, a presença de tuberculose pulmonar atípica ou de tuberculose pulmonar associada a linfonodomegalias superficiais é definidora de AIDS.

**Descritores:** Tuberculose pulmonar; Infecções por HIV; Radiografia torácica.

### Abstract

**Objective:** To describe the differences in the clinical and radiological presentation of tuberculosis in the presence or absence of HIV infection. **Methods:** A sample of 231 consecutive adults with active pulmonary tuberculosis admitted to a tuberculosis hospital were studied, assessing HIV infection, AIDS, and associated factors, as well as re-evaluating chest X-rays. **Results:** There were 113 HIV-positive patients (49%) Comparing the 113 HIV-positive patients (49%) to the 118 HIV-negative patients (51%), the former presented a higher frequency of atypical pulmonary tuberculosis (pulmonary lesions accompanied by intrathoracic lymph node enlargement), hematogenous tuberculosis, and pulmonary tuberculosis accompanied by superficial lymph node enlargement, as well as presenting less pulmonary cavitation. The same was found when HIV-positive patients with AIDS were compared to those without AIDS. There were no differences between the HIV-positive patients without AIDS and the HIV-negative patients. Median CD4 counts were lower in HIV-positive patients with intrathoracic lymph node enlargement and pulmonary lesions than in the HIV-positive patients with pulmonary lesions only (47 vs. 266 cells/mm<sup>3</sup>; p < 0.0001), in HIV-positive patients with AIDS than in those without AIDS (136 vs. 398 cells/mm<sup>3</sup>; p < 0.0001) and in patients with atypical pulmonary tuberculosis than in those with other forms of tuberculosis (31 vs. 258 cells/mm<sup>3</sup>; p < 0.01). **Conclusion:** Atypical forms and disseminated disease predominate among patients with advanced immunosuppression. In regions where TB prevalence is high, the presence of atypical pulmonary tuberculosis or pulmonary tuberculosis accompanied by superficial lymph node enlargement should be considered an AIDS-defining condition.

**Keywords:** Tuberculosis, pulmonary; HIV infections; Radiography, thoracic.

\* Trabalho realizado no Hospital Sanatório Partenon da Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

1. Doutor em Medicina na área de Pneumologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Doutor em Medicina na área de Clínica Médica. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRS – Porto Alegre (RS) Brasil.
3. Médica Radiologista do Hospital Sanatório Partenon da Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.
4. Diretor Emérito do Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Misericórdia, Porto Alegre (RS) Brasil.
5. Especialista em Pneumologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRS – Porto Alegre (RS) Brasil.
6. Médico do Hospital Sanatório Partenon da Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
7. Mestre em Pneumologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Pedro Dornelles Picon. Rua Filipinas, 295, CEP 91050-020, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel/Fax 55 51 3340-0660. E-mail: pedpicon@terra.com.br

Recebido para publicação em 13/9/06. Aprovado, após revisão, em 20/11/06.

## Introdução

A epidemia da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) provocou mudanças na apresentação clínico-radiológica da tuberculose (TB) em adultos as quais foram descritas no início da década de 1980.<sup>(1)</sup> Entre os pacientes infectados pelo HIV (HIV-positivos), surgiram formas intratorácicas atípicas (infiltrados pulmonares não escavados perihilares e/ou infiltrados pulmonares nos terços médio e inferior dos pulmões acompanhados de linfonodomegalias hilares e/ou mediastinais) que lembravam as lesões vistas na TB primária e tornaram-se freqüentes os casos de TB de disseminação hemática, TB em múltiplos sítios e TB pulmonar com radiografia de tórax normal.<sup>(1-9)</sup>

As diferenças encontradas na apresentação da TB em pacientes HIV-positivos se devem a uma imunidade celular deficiente secundária à destruição progressiva dos linfócitos CD4 pelo HIV,<sup>(4,6,9,10)</sup> podendo as lesões tuberculosas resultarem de reativação de focos antigos ou de reinfecções.<sup>(4,6,8)</sup> Por isso, a contagem de CD4 no sangue periférico é utilizada para avaliar o estado imunológico de pacientes infectados pelo vírus, permitindo correlacionar os valores obtidos com a apresentação clínico-radiológica da TB.<sup>(3,6-12)</sup> Quando a TB se manifesta em pacientes HIV-positivos com imunidade relativamente preservada ( $CD4 > 350$  células/mm<sup>3</sup>), a apresentação clínica e radiológica é semelhante à vista em indivíduos não infectados pelo HIV (HIV-negativos).<sup>(6)</sup> Ao surgir em pacientes com valores baixos de CD4, principalmente abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>, a TB pode ter apresentação atípica.<sup>(3,6-11)</sup>

Este trabalho tem por objetivo descrever as diferenças na apresentação clínico-radiológica da TB intratorácica bacilífera em pacientes HIV-positivos e pacientes HIV-negativos e verificar a relação entre a contagem de linfócitos CD4 e a presença de formas atípicas de TB em pacientes HIV-positivos em local de alta prevalência da co-infecção TB/AIDS.

