

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas**

**INFECÇÃO PELO HIV COMO FATOR DE RISCO PARA A RECIDIVA DA  
TUBERCULOSE PULMONAR EM UMA UNIDADE AMBULATORIAL DE  
REFERÊNCIA NA REGIÃO SUL DO BRASIL**

**Vera Mercedes de Melo**

**Dissertação de Mestrado**

**Porto Alegre, 2010**

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas**

**INFECÇÃO PELO HIV COMO FATOR DE RISCO PARA A RECIDIVA DA  
TUBERCULOSE PULMONAR EM UMA UNIDADE AMBULATORIAL DE  
REFERÊNCIA NA REGIÃO SUL DO BRASIL**

**Vera Mercedes de Melo**

**Orientador: Luiz Carlos Severo**

A apresentação da Dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

**Porto Alegre, 2010**

**FICHA CATALOGRÁFICA**

M28i Melo, Vera Mercedes de

Infecção pelo HIV como fator de risco para a tuberculose em uma unidade ambulatorial de referência na Região Sul do Brasil/ Vera Mercedes de Melo; Luiz Carlos Severo [orientador]. Porto Alegre: do Autor, 2010.

64 p. 21 x 30 cm.

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Pneumológicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

I. Severo, Luiz Carlos. II. Título. 1. Tuberculose. 2. Recidiva. 3. HIV.

Catálogo: Norah B. Piccoli CRB10/1536

## DEDICATÓRIA

Para minha mãe (*in memoriam*).

## AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Luiz Carlos Severo, orientador da dissertação, pela competência, disposição em ajudar, comprometimento e entusiasmo.

Ao Dr. Pedro Dornelles Picon, verdadeiro *expert* em tuberculose, cuja generosidade, interesse e ajuda foram fundamentais para o início e a realização deste trabalho.

Ao Dr. Luiz Carlos Correa da Silva, pela oportunidade de crescimento e pela confiança em mim depositada.

À Dra. Marli Maria Knorst, coordenadora, ao Dr. José da Silva Moreira, professores do curso, e ao Sr. Marco Aurélio da Silva, técnico administrativo, pelo empenho na manutenção e qualificação progressiva deste programa de pós-graduação e pela acolhida aos alunos.

Aos muitos amigos que ajudaram, encorajaram ou de alguma forma contribuíram para o meu retorno formal aos estudos.

E, por último, o agradecimento mais importante: ao Flavio, ao Emmanuel e ao Marcelo, **pela nossa família.**

**EPÍGRAFE**

A mente que se abre a uma nova ideia  
jamais voltará ao seu tamanho original.

Albert Einstein

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS .....	IX
LISTA DE FIGURAS E TABELAS .....	XI
RESUMO .....	XIII
ABSTRACT .....	XIV
INTRODUÇÃO .....	1
Histórico da tuberculose .....	1
TB no Brasil .....	5
Fisiopatologia da TB .....	8
Coinfecção TB/HIV .....	9
Tratamento da TB .....	10
Recidiva da TB .....	12
OBJETIVOS .....	15
Objetivo geral .....	15
Objetivos específicos .....	15
MATERIAL E MÉTODOS .....	16
Delineamento .....	16
Local da pesquisa .....	16
Pacientes .....	16
Variáveis estudadas .....	18
Dependente .....	18
Independentes .....	18
Rotina de atendimento .....	19
Coleta dos dados .....	20
Definições e análise dos dados .....	20
Aspectos éticos .....	22

RESULTADOS .....	23
Descrição da amostra .....	23
Análise das recidivas nos 693 pacientes .....	24
Análise das recidivas nos 161 pacientes HIV-positivos.....	27
DISCUSSÃO .....	30
CONCLUSÕES .....	38
PERSPECTIVAS.....	39
LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....	40
REFERÊNCIAS .....	411



**LISTA DE ABREVIATURAS**

Aids	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ARV	Antirretrovirais
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
CD4	Linfócito T auxiliar
DNPS/MS	Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária do Ministério da Saúde
E	Etambutol
H	Isoniazida
HIV/AIDS	<i>Human immunodeficiency virus</i> - vírus da imunodeficiência humana/ <i>acquired immunodeficiency syndrome</i> - síndrome da imunodeficiência adquirida
HSP	Hospital Sanatório Partenon
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
MDR-TB	Tuberculose multiresistente
OMS	Organização Mundial da Saúde
NIS/SES/RS	Núcleo de Informações em Saúde da Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul
PAS	Ácido paraminossalicílico
PCT/RS	Programa Estadual de Controle da Tuberculose do Rio Grande do Sul
R	Rifampicina
RDI	Razão de Densidade de Incidência

S	Estreptomicina
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SINAN/MS	Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde
SPSS	Statistical Package of the Social Sciences
TB	Tuberculose
TNF-alfa	Fator alfa de necrose tumoral
VT	Virgem de tratamento
Z	Pirazinamida

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 - Taxa de incidência estimada de tuberculose (todas as formas) por 100.000 habitantes (2008) .....	5
Figura 2 - Prevalência mundial de adultos com HIV (2006) .....	10
Figura 3 - Diagrama de fluxo do estudo.....	17
Figura 4 - Probabilidade acumulada de recidiva conforme resultado do anti-HIV através da curva de Kaplan-Meier.....	25
Tabela 1 - Introdução das drogas antituberculose .....	2
Tabela 2 - Classificação das drogas antituberculínicas de acordo com a Organização Mundial da Saúde .....	4
Tabela 3 - Estimativas da Organização Mundial da Saúde de incidência e mortalidade de tuberculose (todos os tipos) por 100.000 habitantes, da prevalência de HIV em casos de tuberculose incidente e da taxa de tuberculose multirresistente em novos casos no ano de 2007 .....	7
Tabela 4 - Recidiva da tuberculose em 693 pacientes de acordo com sexo, uso abusivo de álcool, uso de drogas ilícitas, modo de uso dos fármacos antituberculose e resultado do anti-HIV .....	26
Tabela 5 - Recidiva da tuberculose de acordo com a idade e a dose dos fármacos antituberculose.....	27

Tabela 6 - Recidiva da tuberculose em pacientes HIV-positivos de acordo com sexo, uso abusivo de álcool, uso de drogas ilícitas, modo de uso dos fármacos antituberculose, valores de CD4 e uso de ARV .....	28
Tabela 7 - Recidiva da tuberculose em pacientes HIV-positivos de acordo com a idade e a dose dos fármacos antituberculose.....	29

## RESUMO

**Introdução:** Em pacientes com tuberculose curados com esquemas contendo rifampicina, isoniazida e pirazinamida (RHZ), têm-se observado taxas de recidiva mais elevadas naqueles infectados pelo vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV). **Objetivo:** Verificar a associação entre infecção pelo HIV e recidiva da tuberculose após cura com o esquema RHZ de curta duração, autoadministrado. **Métodos:** Estudou-se a ocorrência de recidiva em uma coorte de 693 adultos com tuberculose confirmada, sem tratamento prévio, curados com o esquema RHZ, em uma unidade de referência de Porto Alegre, entre 1998 e 2006, em relação à infecção pelo HIV e fatores demográficos, clínicos e imunológicos. Nas análises, utilizaram-se os testes *t* de Student, o qui-quadrado ou exato de Fisher, o teste de *log rank* e a regressão de Cox. **Resultados:** Entre os 693 pacientes, foram observadas 34 recidivas (4,9% ou 1,1 por 100 pessoas-ano) no período do seguimento ( $3,3 \pm 2,3$  anos), mais frequentemente nos pacientes HIV-positivos do que nos HIV-negativos (11,2 vs. 3,0% ou 4,0 vs. 0,9 por 100 pessoas-ano;  $p < 0,001$ ) e nos pacientes que fizeram uso irregular dos fármacos antituberculose do que naqueles com uso regular (8,4 vs. 3,5% ou 0,2 vs. 0,1 por 100 pessoas-ano;  $p = 0,006$ ). Na análise multivariada, apenas a infecção pelo HIV permaneceu como fator de risco independente para a recidiva da tuberculose (RDI = 2,73; IC95% 1,30-5,73;  $p = 0,008$ ). Dentre os pacientes HIV-positivos, a taxa de recidiva foi maior em pacientes com uso irregular dos fármacos antituberculose quando comparados aos que os usaram regularmente (17,9 vs. 6,0%;  $p = 0,008$ ), nos pacientes com uso inadequado de antirretrovirais quando comparados com os que não tinham indicação ou com os que os usaram adequadamente quando indicado (17,6 vs. 5,7%;  $p = 0,034$ ), nos pacientes mais jovens ( $p = 0,049$ ) e naqueles que receberam doses mais elevadas de rifampicina ( $p = 0,025$ ), isoniazida ( $p = 0,025$ ) e pirazinamida ( $p = 0,010$ ). Na análise multivariada, o uso inadequado de antirretrovirais e ser mais jovem mostraram-se como fatores de risco independentes para a recidiva da tuberculose (RDI<sub>ARV</sub> = 4,32, IC95% 1,45-12,9,  $p = 0,009$ ; RDI<sub>IDADE</sub> = 0,93, IC95% 0,86-0,99). **Conclusões:** A infecção pelo HIV é fator de risco para a recidiva da tuberculose em pacientes tratados com o esquema RHZ autoadministrado em ambiente de alta prevalência da tuberculose. Nos pacientes HIV-positivos o uso de antirretrovirais mostrou-se fator de proteção, devendo esses fármacos ser iniciados o mais precocemente possível durante o tratamento da tuberculose e indicados para pacientes com valores mais altos de CD4.