## Métodos

Este é um estudo com delineamento transversal no qual se examinou uma amostra consecutiva de 231 pacientes com TB internados no Hospital Sanatório Partenon da Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, Brasil, de 1997 a 2001, os quais preencheram os seguintes critérios de inclusão: ter 15 anos de idade ou mais; não ter

tratado TB no passado; apresentar baciloscopia de escarro positiva; ter realizado teste anti-HIV e ter realizado radiografia simples de tórax nas incidências pósterio-anterior e perfil.

Os dados foram obtidos por meio da reinterpretação das radiografias de tórax e da revisão dos prontuários. Foram analisadas as seguintes variáveis: idade; sexo; cor da pele; alcoolismo; uso de drogas ilícitas; uso de corticosteróides; duração dos sintomas; presença de doença multifocal, diabetes melito, neoplasias e doenças oportunistas; resultado do teste anti-HIV; número de linfócitos T-CD4 e achados radiológicos.

A baciloscopia do escarro foi realizada pela técnica de Ziehl-Neelsen. O teste anti-HIV foi realizado pelo método ELISA e os resultados positivos foram confirmados por Western-Blot. A contagem de CD4 foi realizada por citometria de fluxo. O alcoolismo e a drogadição foram considerados presentes quando haviam sido registrados no prontuário pela equipe assistencial. A doença multifocal foi definida pela presença de linfonodomegalias superficiais em pacientes com TB pulmonar.

As radiografias foram interpretadas de forma independente por dois radiologistas, os quais não tinham conhecimento do resultado do teste anti-HIV, procurando identificar os tipos de TB, a localização das lesões nos segmentos pulmonares e a presença de lesões cavitárias, linfonodomegalias hilares e/ou mediastinais e derrame pleural. Nos casos de discordância na interpretação, as radiografias foram examinadas em conjunto e, na persistência de discordância, com o concurso de um terceiro radiologista para a obtenção de um consenso. Para caracterizar os tipos de TB utilizou-se a seguinte classificação:

- 1) TB pulmonar clássica: lesões pulmonares desacompanhadas de linfonodomegalias hilares e/ou mediastinais;
- 2) Pneumonia tuberculosa: consolidação homogênea com broncograma aéreo, com ou sem linfonodomegalias intratorácicas;
- 3) TB de disseminação hemática: infiltração pulmonar difusa com ou sem linfonodomegalias intratorácicas;
- 4) Tuberculoma: lesão nodular sem linfonodomegalias intratorácicas;
- 5) TB ganglionar mediastinal: linfonodomegalias intratorácicas como lesão exclusiva;

- 6) TB pulmonar atípica: focos de consolidação, não escavados, de localização peri-hilar e/ou nos segmentos anterior do lobo superior e basais do lobo inferior, do lobo médio ou da língula associados a linfonomegalias intratorácicas;
- 7) TB pleural: derrame pleural sem lesão pulmonar ou mediastinal; e
- 8) TB pulmonar com radiografia de tórax normal.

Para fins deste estudo, os pacientes infectados pelo HIV que apresentavam doenças oportunistas associadas, tais como pneumocistose, toxoplasmose cerebral, candidíase esofágica, criptococose, histoplasmose, citomegalovirose ou sarcoma de Kaposi, foram considerados como tendo AIDS.

Os resultados são apresentados como média e desvio padrão ou frequência de pacientes com uma dada característica. Os dados não normalmente distribuídos (CD4 e tempo de sintomas) foram normalizados, para fins de análise, por meio de transformação logarítmica e são apresentados como mediana e valores mínimo e máximo. Na análise, foram utilizados o teste qui-quadrado, o teste exato de Fisher e o teste t de Student. Foram considerados significativos valores de  $p < 0,05$ .

Como a pesquisa foi realizada com dados secundários obtidos por meio de revisão de prontuários, não ocorreu qualquer tipo de intervenção junto aos

pacientes ou na rotina assistencial. O consentimento para uso das informações foi obtido junto à instituição hospitalar mediante a garantia da confidencialidade dos dados e da privacidade dos pacientes.

## Resultados

Dos 231 pacientes incluídos no estudo, 69,7% eram do sexo masculino, 60,6% eram brancos, 59,7% eram alcoolistas e 36,2% eram usuários de drogas ilícitas. A idade média foi de  $37,7 \pm 12,9$  anos. A duração dos sintomas até o diagnóstico variou de 10 a 540 dias, com mediana de 60 dias (48% dos pacientes apresentavam duração superior a 90 dias). O diabetes melito foi identificado em 4,3% dos casos e a doença multifocal, em 13%. Nenhum paciente utilizava corticosteróides ou apresentava neoplasia. O teste anti-HIV foi positivo em 113 pacientes (48,9%).

Não foram observadas diferenças significativas entre os pacientes HIV-positivos e os HIV-negativos quanto ao sexo, cor da pele, alcoolismo e presença de diabetes melito (Tabela 1), bem como não foram observadas diferenças significativas quanto à duração dos sintomas - respectivamente 60 (10-360) vs. 90 (14-540) ( $p = 0,284$ ). Por outro lado, os pacientes HIV-positivos eram mais jovens ( $34,3 \pm 9,3$  vs.  $41,1 \pm 15$  anos;  $p < 0,0001$ ), utilizavam

**Tabela 1** - Distribuição das variáveis demográficas, clínicas e radiológicas, segundo o resultado do teste anti-HIV.

Variáveis	Total	HIV+		HIV-		p	
		n	%	n	%		
Sexo	Masculino	161	80	70,8	81	68,6	0,722
	Feminino	70	33	29,2	37	31,4	
Cor da pele	Branca	140	68	60,2	72	61,0	0,896
	Não branca	91	45	39,8	46	39,0	
Alcoolismo <sup>a</sup>	Sim	138	66	64,7	72	62,6	0,749
	Não	79	36	35,3	43	37,4	
Uso de drogas ilícitas <sup>b</sup>	Sim	79	65	61,3	14	12,5	<0,0001
	Não	139	41	38,7	98	87,5	
Doença multifocal	Sim	30	27	23,9	3	2,5	<0,0001
	Não	201	86	76,1	115	97,5	
Diabetes melito	Sim	10	2	1,8	8	6,8	0,103
	Não	221	111	98,2	110	93,2	
Linfonomegalias intratorácicas	Sim	24	23	20,4	1	0,8	<0,0001
	Não	207	90	79,6	117	99,2	
Cavidade pulmonar	Sim	188	80	70,8	108	91,5	<0,0001
	Não	43	33	29,2	10	8,5	
Derrame pleural	Sim	38	21	18,6	17	14,4	0,392
	Não	193	92	81,4	101	85,6	

<sup>a</sup>14 pacientes sem informação (11 HIV+; 3 HIV-); e <sup>b</sup>13 pacientes sem informação (7 HIV+; 6 HIV-).

drogas ilícitas mais freqüentemente e apresentavam maior freqüência de doença multifocal do que os pacientes HIV-negativos (Tabela 1).

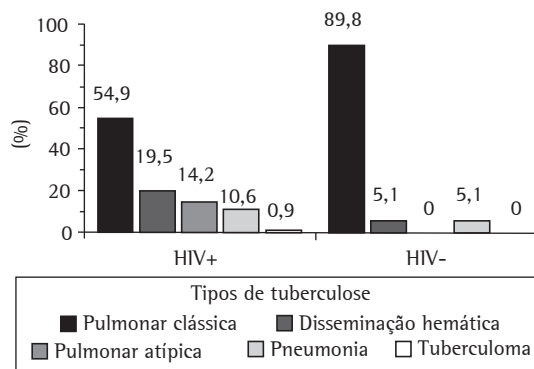
Entre os pacientes HIV-positivos, foi significativamente maior a freqüência de linfonodomegalias intratorácicas associadas a lesões pulmonares e menor a de lesões pulmonares escavadas do que entre os HIV-negativos e não houve diferença quanto à presença de derrame pleural associado a lesões pulmonares (Tabela 1). Dos 23 pacientes HIV-positivos com linfonodomegalias intratorácicas, 16 foram classificados como portadores de TB pulmonar atípica, 5, como portadores de TB de disseminação hemática e 2, como portadores de pneumonia tuberculosa. O único paciente HIV-negativo com linfonodomegalias intratorácicas era portador de TB de disseminação hemática.

Considerando-se os tipos de TB, a distribuição foi diferente entre os pacientes HIV-positivos e os HIV-negativos ( $p < 0,001$ ) (Figura 1). A TB pulmonar atípica ocorreu somente nos pacientes HIV-positivos, os quais também apresentavam freqüências maiores de TB de disseminação hemática e de pneumonia tuberculosa e, conseqüentemente, uma freqüência menor de TB pulmonar clássica. Não ocorreram casos dos tipos TB ganglionar mediastinal, TB pleural e TB com radiografia de tórax normal.