**Descritores:** HIV/AIDS, tuberculose, recidiva.

## ABSTRACT

**Introduction:** Among tuberculosis patients treated with regimens containing rifampicin, isoniazid, and pyrazinamide (RHZ), higher recurrence rates have been observed in those infected with the human immunodeficiency virus (HIV). **Objective:** To assess the association between HIV infection and tuberculosis recurrence in patients treated with a short-course, self-administered, RHZ regimen. **Methods:** A cohort of 693 adult patients with confirmed tuberculosis, with no previous treatment for the disease, cured with the RHZ regimen at a tuberculosis reference center in Porto Alegre, southern Brazil, between 1998 and 2006, was assessed with regard to associations with HIV infection and demographic, clinical, and immunological factors. Student's *t* test, the chi-square test, Fisher's exact test, log rank test and Cox's regression were used to statistically analyze the data. **Results:** There were 34 cases of recurrence in the cohort of 693 patients (4.9% or 1.1 per 100 person-year) during the follow-up period ( $3.3 \pm 2.3$  years), with higher results observed for HIV-positive patients when compared with HIV-negative ones (11.2 vs. 3.0% or 4.0 vs. 0.9 per 100 person-year;  $p < 0.001$ ) and for patients using antituberculosis drugs irregularly when compared with those taking the drugs regularly (8.4 vs. 3.5% or 0.2 vs. 0.1 per 100 person-year;  $p = 0.006$ ). In the multivariate analysis, only HIV infection remained as an independent risk factor for tuberculosis recurrence (HR = 2.73; 95%CI 1.30-5.73;  $p = 0.008$ ). Among HIV-positive patients, the recurrence rate was higher in patients using antituberculosis drugs irregularly when compared with those taking the drugs regularly (17.9 vs. 6.0%;  $p = 0.008$ ), in patients who did improperly use antiretroviral agents when compared with those who were not prescribed these drugs or those who did adequately use them when so indicated (17.6 vs. 5.7%;  $p = 0.034$ ), in younger patients ( $p = 0.049$ ), and in patients who had received higher doses of rifampicin ( $p = 0.025$ ), isoniazid ( $p = 0.025$ ) and pyrazinamide ( $p = 0.010$ ). In the multivariate analysis, inadequate use of antiretroviral agents along with being younger remained as independent risk factors for tuberculosis recurrence (HR<sub>ARV</sub> = 4.32, 95%CI 1.45-12.9,  $p = 0.009$ ; HR<sub>AGE</sub> = 0.93, 95%CI 0.86-0.99). **Conclusions:** HIV infection is a risk factor for tuberculosis recurrence in patients treated with self-administered RHZ in areas with a high prevalence of tuberculosis. In HIV-positive patients, the use of antiretroviral agents proved to be a protective factor against recurrence, suggesting that the use of these drugs should be initiated as early as possible during the treatment of tuberculosis and indicated to patients with higher CD4 cell counts.

**Keywords:** HIV/AIDS, tuberculosis, recurrence.

## **INTRODUÇÃO**

### **Histórico da tuberculose**

A tuberculose (TB), doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), acomete a humanidade há milênios. A Europa foi o epicentro de muitas epidemias em séculos passados: estima-se que 1/4 dos europeus morreram pela doença na primeira metade do século XIX (SMITH, 2003). A seguir, com as melhorias sanitárias e de moradia e com a tomada de medidas para conter a doença, como o isolamento dos casos em sanatórios, a TB diminuiu. O histórico avanço no controle da doença, no entanto, ocorreu a partir de 1944, com a descoberta dos tuberculostáticos, inicialmente a estreptomicina (S). Subsequentemente, outros foram descobertos (Tabela 1).

**Tabela 1 - Introdução das drogas antituberculose**

<b>Ano</b>	<b>Droga</b>	<b>Sigla</b>
1945	Streptomicina	S
1946	Ácido paraminossalicílico	PAS
	Tiacetazona	Thz
1952	Isoniazida	H
	Pirazinamida	Z
1955	Cicloserina	Cs
1958	Etionamida	Eto
1960	Capreomicina	Cm
1963	Etambutol	E
1967	Rifampicina	R

Fonte: Adaptado de Iseman (2002).

Inúmeros ensaios clínicos foram realizados com esses e outros fármacos sob a chancela do British Medical Research Council, mostrando que a doença poderia ser facilmente controlada. A partir do final dos anos 80, já estava disponível o esquema de curta duração, com rifampicina (R), H e pirazinamida (Z), associado ou não à S ou ao etambutol (E), na fase intensiva do tratamento (SHORT-COURSE CHEMOTHERAPY..., 1975; RESULTS AT 5-YEARS..., 1977; A CONTROLLED TRIAL..., 1982).

Com as medidas de controle implementadas (melhoria das condições sanitárias, vacinação Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), aplicação de quimioterapia específica e outras), principalmente nos países industrializados, ocorreu acentuado declínio nas taxas de incidência



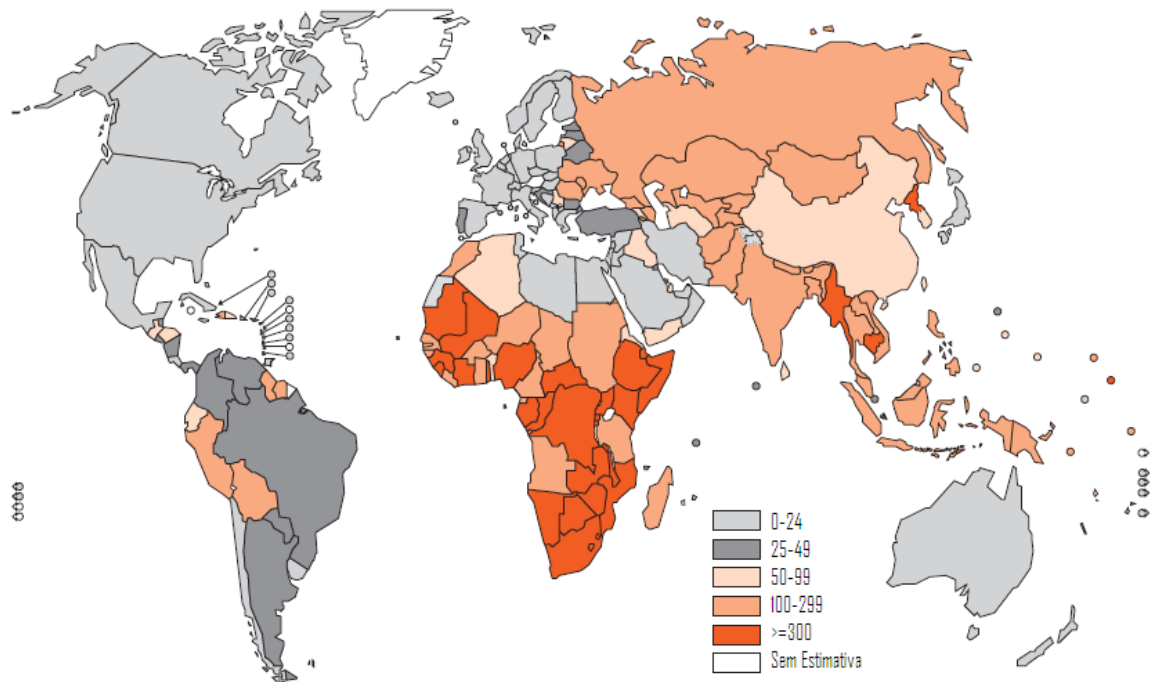
e de mortalidade, passando a TB a ser considerada por muitos como uma doença vencida. Entretanto, a tendência na redução do número de casos inverteu-se na década de 80 por várias razões: aumento das desigualdades sociais, aumento da mobilidade populacional, negligência no controle da TB levando ao surgimento de linhagens de bacilos resistentes aos fármacos e a chegada à cena do vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV) (HARRIES, 2008). Todos esses fatores determinaram, apesar da disponibilidade de drogas eficazes no combate à doença (Tabela 2), resultados desfavoráveis ao tratamento. Em 1993, as altas taxas de incidência e mortalidade da TB levaram a Organização Mundial da Saúde (OMS) a decretar estado de emergência mundial para a TB (DAVIS et al., 1993; BREWER e HEYMANN, 2004).

**Tabela 2 - Classificação das drogas antitubercúlicas de acordo com a Organização Mundial da Saúde (LODDENKEMPER e HAUER, 2010)**

<b>Grupo</b>	<b>Descrição</b>	<b>Substância/Medicação</b>	<b>Abreviação internacional</b>
1	Primeira linha de drogas antitubercúlicas orais	Isoniazida	H
		Rifampicina	R
		Etambutol	E
		Pirazinamida	Z
		Rifabutina	Rfb
2	Drogas antitubercúlicas injetáveis	Canamicina	Km
		Amicacina	Amk
		Capreomicina	Cm
		Streptomicina	S
3	Fluoroquinolonas	Levofloxacina	Lfx
		Moxifloxacina	Mfx
		Ofloxacina	Ofx
4	Segunda linha de drogas antitubercúlicas orais	Etionamida	Eto
		Protionamida	Pto
		Cicloserina	Cs
		Terizidona	Trd
		Ácido paraminossalicílico	PAS
5	Drogas antitubercúlicas com efetividade e/ou papel indeterminado no tratamento da tuberculose multirresistente (MDR-TB)	Clofazimina	Cfz
		Linezolida	Lzd
		Amoxicilina/Ácido clavulínico	Amx/Clv
		Tiacetazona	Thz
		Claritromicina	Clr
		Imipenem	Ipm

Em 2006, ocorreram 9,2 milhões de casos novos (709.000 entre HIV-positivos) e 1,7 milhão de mortes (231.000 casos coinfectados com HIV) causadas pela doença, a maioria em

países em desenvolvimento. A África subsaariana, com apenas 11% da população mundial, responde por 27% dos casos e registra o maior número de mortes (31%) (HARRIES, 2008; CORBETT, 2003).



Fonte: Adaptado de WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009, p. 6.