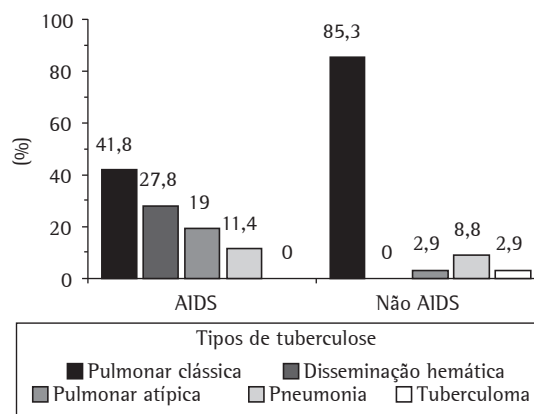
Dos 113 pacientes HIV-positivos, 79 (69,9%) foram classificados como tendo AIDS. Destes, apenas 16 (20,3%) usavam antiretrovirais, todos de forma irregular e por um período máximo de 90 dias. Os pacientes HIV-positivos com AIDS diferenciaram-se dos pacientes HIV-positivos sem AIDS por apresentarem maior freqüência de doença multifocal e de linfonodomegalias intratorácicas associadas a lesões pulmonares e menor freqüência de lesões pulmonares escavadas (Tabela 2). Esses pacientes também se diferenciaram quanto à distribuição dos tipos de TB ( $p < 0,0001$ ) (Figura 2). Dos 16 casos de TB pulmonar atípica, 15 ocorreram entre os pacientes com AIDS.

Os pacientes HIV-positivos sem AIDS diferenciaram-se dos pacientes HIV-negativos apenas por serem mais jovens ( $36,4 \pm 10,5$  vs.  $41,1 \pm 15$  anos;  $p = 0,045$ ) e por usarem drogas ilícitas mais freqüentemente ( $60,6$  vs.  $12,5\%$ ;  $p < 0,0001$ ). Não foram observadas diferenças entre estes dois grupos quanto às demais características demográficas, clínicas e radiológicas (Tabelas 1 e 2 e Figuras 1 e 2).

Neste estudo, os valores de CD4 foram aferidos em 57 pacientes HIV-positivos, variando de 3 a



**Figura 1** - Freqüência dos tipos de tuberculose em adultos com baciloscopia de escarro positiva segundo o resultado do teste anti-HIV.



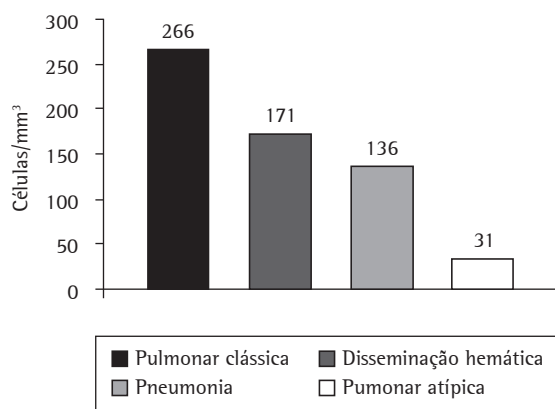
**Figura 2** - Freqüência dos tipos de tuberculose em adultos com baciloscopia de escarro positiva segundo a presença ou não de AIDS.

1.288 células/mm<sup>3</sup> (mediana 195). Os valores foram menores entre os pacientes com linfonodomegalias mediastinais associadas a lesões pulmonares [47 (3-268) células/mm<sup>3</sup>] do que entre aqueles com lesões pulmonares exclusivas [266 (7-1.288) células/mm<sup>3</sup>;  $p < 0,0001$ ]. Os valores de CD4 também foram menores entre os pacientes HIV-positivos com AIDS [136 (3-1.288) células/mm<sup>3</sup>] do que entre os HIV-positivos sem AIDS [398 (272-689) células/mm<sup>3</sup>;  $p < 0,0001$ ]. A Figura 3 mostra os valores medianos de CD4 por tipo de TB, os quais foram menores entre os pacientes com TB pulmonar atípica [31 (3-71) células/mm<sup>3</sup>] do que entre os pacientes com quaisquer dos demais tipos de TB ( $p < 0,01$ ). Houve 30 pacientes que apresentaram valores de CD4 iguais ou inferiores a 200 células/mm<sup>3</sup> e 27 que apresentaram valores acima de 200 células/mm<sup>3</sup>.

**Tabela 2** – Distribuição das variáveis demográficas, clínicas e radiológicas, segundo a presença ou não de AIDS nos pacientes HIV-positivos.

Variáveis	Total	Com AIDS		Sem AIDS		p	
		n	%	n	%		
Sexo	Masculino	80	54	68,4	26	76,5	0,384
	Feminino	33	25	31,7	8	23,5	
Cor da pele	Branca	68	49	62,0	19	55,9	0,541
	Não branca	45	30	38,0	15	44,1	
Alcoolismo <sup>a</sup>	Sim	66	42	60,9	24	72,7	0,241
	Não	36	27	39,1	9	27,3	
Uso de drogas ilícitas <sup>b</sup>	Sim	65	45	61,6	20	60,6	0,919
	Não	41	28	38,4	13	39,4	
Doença multifocal	Sim	27	27	34,2	0	0,0	<0,0001
	Não	86	52	65,8	34	100,0	
Diabetes melito	Sim	2	0	0,0	2	5,9	0,089
	Não	111	79	100,0	32	94,1	
Linfonomegalias intratorácicas	Sim	23	22	27,8	1	2,9	0,003
	Não	90	57	72,2	33	97,1	
Cavidade pulmonar	Sim	80	50	63,3	30	88,2	0,007
	Não	33	29	36,7	4	11,8	
Derrame pleural	Sim	21	16	20,3	5	14,7	0,487
	Não	92	63	79,7	29	85,3	

<sup>a</sup>11 pacientes sem informação (10 com AIDS; 1 sem AIDS); e <sup>b</sup>7 pacientes sem informação (6 com AIDS; 1 sem AIDS).



**Figura 3** – Valores médios de CD4 segundo os tipos de tuberculose.

O grupo com CD4  $\leq$  200 diferenciou-se do grupo com CD4  $>$  200 por apresentar maior frequência de linfonomegalias intratorácicas (50 vs. 3,7%; p = 0,0001) e menor frequência de lesões escavadas (53,3 vs. 85,2%; p = 0,010).

A doença multifocal ocorreu em 30 pacientes, sendo 27 HIV-positivos (23,9%) e 3 HIV-negativos (2,5%; p < 0,0001). Todos os pacientes HIV-positivos com doença multifocal também apresentavam outras doenças oportunistas. Em 63,2% dos 17 pacientes

com doença multifocal que realizaram contagem de CD4, os valores eram  $\leq$  200 células/mm<sup>3</sup>.

## Discussão

Alguns estudos da literatura registram frequências maiores de linfonomegalias intratorácicas associadas a lesões pulmonares entre pacientes HIV-positivos (média de 23,3%) do que entre pacientes HIV-negativos (média de 8,9%).<sup>(2-5,11,13-16)</sup> Nos estudos em que as diferenças entre os dois grupos não foram significativas, isto pode ter ocorrido por terem sido arrolados pacientes HIV-positivos com menor grau de imunossupressão ou pela baixa prevalência da co-infecção na população examinada.<sup>(11,16)</sup> As altas frequências de linfonomegalias entre os pacientes HIV-negativos de alguns estudos, maiores que as agora observadas,<sup>(3-5,15)</sup> podem ser explicadas pela ocorrência de TB primária em países com baixa prevalência de TB ou por fatores raciais, pois linfonomegalias são mais frequentes em negros, o que poderia explicar as taxas maiores dos estudos realizados na África e no Haiti.<sup>(3-5,15)</sup> No presente estudo, os pacientes HIV-positivos com linfonomegalias e lesões pulmonares apresentavam valores menores de CD4 do que aqueles com lesões pulmonares exclusivas [47 (3-268) vs. 266 (7-1288) células/mm<sup>3</sup>, respectivamente], semelhante-

mente ao observado em um outro estudo [45 (18-245) vs. 299 (34-644), respectivamente].<sup>(3)</sup> As linfonodomegalias intratorácicas foram mais freqüentes entre os pacientes HIV-positivos com AIDS do que entre os sem AIDS (27,2 vs. 2,9%) e entre os pacientes HIV-positivos com valores de CD4  $\leq$  200 células/mm<sup>3</sup> do que entre os com CD4  $>$  200 células/mm<sup>3</sup> (50 vs. 3,7%). Prevalências maiores de linfonodomegalias entre pacientes HIV-positivos com valores mais baixos de CD4 foram também observadas em outros estudos.<sup>(6,8,9,11)</sup> Portanto, as linfonodomegalias intratorácicas em adultos com TB pulmonar sugere fortemente a presença de imunossupressão grave. Isto também foi observado em estudos recentes conduzidos no Brasil.<sup>(17,18)</sup>

Os casos de TB pulmonar atípica deste estudo ocorreram somente em adultos HIV-positivos com valores baixos de CD4 [31 (3-71) células/mm<sup>3</sup>], semelhantemente ao observado na literatura,<sup>(3,6,8,9)</sup> nos quais o comprometimento da imunidade celular pelo HIV permite o desenvolvimento de infiltrados pulmonares, geralmente não escavados, em qualquer localização pulmonar, associados a linfonodomegalias intratorácicas. Este achado está de acordo com estudos que encontraram formas atípicas em pacientes imunossuprimidos.<sup>(1-4,6-9,11-13,18-20)</sup> Embora esta forma de apresentação possa ser uma verdadeira TB primária em locais com baixa prevalência de TB, onde a primo-infecção pode ocorrer tardiamente em adultos,<sup>(21,22)</sup> no nosso meio, trata-se, mais provavelmente, de TB pós-primária por reativação endógena ou reinfeção recente em paciente com deficiência imunológica.