**Figura 1 - Taxa de incidência estimada de tuberculose (todas as formas) por 100.000 habitantes (2008)**

### **TB no Brasil**

No Brasil, um dos 22 países que abrigam 80% do total de casos de TB no mundo (Tabela 3), estima-se uma prevalência de 50 milhões de indivíduos infectados – uma fonte potencial de adoecimento. Segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde (SINAN/MS), em 2008 foram notificados 70.000 casos

novos (incidência de casos bacilíferos de 20,6/100.000 habitantes), com cerca de 4.500 óbitos (RODRIGUES et al., 2007). No Rio Grande do Sul (RS), em 2006 foram diagnosticados 4.331 casos novos, com uma taxa de incidência de 39,5/100.000 habitantes (BRASIL, 2006). No mesmo ano, em Porto Alegre, foram notificados 1.620 casos (112,4/100.000), sendo a prevalência da coinfeção TB/HIV de 20% (OTT e JARCZEWSKI, 2007).

**Tabela 3 - Estimativas da Organização Mundial da Saúde de incidência e mortalidade de tuberculose (todos os tipos) por 100.000 habitantes, da prevalência de HIV em casos de tuberculose incidente e da taxa de tuberculose multirresistente em novos casos no ano de 2007 (LODDENKEMPER e HAUER, 2010).**

<b>País</b>	<b>Incidência de tuberculose (todos os tipos) por 100.000 habitantes</b>	<b>Mortalidade por 100.000 habitantes</b>	<b>Prevalência de HIV em casos de tuberculose (%)</b>	<b>MDR-TB em novos casos (%)</b>
África do Sul	948	230	73	1,8
Zimbábue	782	265	69	1,9
Camboja	495	89	7,8	< 0,05
Moçambique	431	127	47	3,5
RD Congo	392	82	5,9	2,3
Quênia	353	65	48	1,9
Etiópia	378	92	19	1,6
Uganda	330	93	39	0,5
Tanzânia	297	78	47	1,1
Nigéria	311	93	27	1,8
Filipinas	290	41	0,3	4
Indonésia	228	39	3	2
Bangladesh	223	45	0	3,5
Paquistão	181	29	2,1	3,2
Vietnã	171	24	8,1	2,7
Mianmar	171	13	11	4
Índia	168	28	5,3	2,8
Afeganistão	168	30	< 0,05	3,3
Tailândia	142	21	17	1,7
Rússia	110	18	16	13
China	98	15	1,9	5
<i>Brasil</i>	48	4	14	0,9

MDR-TB = tuberculose multirresistente, ou seja, resistência a (pelo menos) isoniazida e rifampicina.

## **Fisiopatologia da TB**

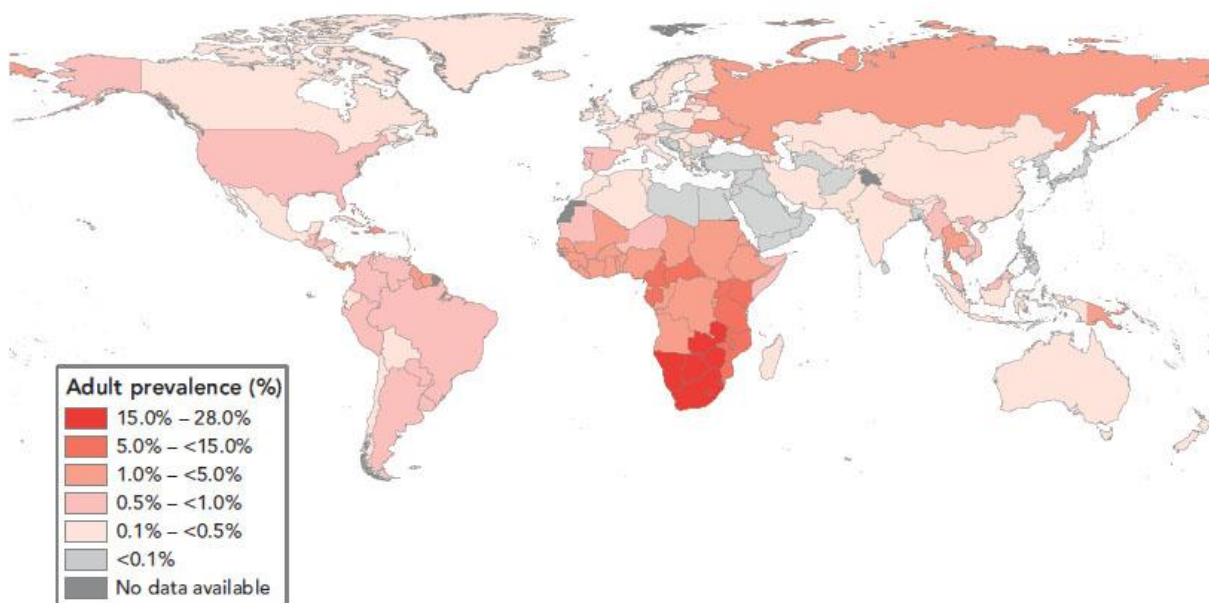
No primeiro contato do organismo com o *M. tuberculosis*, os bacilos geram um pequeno foco pneumônico (foco parenquimatoso) e se propagam para os gânglios linfáticos hilares/mediastinais (foco ganglionar). O conjunto desses dois focos é chamado de complexo primário tuberculoso. A seguir, os bacilos chegam a outros órgãos do corpo humano, originando novos focos. A lenta e continuada multiplicação dos bacilos leva ao desenvolvimento da imunidade celular em cerca de quatro a seis semanas, limitando futuras disseminações. Os bacilos podem ser eliminados ou permanecer em estado de latência nos tecidos – estes podem ser responsáveis por futuros adoecimentos (TB de reativação endógena). Num hospedeiro imunocompetente infectado pelo bacilo da TB, a chance de adoecimento precoce (nos primeiros cinco anos após a primoinfecção) ou tardio (reativação endógena) é de 5 a 10% ao longo da vida (POWELL e FARER, 1980; AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1990; BARNES et al., 1991; SMALL e FUJIWARA, 2001).

A TB de reativação endógena, pulmonar ou extrapulmonar, ocorre sempre que o equilíbrio entre os bacilos dormentes nos tecidos e a resistência do hospedeiro é rompido, permitindo a reativação de um ou mais focos. A resistência é produto das respostas do sistema imunológico, mediadas primariamente por linfócitos T (DAVIS et al., 1993; BARNES et al., 1991; MOLLOY e KAPLAN, 1996). Diversas doenças ou condições podem comprometer a resistência, dentre as quais destacam-se a silicose, linfomas, leucemias e outros tumores, insuficiência renal crônica, diabetes melito, uso de medicamentos imunossupressores, desnutrição, idade avançada e infecção pelo HIV (DAVIS et al., 1993). A TB pulmonar de reinfeção exógena também é controlada pelos mesmos mecanismos imunológicos.

## **Coinfecção TB/HIV**

A infecção pelo HIV é o fator de risco mais importante para a progressão da TB, que é a doença oportunista mais comum, muitas vezes sendo a primeira manifestação da infecção pelo vírus. A coinfecção TB/HIV forma uma combinação letal, com cada doença levando à evolução desfavorável da outra. A intensa e contínua replicação viral determina uma progressiva destruição dos linfócitos T auxiliar (CD4), interferindo na produção de interferon-gama, o qual, por sua vez, ativa a fagocitose do *M. tuberculosis* pelos macrófagos e a liberação de fator alfa de necrose tumoral (TNF-alfa), que tem um importante papel na formação do granuloma e no controle da TB (MOLLOY e KAPLAN, 1996; BENDER et al., 1988; BARNES et al., 2002). Em função disso, ocorre multiplicação e disseminação dos bacilos, até então controlados pela imunidade celular (SELWYN et al., 1989; DANNENBERG, 1989), aumentando o risco de adoecimento por TB de 8 a 10% ao ano (DI PERRI et al., 1989; MCSHANE, 2005; MANOSUTHI et al., 2006). Por sua vez, a infecção pelo *M. tuberculosis* estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF-alfa, consequentemente aumentando a replicação retroviral intracelular.

Os efeitos deletérios da TB sobre o curso da infecção pelo HIV foram confirmados por estudos clínicos. O risco de morrer dos coinfectados com HIV e TB é duas vezes maior do que nos pacientes infectados somente pelo HIV (HIV-positivos), com as mortes causadas pela progressão da infecção pelo HIV nos dois grupos (BARNES et al., 2002). O recrudescimento da TB em função do HIV é de particular importância, por ser a TB uma doença contagiosa, prevenível com quimioprofilaxia e de fácil tratamento (MCSHANE, 2005).



Fonte: UNAIDS, 2008.

**Figura 2 - Prevalência mundial de adultos com HIV (2006)**

### **Tratamento da TB**

Para o tratamento da TB com quimioterapia específica, fundamental para a interrupção da cadeia de transmissão da doença, deve-se considerar que, dentre os bacilos, existem populações com metabolismo ativo e crescimento rápido (em ambiente aeróbio), com metabolismo semidormite em ambiente com baixa concentração de oxigênio (lisossomo),



com metabolismo semidormente em ambiente intracelular não ácido (citoplasma) e com metabolismo extracelular dormente. Nesse último subgrupo, o microorganismo é capaz de sobreviver quiescente por anos ou décadas (MITCHISON, 1985; GILLESPIE, 2002). Por isso, é necessário que os fármacos sejam administrados em combinação, para prevenir o desenvolvimento de resistência, que sejam prescritos por tempo prolongado, visando atingir os bacilos de crescimento lento e intermitente, e que sejam tomados regularmente, para manter as concentrações necessárias sobre a população bacilar (POZNIAK et al., 1999).

Com o uso do esquema contendo RHZ, com ou sem estreptomicina ou etambutol na fase inicial, em pacientes sem tratamento prévio para a TB, ou seja, virgens de tratamento (VT), pode-se obter taxas de cura superiores a 95%, taxas de troca de esquema por toxicidade menores que 5% e taxas de recidiva também inferiores a 5% (COMBS et al., 1990; LOPEZ-CORTES, 2005).