A TB de disseminação hemática também foi mais prevalente entre os pacientes HIV-positivos do que entre os HIV-negativos, principalmente entre aqueles com maior grau de imunossupressão. Freqüências elevadas desta forma grave de TB entre pacientes HIV-positivos foram identificadas em diversos estudos,<sup>(1,3,8,13,15,16,20)</sup> mas dentre aqueles que realizaram comparação entre pacientes HIV-positivos e HIV-negativos, a diferença na freqüência de TB de disseminação hemática foi significativa somente na série com maior número de casos estudados,<sup>(15)</sup> o que está de acordo com o observado em um estudo conduzido no Brasil.<sup>(16)</sup>

A pneumonia tuberculosa, embora tenha tido freqüência semelhante entre os pacientes HIV-positivos e os HIV-negativos, foi duas vezes mais prevalente entre os HIV-positivos com AIDS do que

entre os HIV-negativos. Este tipo de TB usualmente não é descrito na literatura de forma individualizada. Alguns autores classificam os casos de TB que se apresentam sob a forma de consolidação homogênea em lobo ou segmento em adultos como sendo TB primária, enquanto que outros os consideram casos de TB pós-primária. No entanto, tais casos podem representar o comprometimento do pulmão a partir da aspiração de material caseoso de gânglio de uma TB primária evolutiva ou de gânglio em que ocorreu reativação de focos antigos (TB pós-primária).<sup>(23)</sup> Como tem-se observado maior freqüência de comprometimento ganglionar intratorácico pela TB entre pacientes HIV-positivos do que entre pacientes HIV-negativos, espera-se um aumento do número de casos desta forma de TB.

Neste estudo, a menor freqüência de TB pulmonar clássica observada entre os pacientes HIV-positivos em comparação aos HIV-negativos (54,9 vs. 89,8%), entre os pacientes HIV-positivos com e sem AIDS (41,8 vs. 85,3%) e entre os pacientes HIV-positivos com CD4  $\leq$  200 células/mm<sup>3</sup> em comparação àqueles com valores maiores (26,7 vs. 70,4%) foi conseqüência do número elevado de casos de TB de disseminação hemática e de TB pulmonar atípica entre esses pacientes.

A menor freqüência de lesões pulmonares escavadas encontrada entre os pacientes HIV-positivos em comparação aos HIV-negativos, associada ao grau de imunossupressão, está de acordo com o descrito na literatura.<sup>(2-5,13,15,16,19,24)</sup> Ela foi menor entre os pacientes HIV-positivos com AIDS em comparação aos sem AIDS (63,3 vs. 88,2%) e entre os pacientes com CD4  $\leq$  200 células/mm<sup>3</sup> em comparação àqueles com CD4  $>$  200 células/mm<sup>3</sup> (53,3 vs. 85,2%). Um estudo conduzido na África encontrou lesões escavadas em 56,2% dos pacientes com CD4  $<$  200 células/mm<sup>3</sup> e em 79,1% dos pacientes com CD4  $\geq$  200 células/mm<sup>3</sup>.<sup>(24)</sup> Outros encontraram valores mais baixos: 28,9% e 15,4% para pacientes com CD4  $<$  200 células/mm<sup>3</sup> e 53% e 66,7% para aqueles com CD4  $>$  200 células/mm<sup>3</sup>.<sup>(8,11)</sup> A elevada ocorrência de cavidades entre os pacientes deste estudo, tanto entre os HIV-positivos (70,8%) quanto entre os HIV-negativos (91,5%), deve-se, em parte, ao retardo no diagnóstico da TB, pois eram pacientes com longa duração dos sintomas até a internação hospitalar. Um estudo que avaliou pacientes com duração prolongada dos sintomas, em média 127 dias entre os pacientes HIV-positivos e 143 dias entre os HIV-

negativos, mostrou taxas elevadas de lesões escavadas nos dois grupos (59,3 e 71,7%, respectivamente).<sup>(14)</sup> Além do retardo diagnóstico, é possível que, em locais com alta prevalência de TB, os pacientes HIV-positivos adoeçam numa fase em que sua imunidade celular encontra-se relativamente intacta, antes de desenvolverem AIDS, apresentando, por isso, lesões escavadas.<sup>(4,6,9)</sup> Esta hipótese é consistente com dados experimentais que indicam que a formação de cavidade requer uma vigorosa reatividade linfocítica aos antígenos do *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>(25)</sup>

A presença de linfonodomegalias superficiais associadas à TB pulmonar foi mais freqüente entre os pacientes HIV-positivos (23,9%) do que entre os HIV-negativos (2,5%). Um estudo conduzido no nordeste do Brasil mostrou essa associação em 16,7% dos pacientes HIV-positivos.<sup>(26)</sup> Assumindo-se que o envolvimento ganglionar seja devido à TB, isso configura a ocorrência de doença em mais de um foco, uma situação que raramente ocorria antes da AIDS, pois a TB em adultos se caracterizava por ser uma doença unifocal. Um estudo que define como doença disseminada a presença de lesões em dois ou mais órgãos extrapulmonares não contíguos, na maioria das vezes gânglios linfáticos, revelou que a TB disseminada era mais freqüente entre os pacientes HIV-positivos sem AIDS do que entre os HIV-negativos (28 vs. 6;  $p < 0,01$ ).<sup>(3)</sup> Os autores do presente estudo preferem utilizar o termo TB multifocal para designar as formas da doença em mais de um local não contíguo quando secundárias a evolução simultânea de focos implantados por disseminação linfo-hemática no passado. Reserva-se o termo disseminado para os casos de TB com infiltração pulmonar difusa (TB de disseminação hemática), com ou sem focos em outros órgãos. O termo TB miliar corresponderia aos casos de TB de disseminação hemática com infiltração pulmonar difusa micronodular na radiografia de tórax. Neste estudo, observou-se uma freqüência maior de TB de disseminação hemática e de TB pulmonar atípica e uma freqüência menor de lesões pulmonares escavadas entre os pacientes HIV-positivos com doença multifocal do que entre aqueles sem doença multifocal, o que indica a relação dessa forma de apresentação da TB com a presença de imunossupressão.

Ao se comparar os pacientes HIV-positivos sem AIDS com os pacientes HIV-negativos, não foram encontradas diferenças nas freqüências de linfonodomegalias intratorácicas associadas a lesões pulmonares,

de lesões escavadas e de doença multifocal, bem como não houve diferença na distribuição dos tipos de TB entre os dois grupos. Estes achados diferem dos encontrados em um estudo no qual se obteve uma freqüência maior de linfonodomegalia intratorácica e de doença em mais de um órgão e uma freqüência menor de cavidades nas lesões pulmonares entre os pacientes HIV-positivos sem AIDS do que entre os HIV-negativos, embora os valores médios de CD4 nos pacientes HIV-positivos [133 (11-677)] tenham sido semelhantes aos agora obtidos [136 (3-1.288)].<sup>(3)</sup> A explicação para esta aparente contradição estaria no fato de os pacientes HIV-positivos que vivem em locais de alta prevalência de TB, como é o caso do local onde foi realizado este estudo, adquirirem TB mais precocemente, ainda com a imunidade preservada, desenvolvendo formas usuais da doença.<sup>(4)</sup> Em vista disso, nestes locais, somente os pacientes HIV-positivos com TB pulmonar atípica (quadros radiológicos atípicos são preditores de  $CD4 < 200$  células/mm<sup>3</sup>)<sup>(7)</sup> e/ou com doença multifocal devem ser considerados como tendo AIDS. Isto está de acordo com um estudo conduzido na África,<sup>(24)</sup> no qual se concluiu que o simples diagnóstico de TB pulmonar era de valor limitado para prever o estágio da imunidade nos pacientes HIV-positivos, pois a doença se desenvolve num amplo espectro de valores de CD4, e com os critérios de definição de casos de AIDS utilizados no Brasil.<sup>(27)</sup>

A introdução da *highly active antiretroviral therapy* (HAART) reduziu a morbidade e a mortalidade causada pela AIDS,<sup>(28)</sup> tendo-se observado diminuição na incidência de tuberculose entre pacientes HIV-positivos e aumento nos valores de CD4.<sup>(29)</sup> Com isso, espera-se que a tuberculose volte a se manifestar na sua forma clássica em pacientes com AIDS sob tratamento adequado com HAART, o que não era o caso dos pacientes deste estudo. Em um estudo que avaliou a apresentação radiológica em pacientes co-infectados usando e não usando HAART,<sup>(30)</sup> verificou-se maior freqüência de quadro típico de tuberculose pós-primária no primeiro grupo, observação esta consistente com a restauração dos valores de CD4 por meio da terapia anti-retroviral.

Os dados do presente estudo, os quais mostraram que a apresentação da TB nos pacientes HIV-positivos com AIDS é diferente daquela vista nos pacientes HIV-negativos, sugerem que se deve investigar obrigatoriamente a presença de infecção pelo HIV em pacientes com TB pulmonar atípica

ou com TB pulmonar acompanhada de linfonodomegalias superficiais palpáveis e considerar como portador de AIDS todo paciente HIV-positivo com estas formas de apresentação da TB.