No Brasil, desde 1979, a Divisão Nacional de Pneumologia Sanitária do Ministério da Saúde (DNPS/MS) preconiza para todo o país a utilização da associação de R, H e Z. Os três fármacos são prescritos nos dois primeiros meses (fase intensiva), seguidos de R e H por mais quatro meses (fase de manutenção), constituindo-se assim o esquema RHZ de curta duração (esquema 1). A opção por um esquema de três fármacos foi justificada pelas baixas taxas de resistência primária encontradas no Brasil na época. Em inquérito nacional de resistência realizado pelo Ministério da Saúde em 1996-97, a taxa de resistência à R foi de 0,2%, e à H, de 3,5% (PABLOS-MENDEZ et al., 1998; DALCOLMO et al., 2007). O esquema RHZ é indicado para os casos novos de TB, infectados ou não pelo HIV, bem como nos casos de recidiva e de alta por abandono do RHZ – neste último grupo, deve-se ter o cuidado de excluir os casos de falência do esquema anterior, quando então deverá ser utilizado um

esquema de reserva. O esquema RHZ foi modificado, com o acréscimo do etambutol (E) na fase intensiva de tratamento, a partir do final do ano de 2009, em função dos resultados do segundo inquérito nacional de resistência aos fármacos anti-TB, que mostrou aumento das taxas de resistência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

O esquema RHZ aplicado no Brasil mostrou-se adequado, proporcionando, nos pacientes VT, taxas de cura superiores a 80% na rotina dos serviços, com taxas baixas de recidiva (GUTIERRES et al., 1988; CASTELO et al., 1989; PICON et al., 1993; CASTELO FILHO et al., 2004) e resultados semelhantes aos da literatura (COMBS et al., 1990; ORMEROD et al., 1991).

### **Recidiva da TB**

Define-se recidiva como a situação na qual o paciente desenvolve a doença ativa novamente após completar o tratamento e receber alta por cura. A recidiva pode ser causada por reativação endógena ou por uma nova infecção pulmonar. A recidiva por reativação, atribuída a falha na erradicação dos bacilos persistentes, é considerada a melhor estimativa da eficácia do tratamento e é mais provável que ocorra mais precocemente após a conclusão deste. Já a reinfeção está mais relacionada à alta incidência de TB na população, com risco de ocorrência mais ou menos constante ao longo do tempo. Ambas as situações são indistinguíveis clinicamente, mas podem ser diferenciadas por métodos moleculares. A falência do tratamento é atribuída à incapacidade dos fármacos de eliminar os bacilos com metabolismo ativo e crescimento rápido (CHANG et al., 2006; KORENROMP, 2003; LAMBERT et al., 2003; JASMER et al., 2004; LOPEZ-CORTEZ et al., 2005).

Diversos estudos da literatura têm identificado fatores de risco para a recidiva da TB, tais como baixa adesão ao tratamento, utilização de esquemas com pouco poder bactericida, tempo de tratamento inadequado, modo de administração dos fármacos (diário ou intermitente), prescrição de subdoses dos fármacos ou ainda a escolha inadequada destes, desconsiderando-se uma preexistente resistência. Esquemas contendo R são associados a taxas de recidivas menores do que esquemas sem esse fármaco, da mesma forma que esquemas de seis meses são melhores do que esquemas de quatro meses. Além desses fatores, estudos antigos mostraram que a recidiva era maior em pacientes com doença extensa do que naqueles sem doença extensa. Da mesma forma, a presença de cavidades nas lesões pulmonares, no início e ao final do tratamento, também foi identificada como fator de risco (SHORT-COURSE CHEMOTHERAPY..., 1975; RESULTS AT 5-YEARS..., 1977; A CONTROLLED TRIAL..., 1982; OYAMA, 1955; CONTROLLED CLINICAL TRIAL..., 1978; ABER e NUNN, 1978; FOX, 1979; SNIDER et al., 1982; SNIDER et al., 1984; CLINICAL TRIAL..., 1985; LONG-TERM FOLLOW-UP..., 1986; FIVE-YEAR FOLLOW-UP..., 1987; CONTROLLED TRIAL..., 1991).

A partir da última década do século XX, diversos estudos têm sido conduzidos para determinar a importância da infecção pelo HIV como fator de risco para a recidiva da TB. Em 1991 e 1993, dois estudos que incluíram pacientes tratados com esquemas sem R encontraram taxas maiores de recidivas nos pacientes HIV-positivos do que nos HIV-negativos, respectivamente 18,1 vs. 6,0 pessoas-ano no primeiro estudo (PERRIENS et al., 1991) e 17 vs. 0,7% no segundo (HAWKEN et al., 1993). Em 1995, estudo conduzido no Zaire (PERRIENS et al., 1995) com pacientes tratados com esquema de três drogas, incluindo a R, também mostrou taxa de recidiva maior nos HIV-positivos (9 vs. 5,3%). Por outro lado, em

estudos de 1996 no Haiti (CHAISSON et al., 1996) e de 1999 na África do Sul (CONNOLLY et al., 1999) e em Baltimore (STERLING et al., 1999), envolvendo pacientes HIV-positivos e HIV-negativos tratados com esquemas contendo R, H e Z, não foram observadas diferenças entre as taxas de recidiva de TB nos dois grupos. Nos anos mais recentes, estudos têm corroborado a observação de que a recidiva é mais frequente nos HIV-positivos do que nos HIV-negativos, mesmo quando esquemas eficazes são utilizados. Em 2001, em Nova Iorque (DRIVER et al., 2001), em pacientes com diagnóstico confirmado por cultura e sem resistência aos fármacos, os coinfectados com HIV tiveram mais recidiva do que os HIV-negativos (2,0 vs. 0,4 pessoas-ano). Em duas revisões que incluíram esses e outros estudos, observou-se que a presença de infecção pelo HIV foi fator de risco independente para a recidiva da TB (KORENROMP et al., 2003; PANJABI et al., 2007). Mais recentemente, tem-se verificado que as taxas de recidiva podem ser reduzidas em pacientes HIV-positivos pelo uso de terapia antirretroviral efetiva (MALLORY et al., 2000; IDEMYOR, 2007; GOLUB et al., 2008).

Considerando a variabilidade dos resultados obtidos, que podem se dever a fatores como delineamento dos estudos, amostragens diferentes de pacientes, esquemas de tratamento diversos e outros, justifica-se o presente trabalho, que se propõe a identificar se o HIV está associado à recidiva da TB em pacientes tratados com o esquema RHZ de curta duração em uma unidade de referência no tratamento da TB na Região Sul do Brasil.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo geral**

Verificar a associação entre a infecção pelo HIV e a recidiva da TB em pacientes com TB confirmada curados usando o esquema RHZ.

### **Objetivos específicos**

- Aferir a incidência de recidiva da TB em pacientes curados com o esquema RHZ.
- Verificar a relação de variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais com a recidiva da TB.
- Verificar a associação entre infecção por HIV e recidiva de TB, controlando para variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **Delineamento**

Trata-se de estudo de coorte histórica, ou seja, tanto os fatores de exposição quanto os desfechos ocorreram antes do início do estudo.

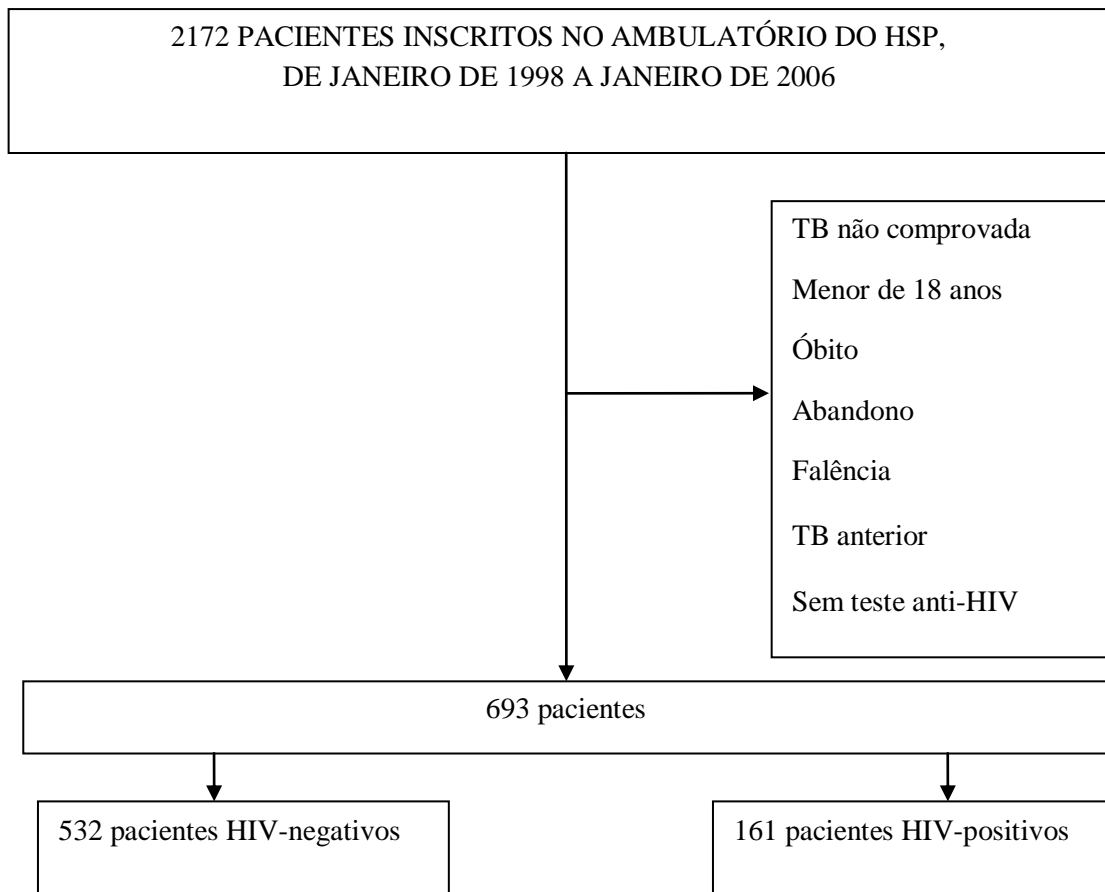
### **Local da pesquisa**

O trabalho foi realizado no Ambulatório de Tuberculose do Hospital Sanatório Partenon (HSP), de Porto Alegre, RS, que atende a zona leste de Porto Alegre, com uma população aproximada de 180.000 habitantes. Os casos notificados no serviço correspondem a cerca de 25% do total do município.