## Referências

- Pitchenik AE, Rubinson HA. The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131(3):393-6.
- Pitchenik AE, Burr J, Suarez M, Fertel D, Gonzalez G, Moas C. Human T-cell lymphotropic virus-III (HTLV-III) seropositivity and related disease among 71 consecutive patients in whom tuberculosis was diagnosed. A prospective study. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(4):875-9.
- Shafer RW, Chirgwin KD, Glatt AE, Dahdouh MA, Landesman SH, Suster B. HIV prevalence, immunosuppression, and drug resistance in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS. *AIDS.* 1991;5(4):399-405.
- Long R, Maycher B, Scalchini M, Manfreda J. The chest roentgenogram in pulmonary tuberculosis patients seropositive for human immunodeficiency virus type 1. *Chest.* 1991;99(1):123-7.
- Saks AM, Posner R. Tuberculosis in HIV positive patients in South Africa: a comparative radiological study with HIV negative patients. *Clin Radiol.* 1992;46(6):387-90.
- Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(5):1292-7.
- Post FA, Wood R, Pillay GP. Pulmonary tuberculosis in HIV infection: radiographic appearance is related to CD4+ T-lymphocyte count. *Tuber Lung Dis.* 1995;76(6):518-21.
- Keiper MD, Beumont M, Elshami A, Langlotz CP, Miller WT. CD4 T lymphocyte count and the radiographic presentation of pulmonary tuberculosis. A study of the relationship between these factors in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest.* 1995;107(1):74-80.
- Perlman DC, el Sadr WM, Nelson ET, Matts JP, Telzak EE, Salomon N, et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. The Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis.* 1997;25(2):242-6.
- Shah RM, Kaji AV, Ostrum BJ, Friedman AC. Interpretation of chest radiographs in AIDS patients: usefulness of CD4 lymphocyte counts. *Radiographics.* 1997;17(1):47-58; discussion 59-61.
- Abouya L, Coulibaly IM, Coulibaly D, Kassim S, Ackah A, Greenberg AE, et al. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis in HIV-1 and HIV-2-infected patients in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Tuber Lung Dis.* 1995;76(5):436-40.
- Greenberg SD, Frager D, Suster B, Walker S, Stavropoulos C, Rothpearl A. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology.* 1994;193(1):115-9.
- Awil PO, Bowlin SJ, Daniel TM. Radiology of pulmonary tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in Gulu, Uganda. *Eur Respir J.* 1997;10(3):615-8.
- Lawn SD, Evans AJ, Sedgwick PM, Acheampong JW. Pulmonary tuberculosis: radiological features in west Africans coinfecting with HIV. *Br J Radiol.* 1999;72(856):339-44.
- Tshibwabwa-Tumba E, Mwinga A, Pobee JO, Zumla A. Radiological features of pulmonary tuberculosis in 963 HIV-infected adults at three Central African Hospitals. *Clin Radiol.* 1997;52(11):837-41.
- de Albuquerque MdeF, Albuquerque SC, Campelo AR, Cruz M, de Souza WV, Ximenes RA et al. Radiographic features of pulmonary tuberculosis in patients infected by HIV: is there an objective indicator of co-infection? *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001;34(4):369-72.
- da Silva RM, Rosa L, Lemos RN. Alterações radiográficas em pacientes com a co-infecção vírus da imunodeficiência humana/tuberculose: relação com a contagem de TCD4+. *J Bras Pneumol.* 2006;32(3):228-33.
- Lagonegro ER, Succic RCM, Rodrigues RT, Latorre MRDO, Correia SHC, Correia JAR. Co-infecção tuberculose HIV/AIDS: análise do momento do diagnóstico e prognóstico na era pré-HAART. *J Bras AIDS.* 2005;6(4):144-57.
- Kawooya VK, Kawooya M, Okwera A. Radiographic appearances of pulmonary tuberculosis in HIV-1 seropositive and seronegative adult patients. *East Afr Med J.* 2000;77(6):303-7.
- Kerr-Pontes LRS, Oliveira FAS, Freire CAM. Tuberculose associada à AIDS: situação de região do Nordeste brasileiro. *Rev Saúde Pública.* 1997;31(4):323-9.
- McAdams HP, Erasmus J, Winter JA. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis. *Radiol Clin North Am.* 1995;33(4):655-78.
- Stead WW, Kerby GR, Schlueter DP, Jordahl CW. The clinical spectrum of primary tuberculosis in adults. Confusion with reinfection in the pathogenesis of chronic tuberculosis. *Ann Intern Med.* 1968;68(4):731-45.
- Berger HW, Granada MG. Lower lung field tuberculosis. *Chest.* 1974;65(5):522-6.
- Mukadi Y, Perriens JH, St Louis ME, Brown C, Prignot J, Willame JC et al. Spectrum of immunodeficiency in HIV-1-infected patients with pulmonary tuberculosis in Zaire. *Lancet.* 1993;342(8864):143-6.
- Barnes PF, Leedom JM, Chan LS, Wong SF, Shah J, Vachon LA et al. Predictors of short-term prognosis in patients with pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis.* 1988;158(2):366-71.
- Liberato IR, de Albuquerque MdeF, Campelo AR, de Melo HR. Characteristics of pulmonary tuberculosis in HIV seropositive and seronegative patients in a Northeastern region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004;37(1):46-50.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. Brasília, Ministério da Saúde;2003
- Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338(13):853-60.
- Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, Libanore M, Errante I, Matteelli A, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. *AIDS.* 2000;14(13):1985-91.
- Busi Rizzi E, Schinina V, Palmieri F, Girardi E, Bibbolino C. Radiological patterns in HIV-associated pulmonary tuberculosis: comparison between HAART-treated and non-HAART-treated patients. *Clin Radiol.* 2003;58(6):469-73.