### **Pacientes**

A amostra foi selecionada entre 2.172 pacientes novos inscritos sucessivamente no ambulatório, no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2006. Destes, foram selecionados 693 pacientes adultos, VT. Todos apresentavam quadro clínico (a maioria também radiológico) compatível com a doença. A TB foi comprovada em 594 casos por baciloscopia no escarro (85,7%), em 56 em espécimes de biópsias (8,1%), em 15 no lavado broncoalveolar (2,2%), e em 15 em outros materiais (2,2%), a saber: gânglio periférico (5), urina (3), endométrio (1), secreção auricular (1), medula óssea (1), líquido pleural (1), granuloma

pleural (1), intestino grosso (1) e reto (1). A comprovação pela cultura positiva para *M. tuberculosis* ocorreu em 13 casos (1,8%), sendo 6 de escarro e 7 de outros materiais, a saber: urina (1), secreção ganglionar (2), líquido pleural (2), lavado brônquio-alveolar (1) e granuloma de pele (1). Esse exame não foi utilizado rotineiramente devido à pouca disponibilidade e demora dos resultados. Os pacientes receberam alta por cura após completar tratamento com o esquema RHZ e realizaram teste anti-HIV antes ou no início do tratamento. O teste foi oferecido a todos os 2.172 pacientes inscritos, tendo sido realizado em 85% deles.



**Figura 3 - Diagrama de fluxo do estudo**

## **Variáveis estudadas**

### *Dependente*

Recidiva da TB, definida pelo achado do bacilo no exame direto e/ou na cultura, no escarro ou em outro material, ocorrida a partir de três meses após a cura, até 30 de junho de 2007.

### *Independentes*

Idade (em anos); sexo (masculino/feminino); uso abusivo de álcool (sim/não); uso de drogas ilícitas (sim/não); modo de uso dos fármacos anti-TB (regular ou irregular); dose dos fármacos anti-TB (mg/kg de peso corporal/dia); presença de infecção pelo HIV (sim/não); estado imunológico nos HIV-positivos ( $CD4 < 200$  ou  $CD4 \geq 200$  células/mm<sup>3</sup>); uso de antirretrovirais (ARV) durante o tratamento de TB (adequado/não adequado); mortalidade por todas as causas (sim/não).

O uso abusivo de álcool e o uso de drogas ilícitas foram considerados presentes quando havia registro no prontuário de uso abusivo de álcool e/ou uso de drogas ilícitas.

O modo de uso dos fármacos anti-TB foi avaliado pela regularidade no comparecimento às consultas e a partir das informações obtidas com o paciente e/ou familiares, registradas no prontuário, sendo considerado como irregular todo paciente que não ingeriu 10% ou mais das doses recomendadas dos fármacos.



O teste anti-HIV foi realizado pelo método ELISA, sendo os resultados positivos confirmados pela técnica de Western blot ou imunofluorescência.

Nos pacientes HIV-positivos com indicação de ARV de acordo com a orientação vigente no período do estudo ( $CD4 < 200$  células/mm<sup>3</sup>), o uso foi considerado adequado quando ocorreu melhora imunológica e não adequado quando se verificou progressão da imunodeficiência.

O tempo de acompanhamento dos pacientes foi aferido em dias.

### **Rotina de atendimento**

Durante o tratamento, os pacientes foram acompanhados mensalmente através de exames clínicos e do exame do escarro e, no final, realizaram radiografia de tórax.

O tratamento foi diário, autoadministrado, entregue a cada 30 dias, sendo prescrito o esquema RHZ por dois meses e RH por quatro meses adicionais. As doses dos fármacos foram ajustadas conforme o peso corporal do paciente, de acordo as normas do Programa Estadual de Controle da Tuberculose do Rio Grande do Sul (PCT/RS): pacientes com menos de 45 kg receberam R 300 mg, H 200 mg e Z 1.000 mg; de 45-55 kg, R 450 mg, H 300 mg e Z 1.500 mg; e mais de 55 kg, R 600 mg, H 400 mg e Z 2.000 mg.

Foram considerados como curados os pacientes que concluíram o tempo programado de uso dos medicamentos e que apresentaram boa evolução clínica (melhora dos sintomas, ganho ponderal), radiológica (nos casos com alteração inicial) e baciloscópica (pelo menos três baciloscopias negativas ou ausência de escarro para exame nos últimos três meses de tratamento).

Os pacientes com resultado positivo no teste anti-HIV foram encaminhados para ambulatórios distintos especializados em HIV/AIDS, para acompanhamento da doença.

### **Coleta dos dados**

As características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes foram obtidas nos prontuários e no banco de dados eletrônico do Ambulatório de Tuberculose do HSP. Os dados sobre recidiva foram buscados inicialmente nos mesmos locais. Para identificar as recidivas em pacientes retratados em outros serviços, completou-se a busca no Sistema de Informação Estadual, sistema de registro obrigatório para todos os casos de TB (doença de notificação compulsória). A ampla cobertura desse sistema garante que praticamente 100% dos casos de TB tenham sido registrados.

Foi consultado também o Sistema de Mortalidade Estadual, para a busca de registros de óbitos que possam ter ocorrido no período de observação.

### **Definições e análise dos dados**

As seguintes definições foram consideradas durante a realização do presente estudo:

**Recidiva:** novo episódio da doença, diagnosticado três meses ou mais após a alta por cura do episódio anterior. Pode ser causada por reinfecção ou reativação.

**Reativação:** causada por bacilos persistentes (ou dormentes) que se tornam novamente metabolicamente ativos.

**Reinfecção:** a doença ocorre por um novo contágio.

**Falência:** persistência da positividade do escarro ao final do tratamento. São também classificados como casos de falência os doentes que, no início do tratamento, são fortemente positivos (++ ou +++) e mantêm essa situação até o quarto mês de tratamento, ou aqueles com positividade inicial seguida de negatificação e nova positividade por dois meses consecutivos, a partir do quarto mês de tratamento.

Com relação à análise dos dados, na análise bivariada, foram utilizados os testes qui-quadrado, exato de Fisher e *t* de Student. As curvas de recidiva foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e analisadas pelo teste de *log rank*. Na análise multivariada, foi utilizado o modelo de risco proporcional de Cox, incluindo variáveis com valores de  $p < 0,20$  obtidos na análise bivariada.

As análises foram feitas considerando-se todos os 693 pacientes e repetidas nos 161 pacientes HIV-positivos.

Nos pacientes HIV-positivos, foi incluída a aferição dos valores de CD4 e do uso de ARV. Nesta última análise, os pacientes que não utilizaram os ARV devido a ausência de indicação no momento do tratamento da TB e os pacientes que utilizaram os ARV adequadamente foram reunidos em um mesmo grupo, e no outro grupo ficaram os pacientes que fizeram uso inadequado desses fármacos. Foram considerados significativos os valores de  $p < 0,05$ .

Foi utilizado o programa Statistical Package for the Social Sciences, versão 13.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA).

## **Aspectos éticos**

Como os dados, tanto os relativos à variável dependente quanto os relativos às variáveis independentes, foram coletados a partir de registros e prontuários concernentes a eventos que ocorreram no passado, não foi viável a obtenção de consentimentos dos pacientes. Foram obtidas autorizações das instâncias responsáveis pela guarda das informações, HSP e PCT/RS, e do Núcleo de Informações em Saúde da Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul (NIS/SES/RS), mediante garantia de que a privacidade dos pacientes seria respeitada.

Este trabalho foi submetido à Comissão de Ética da Escola de Saúde Pública do Rio Grande do Sul e foi aprovado sem restrições.

## RESULTADOS

### Descrição da amostra

Seiscentos e noventa e três pacientes preencheram os critérios de inclusão e foram avaliados neste estudo.

A idade dos pacientes variou de 18 a 86 anos, com média de 36,4 anos e desvio padrão de 12,9 anos.

Quatrocentos e quarenta e nove (64,8%) eram homens, 223 (32,2%; n = 663) eram alcoolistas, e 133 (19,2%; n = 622) eram usuários de drogas ilícitas. O diagnóstico foi comprovado pela pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) com resultado positivo: 594 casos (85,7%) no escarro; 56 em espécimes de biópsias (8,1%); 15 no lavado broncoalveolar (2,2%); e 15 em outros materiais (2,2%). A comprovação pela cultura positiva para *M. tuberculosis* ocorreu em 13 casos (1,8%).

O teste anti-HIV foi positivo em 161 pacientes (23,2%).

As doses prescritas dos fármacos (em mg/kg de peso corporal) foram: R,  $9,7 \pm 1,4$ ; H,  $6,5 \pm 0,9$ ; Z,  $25,8 \pm 4,2$ . As doses foram maiores nos pacientes que iniciaram o tratamento em hospitais do que naqueles com início na unidade: R,  $10,1 \pm 1,5$  vs.  $9,4 \pm 1,3$  ( $p < 0,0001$ ); H,  $6,7 \pm 1,0$  vs.  $6,3 \pm 0,9$  ( $p < 0,0001$ ); Z,  $26,5 \pm 5,2$  vs.  $24,6 \pm 3,4$  ( $p = 0,002$ ). Dentre os pacientes que iniciaram o tratamento em hospitais, havia uma maior frequência de infectados pelo HIV do que de pacientes não infectados (33,6 vs. 9,0%;  $p < 0,0001$ ).

Usaram a medicação irregularmente 202 pacientes (29,1%).

Dentre os 161 pacientes HIV-positivos, 101 apresentaram valores de CD4 abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup> no momento do diagnóstico da TB ( $99 \pm 50$ ; 4-197 células/mm<sup>3</sup>). Nos 60 pacientes restantes, os valores de CD4 foram  $445 \pm 229$  (203-1.209) células/mm<sup>3</sup>.

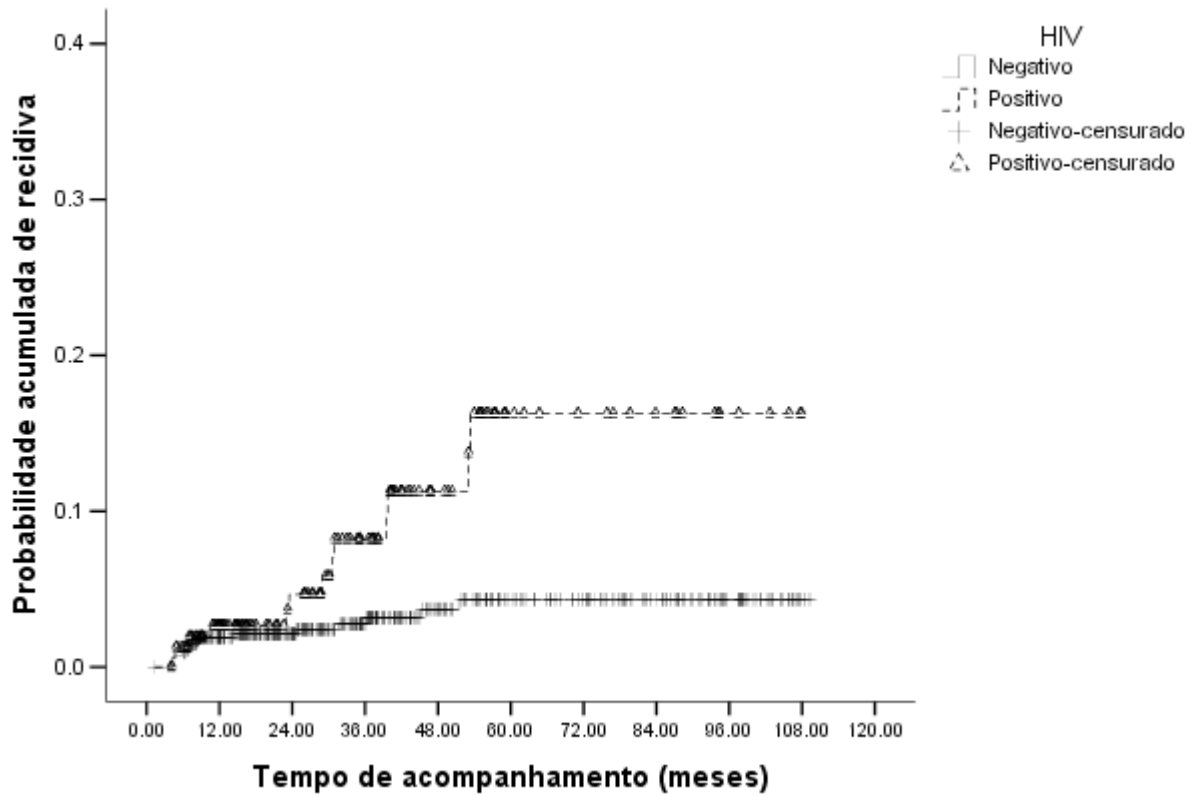
Quanto aos ARV, 46 pacientes não tiveram indicação de uso desses medicamentos. Dos restantes, o uso foi adequado em 41 e inadequado em 74 pacientes.

O tempo de observação variou de 1 a 110 meses, com média de 39,6 meses e desvio padrão de 28 meses.

Ocorreram 32 óbitos no período de seguimento, seis em pacientes HIV-negativos (1,1%) e 26 em HIV-positivos (16,1%) ( $p < 0,0001$ ).

### **Análise das recidivas nos 693 pacientes**

Ocorreram 34 recidivas (4,9% ou 1,1 por 100 pessoas-ano) no período do seguimento. Na análise bivariada, a ocorrência de recidiva foi significativamente maior nos pacientes infectados do que nos não infectados pelo HIV (11,2 vs. 3,0% ou 4,0 vs. 0,9 por 100 pessoas-ano;  $p < 0,001$ ). A probabilidade de recidiva foi significativamente maior no grupo HIV-positivo, principalmente entre 3 anos (2,93 vezes maior) e 7 anos (3,77 vezes maior), com  $p = 0,003$ , conforme mostra a Figura 1, e também foi significativamente maior nos pacientes que fizeram uso irregular dos fármacos anti-TB do que naqueles com uso regular (8,4 vs. 3,5% ou 0,2 vs. 0,1 por 100 pessoas-ano;  $p = 0,006$ ) e nos pacientes que receberam doses maiores de Z ( $p = 0,014$ ) (Tabelas 1 e 2). Na análise multivariada, apenas a infecção pelo HIV permaneceu como fator de risco independente para a recidiva da TB (RDI = 2,73; IC95% 1,30-5,73;  $p = 0,008$ ).



Probabilidade de recidiva (%)	HIV-positivos	HIV-negativos
1 ano	2,6 (0,1-5,1)	1,9 (0,7-3,1)
3 anos	8,2 (2,9-13,5)	2,8 (1,2-4,4)
5 anos	16,2 (7,0-25,4)	4,3 (1,9-6,7)
7 anos	16,2 (7,0-25,4)	4,3 (1,9-6,7)

**Figura 4 - Probabilidade acumulada de recidiva conforme resultado do anti-HIV através da curva de Kaplan-Meier**

**Tabela 4 - Recidiva da tuberculose em 693 pacientes de acordo com sexo, uso abusivo de álcool, uso de drogas ilícitas, modo de uso dos fármacos antituberculose e resultado do anti-HIV**

	<b>Com recidiva</b>	<b>Sem recidiva</b>	
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p</b>
Homens	20 (4,5)	429 (95,5)	
Mulheres	14 (5,7)	230 (94,3)	0,455
Uso abusivo de álcool	14 (6,3)	209 (93,7)	
Não uso abusivo de álcool	18 (4,1)	422 (95,9)	0,214
Uso de drogas ilícitas	10 (7,5)	123 (92,5)	
Não uso de drogas ilícitas	24 (4,9)	465 (95,1)	0,240
Uso irregular de RHZ	17 (8,4)	185 (91,6)	
Uso regular de RHZ	17 (3,5)	474 (96,5)	0,006
Anti-HIV positivo	18 (11,2)	143 (88,8)	
Anti-HIV negativo	16 (3,0)	516 (97,0)	< 0,0001

RHZ = rifampicina, isoniazida e pirazinamida; HIV = vírus da imunodeficiência

humana.



**Tabela 5 - Recidiva da tuberculose de acordo com a idade e a dose dos fármacos antituberculose**

	<b>Com recidiva</b>	<b>Sem recidiva</b>	
	<b>(média ± desvio padrão)</b>	<b>(média ± desvio padrão)</b>	<b>p</b>
Idade	35,8 ± 10,7	36,4 ± 13,0	0,801
Rifampicina	10,2 ± 1,7	9,7 ± 1,4	0,083
Isoniazida	6,8 ± 1,1	6,5 ± 0,9	0,033
Pirazinamida	27,5 ± 3,8	25,7 ± 4,2	0,014

#### **Análise das recidivas nos 161 pacientes HIV-positivos**

As recidivas foram mais frequentes nos pacientes que usaram os fármacos anti-TB irregularmente do que naqueles com uso regular (19,7 vs. 6,0% ou 5,8 vs. 2,4 por 100 pessoas-ano;  $p = 0,008$ ), nos pacientes com menos idade ( $p = 0,045$ ) e nos pacientes que receberam doses maiores de R ( $p = 0,025$ ), H ( $p = 0,025$ ) e Z ( $p = 0,010$ ). Quatro recidivas ocorreram em pacientes que não usaram ARV por não ter indicação (8,7% ou 2,6 por 100 pessoas-ano). Nos 41 pacientes com indicação e uso adequado de ARV, verificou-se somente uma recidiva (2,4% ou 0,9 por 100 pessoas-ano); já nos 74 pacientes com uso inadequado de ARV, 13 recidivas foram observadas (17,6% ou 6,9 por 100 pessoas-ano). Para fins de comparação, os pacientes que não utilizaram ARV por não ter indicação e os que os utilizaram corretamente foram agrupados e comparados com os que utilizaram a medicação incorretamente. No primeiro grupo, foram

verificadas 5 recidivas (5,7%), ao passo que, no grupo que usou inadequadamente os ARV, houve 13 recidivas (17,6%), com  $p = 0,034$ .

**Tabela 6 - Recidiva da tuberculose em pacientes HIV-positivos de acordo com sexo, uso abusivo de álcool, uso de drogas ilícitas, modo de uso dos fármacos antituberculose, valores de CD4 e uso de ARV**

	Com recidiva, n (%)	Sem recidiva, n (%)	p
Homens	10 (9,0)	101 (91,0)	
Mulheres	8 (16,0)	42 (84,0)	0,302
Uso abusivo de álcool	7 (9,2)	69 (90,8)	
Não uso abusivo de álcool	9 (11,1)	72 (88,9)	0,694
Uso de drogas ilícitas	9 (13,2)	59 (86,8)	
Não uso de drogas ilícitas	9 (10,5)	77 (89,5)	0,595
Uso irregular de RHZ	12 (19,7)	49 (80,3)	
Uso regular de RHZ	6 (6,0)	94 (94,0)	0,016
CD4 < 200 células/mm <sup>3</sup>	14 (13,9)	87 (86,1)	
CD4 > 200 células/mm <sup>3</sup>	4 (6,7)	56 (93,3)	0,253
Uso inadequado de ARV	13 (17,6)	61 (82,4)	
Não uso/uso adequado de ARV	5 (5,7)	82 (94,3)	0,034

HIV = vírus da imunodeficiência humana; RHZ = rifampicina, isoniazida e pirazinamida;

ARV = antirretrovirais.

**Tabela 7 - Recidiva da tuberculose em pacientes HIV-positivos de acordo com a idade e a dose dos fármacos antituberculose**

	<b>Com recidiva</b>	<b>Sem recidiva</b>	
	<b>(média ± desvio padrão)</b>	<b>(média ± desvio padrão)</b>	<b>p</b>
Idade	31,1 ± 7,0	35,4 ± 8,8	0,049
Rifampicina	10,6 ± 1,7	9,7 ± 1,5	0,025
Isoniazida	7,0 ± 1,1	6,5 ± 1,0	0,026
Pirazinamida	28,0 ± 3,0	25,3 ± 4,2	0,010

Considerando num mesmo grupo os 46 pacientes que não tiveram indicação de ARV e os 41 que usaram os fármacos adequadamente, em comparação com os 74 pacientes com uso inadequado de ARV, as taxas de recidiva foram de 5,7 (1,9 por 100 pessoas-ano) vs. 17,6% (6,9 por 100 pessoas-ano), respectivamente ( $p = 0,034$ ). Na análise multivariada, o uso inadequado de ARV e ser mais jovem mostraram-se como fatores de risco independentes para a recidiva da tuberculose ( $RDI_{ARV} = 4,32$ , IC95% 1,45-12,9;  $p = 0,009$ ;  $RDI_{IDADE} = 0,93$ ; IC95% 0,86-0,99).

## DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a influência de diversos fatores na recidiva da TB curada com o esquema RHZ, a saber: sexo, idade, uso abusivo de álcool, uso de drogas ilícitas, presença de infecção pelo HIV, dose dos fármacos R, H e Z e modo de uso desses fármacos, estado imunológico dos pacientes HIV-positivos e forma de uso dos ARV nos pacientes HIV-positivos com indicação destes. A taxa global de recidiva foi 4,9% ou 1,1 casos por 100 pessoas-ano. Embora, na análise bivariada, a infecção pelo HIV e o uso irregular da medicação anti-TB tenham se mostrado como fatores de risco para a recidiva da TB, na análise multivariada apenas a infecção pelo HIV permaneceu como fator de risco independente. Os pacientes HIV-positivos que usaram ARV adequadamente tiveram taxas menores de recidiva do que aqueles que utilizaram esses fármacos inadequadamente ou que não os utilizaram devido a ausência de indicação durante o tratamento para TB. As doses de R, H e Z foram maiores nos pacientes com recidiva do que naqueles sem recidiva, por haver entre eles maior frequência de infectados pelo vírus HIV, que iniciaram tratamento em nível hospitalar, com doses preconizadas pelo Ministério da Saúde, que são maiores do que as recomendadas pelo PCT/RS. Nos dois grupos, as doses usadas estavam dentro dos níveis internacionalmente recomendados.

Nos estudos iniciais com esquemas de seis meses de duração, utilizando associações contendo pelo menos R, H e Z nos dois primeiros meses, seguidos do uso diário ou intermitente de R e H por mais quatro meses, foram observadas taxas baixas de recidiva da TB, menores do que 5,0% (SHORT-COURSE CHEMOTHERAPY..., 1975; RESULTS AT 5-YEARS..., 1977; SNIDER et al., 1982; SNIDER et al., 1984).

Estudo realizado em condições de rotina nas unidades sanitárias de 244 municípios do RS, no período de 1983 a 1985, incluindo 6.189 pacientes bacilíferos com idade igual ou superior a 15 anos, tratados com o esquema RHZ autoadministrado, mostrou taxa de recidiva de 4,7% (GUTIERRES et al., 1988). Por outro lado, estudo conduzido em Porto Alegre na mesma época (1983 a 1987), em uma unidade de referência do PCT/RS, com amostra semelhante de 539 pacientes, encontrou uma taxa de recidiva menor, de somente 2,4% (PICON et al., 1993). Neste último estudo, a taxa de recidiva foi maior (5,9%) entre os pacientes que fizeram uso irregular do esquema RHZ quando comparados àqueles com uso regular (1,7%), embora sem significância estatística ( $p = 0,08$ ). Em estudo realizado em São Paulo, onde foram avaliados 263 pacientes com idade igual ou superior a 15 anos, 85% deles VT, com cultura do escarro positiva para *M. tuberculosis*, tratados entre 1984 e 1986 com RHZ diário, foi obtida taxa de recidiva de 7,0% (CASTELO et al., 1989).

Todos esses estudos foram realizados numa época em que a epidemia de AIDS ou não existia ou não era preocupação dos responsáveis pelos programas de controle da tuberculose. Em estudo dos Centers for Disease Control and Prevention em Atlanta, Geórgia, EUA, que mostrou uma taxa de recidiva de 3,5% após 24 meses de acompanhamento de pacientes curados com esquema semelhante ao utilizado no Brasil, os autores procuraram avaliar o impacto da infecção pelo HIV, o que não foi possível devido ao reduzido número de casos na coorte (COMBS et al., 1990).

Posteriormente, de 1989 a 1994, em uma unidade de referência de Porto Alegre, as taxas de recidiva da TB em 610 pacientes foi de 4,3% (PICON et al., 2007). Neste estudo, cerca de 45% dos pacientes foram testados para anti-HIV, resultando em 4,6% de pacientes coinfectados. O uso irregular dos fármacos anti-TB foi novamente identificado como fator de

risco para a recidiva da TB, paralelamente à infecção pelo HIV, sendo que os pacientes HIV-positivos apresentaram uma chance 11 vezes maior de recidiva quando comparados aos pacientes HIV-negativos. Apesar dessa chance fortemente aumentada nos HIV-positivos, o impacto na taxa geral de recidiva não foi maior devido ao pequeno número de pacientes coinfetados que tiveram alta por cura no período do estudo.

No presente estudo conduzido em Porto Alegre, a taxa de recidiva em 693 pacientes adultos, VT, com TB confirmada, foi de 4,9% (1,1 por 100 pessoas-ano), semelhante à do estudo de 1989-1994 (4,3% ou 0,5 por 100 pessoas-ano) para a mesma cidade (PICON et al., 2007). No entanto, neste estudo, a taxa de coinfeção HIV/TB foi cinco vezes maior do que naquele (23,2% de pacientes coinfetados). A presença de infecção pelo HIV mostrou-se como fator de risco independente para a recidiva da TB nesses dois estudos realizados em Porto Alegre. Os resultados são consistentes com outros descritos na literatura, que mostraram maiores taxas de recidiva em pacientes HIV-positivos do que em HIV-negativos (PËRRIENS et al., 1991; HAWKEN et al., 1993; PËRRIENS et al., 1995; DRIVER et al., 2001; KORENROMP et al., 2003; PANJABI et al., 2007; MALLORY et al., 2000; FITZGERALD et al., 2000; PULIDO et al., 1997).

Em um estudo realizado no Quênia (HAWKEN et al., 1993), a taxa de recidiva foi 34 vezes maior nos pacientes HIV-positivos do que nos HIV-negativos, valor esse maior do que o encontrado no presente estudo (RR = 4,1; IC95% 2,1-8,0;  $p < 0,0001$ ). Essa grande diferença pode depender dos esquemas usados naquele estudo, em que poucos pacientes fizeram uso de R e Z e, assim mesmo, por curto tempo.

No Zaire (PERRIENS et al., 1995), em um estudo que utilizou R, H, Z e etambutol (E) nos dois primeiros meses, seguidos de R e H duas vezes por semana por mais quatro meses, a

taxa de recidiva nos pacientes HIV-positivos foi menor (1,9%) quando o tratamento foi prolongado pela manutenção de R e H por mais seis meses. Quando os fármacos foram suspensos no final do sexto mês, como no presente estudo, a taxa de recidiva aumentou para 9,0%, de forma semelhante ao valor ora encontrado (11,2%).

Em estudo desenvolvido no Haiti (FITZGERALD et al., 2000), em que foram utilizados os fármacos R, H e Z diariamente na fase inicial, seguidos de R e H duas vezes por semana, os pacientes HIV-positivos apresentaram risco de recidiva da TB 10 vezes maior que os HIV-negativos. Esse estudo mostrou ainda que a utilização da H por 12 meses após a cura diminuiu efetivamente o risco de recidiva.

Em Madri (PULIDO et al., 1997), um estudo que incluiu 189 pacientes HIV-positivos curados com esquema contendo R e H observou uma taxa de recidiva de 7,9% (2,7 por 100 pessoas-ano), menor que a encontrada neste estudo nos pacientes coinfectados (11,2% ou 4,0 por 100 pessoas-ano). Os autores daquele estudo detectaram, além da influência do tempo de uso dos fármacos anti-TB, que a deficiência imunológica, medida pela contagem de células CD4, era fator de risco independente para recidiva. Nos pacientes tratados por nove meses ou mais e por menos de nove meses, as taxas de recidiva foram, respectivamente, 1,7 e 10,9 por 100 pessoas-ano ( $p < 0,001$ ). O uso irregular da medicação só foi fator de risco na análise bivariada, da mesma forma que o encontrado no presente estudo. É provável que a exclusão do uso irregular dos fármacos como fator de risco para a recidiva da TB nos pacientes HIV-positivos se deva ao fato de que um maior número de recidivas é causado por reinfecções do que por reativação endógena, a qual dependeria mais da irregularidade de uso dos fármacos anti-TB.

Nesses três estudos (FITZGERALD et al., 2000; PERRIENS et al., 1995; PULIDO et al., 1997), não foi feita diferenciação entre recidiva da TB causada por reativação de focos endógenos ou por uma nova infecção. Independentemente disso, ficou patente que o prolongamento do tratamento, seja com R e H ou com H isoladamente, foi benéfico na prevenção da recidiva. Usar H após a cura era recomendado no Reino Unido no início da década de 1990 (GUIDELINES ON THE MANAGEMENT..., 1992), prática que depois foi abandonada (CHEMOTHERAPY AND MANAGEMENT..., 1998). O mesmo foi observado em estudo conduzido em Nova Iorque (DRIVER et al., 2001), em que a taxa de recidiva da TB foi maior em pacientes HIV-positivos do que em HIV-negativos (2,0 vs. 0,4 por 100 pessoas-ano;  $p < 0,001$ ) e, dentre os primeiros, foi maior naqueles tratados por menos do que nove meses (7,9 vs. 1,4%;  $p < 0,001$ ).

Em uma revisão de 47 estudos da literatura (KORENROMP et al., 2003), foram encontradas taxas médias de recidiva de 4,5 e 1,9 casos por 100 pessoas-ano em infectados e não infectados pelo HIV, respectivamente ( $p < 0,0001$ ). Nessa revisão, verificou-se que os pacientes HIV-positivos utilizaram R por mais tempo do que os HIV-negativos, que o prolongamento do uso do fármaco foi acompanhado de taxas menores de recidiva ( $p = 0,0001$ ) e que o efeito desse prolongamento foi significativamente maior nos pacientes HIV-positivos ( $p = 0,025$ ). Outro achado foi que a taxa de recidiva diminuiu significativamente com o aumento da duração do acompanhamento ( $p < 0,0001$ ) nos pacientes HIV-negativos; nos HIV-positivos não foram identificadas diferenças no tempo de ocorrência do evento. Nos primeiros (HIV-negativos), as recidivas provavelmente se deviam a reativações endógenas, ao passo que nos HIV-positivos, a reinfeções. Também foram verificadas taxas maiores em locais de maior incidência de TB: um aumento no risco de recidiva de 0,14 casos por 100



peessoas-ano para cada aumento na incidência de 100 casos/100.000 pessoas-ano. Isso pode se dever a reinfecções, pela maior exposição ao bacilo nos locais de maior incidência. As taxas de recidiva encontradas nessa revisão, de 4,5 vs. 1,9 casos por 100 pessoas-ano, foram semelhantes às observadas no presente estudo (4,0 vs. 0,9 por 100 pessoas-ano), em local com incidência anual de TB de cerca de 100 casos por 100.000 habitantes.

Em outra revisão, que incluiu 32 estudos da literatura (PANJABI et al., 2007), os autores relataram como fatores independentemente associados à recidiva da TB a extensão das lesões pulmonares, a presença de cavidades nas lesões no início e no final do tratamento, o estado bacteriológico no final do segundo mês de tratamento e a infecção pelo HIV. Entre os pacientes HIV-positivos, também foi verificada uma associação entre recidiva e duração do tratamento. Nessa revisão, os autores referiram que poucos estudos exploraram a influência do estado imunológico, avaliado pela contagem de células CD4, na incidência de recidivas.

No estudo de Madri (PULIDO et al., 1997), a recidiva foi maior em pacientes HIV-positivos com valores de CD4 menor do que 100 células/mm<sup>3</sup> (RR 3,4; IC95% 1,1-11; p = 0,010). Em outro estudo realizado em Baltimore (NETTLES et al., 2004), entre os pacientes HIV-positivos, o único fator de risco identificado para a recidiva da TB foram valores baixos de CD4 (51 vs. 138 células/mm<sup>3</sup>; p = 0,02). No estudo do Haiti (FITZGERALD et al., 2000), os autores não avaliaram a imunidade através da determinação do CD4, mas verificaram que as recidivas em HIV-positivos ocorreram somente nos indivíduos com sintomas determinados pelo HIV indicativos de estágio mais avançado de imunossupressão. Em um estudo da África do Sul (SONNENBERG et al., 2001), essa associação não foi identificada, em decorrência do elevado número de mortes entre os pacientes com imunodepressão avançada, que teriam morrido de outras causas antes de recidivarem. No presente estudo, as taxas de recidiva

também não se mostraram associadas a valores baixos de CD4. É possível que isso decorra da elevada mortalidade dos pacientes HIV-positivos (16,1 vs. 1,1% nos HIV-negativos;  $p < 0,0001$ ), como sugerido no estudo da África do Sul. A maior mortalidade desses pacientes já havia sido observada em outros estudos (CHAISSON et al., 1996; CONNOLLY et al., 1999).

Como taxas maiores de recidiva são observadas em pacientes HIV-positivos com imunidade comprometida, essas recidivas seriam mais frequentes em locais de alta prevalência de TB, uma vez que esses pacientes se reinfectariam e adoeceriam numa proporção maior do que os pacientes HIV-negativos. O papel da reinfeção como causa de recidiva em pacientes HIV-positivos em ambientes de alta prevalência já foi bem demonstrado (SONNENBERG et al., 2001), e pode ser um dos fatores responsáveis pela alta incidência de recidiva observada nos HIV-positivos em Porto Alegre, local com elevadas taxas das duas infecções (AERTS e JOBIM, 2004; COORDENADORIA GERAL DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2005). As oportunidades de contágio são múltiplas e se ampliam na medida em que os pacientes HIV-positivos curados de TB, e muitas vezes imunossuprimidos, frequentam locais de maior risco de contágio, como as salas de espera dos serviços de saúde (PICON et al., 2007).

Mais recentemente, no Rio de Janeiro (GOLUB et al., 2008), a taxa de recidiva da TB em pacientes HIV-positivos foi de 8,9% (2,8 por 100 pessoas-ano), menor do que a encontrada neste estudo. Como preditores de recidiva, os autores encontraram baixas contagens de CD4 e não uso de ARV. A taxa maior de recidiva observada no presente estudo pode ser explicada pelo fato de que 74,5% dos pacientes HIV-positivos não usaram ARV durante o tratamento da TB ou o fizeram inadequadamente, com a consequente piora da deficiência imunológica, proporcionando a ocorrência de reinfeções. A taxa de recidiva

nesse grupo de pacientes foi de 14,2% (15,6 por 100 pessoas-ano), significativamente maior que a obtida naqueles com uso adequado de ARV (2,4% ou 0,9 por 100 pessoas-ano;  $p = 0,045$ ). É provável que o uso adequado dos fármacos tenha protegido os pacientes mais imunossuprimidos, pela melhora dos valores de CD4, como observado no estudo do Rio de Janeiro (GOLUB et al., 2008).

Já está bem determinado que o uso de ARV reduz a incidência de TB nos pacientes HIV-positivos (GOLUB et al., 2008; BADRI et al., 2002; GIRARDI et al., 2000; SANTOROLOPES, 2002). No estudo conduzido na África do Sul, a incidência de TB foi menor nos pacientes tratados com ARV do que nos não tratados, principalmente nos pacientes com maiores contagens de CD4. Sendo assim, pacientes curados de TB com boa resposta aos ARV se reinfetariam menos. Em outro estudo, uma resposta inadequada aos ARV esteve independentemente associada à ocorrência de recidiva em pacientes HIV-positivos (LOPEZ-CORTES, 2005).

## CONCLUSÕES

A infecção pelo HIV é fator de risco para a recidiva da TB em pacientes tratados com o esquema RHZ autoadministrado em ambiente de alta prevalência da TB.

Nos pacientes curados com o esquema RHZ, 4,9% recidivaram.

No total dos pacientes estudados, foram observadas 34 recidivas, que foram mais frequentes nos HIV positivos; dentre esses, nos mais jovens e nos pacientes com uso irregular dos fármacos anti-tuberculose.

O uso adequado de ARV é fator de proteção. A taxa de recidiva nos pacientes HIV-positivos que não receberam ARV durante o tratamento da TB, por terem valores de CD4 superiores a 200 células/mm<sup>3</sup>, foi elevada (8,7%) quando comparada com a taxa dos pacientes que fizeram uso adequado dos fármacos. Esse achado reforça a orientação atual de que o uso de ARV seja iniciado mais precocemente e indicado para pacientes com valores mais altos de CD4. Como era de se esperar, a mortalidade foi 16 vezes maior no grupo com AIDS ( $p > 0,0001$ ).

## **PERSPECTIVAS**

Independente da publicação do presente estudo; merecerá trabalho paralelo, a análise da mortalidade observada, uma vez que a diferença foi significativamente maior nos pacientes HIV positivo.

## **LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

As limitações são inerentes aos estudos de coortes históricas, quando os dados originais são coletados com outros objetivos. Outra limitação seria a ocorrência de perdas no acompanhamento dos pacientes curados em virtude de transferência para outras unidades da Federação e possíveis sub-registros de recidiva e de óbitos.

## REFERÊNCIAS

- ABER, V. R.; NUNN, A. J. [Short term chemotherapy of tuberculosis. Factors affecting relapse following short term chemotherapy]. **Bulletin of the International Union Against Tuberculosis**, Paris, v. 53, n. 4, p. 276-280, dez. 1978.
- A CONTROLLED trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Second report: results during the 24 months after the end of chemotherapy. British Thoracic Association. **The American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 126, n. 3, p. 460-462, set. 1982.
- AERTS, D.; JOBIM, R. The epidemiological profile of tuberculosis in southern Brazil in times of AIDS. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 8, n. 6, p. 785-791, jun. 2004.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. **The American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 142, n. 3, p. 725-735, set. 1990.
- BADRI, M.; WILSON, D.; WOOD, R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. **Lancet**, Londres, v. 359, n. 9323, p. 2059-2064, jun. 2002.
- BARNES, P. F. et al. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 324, n. 23, p. 1644-1650, jun. 1991.

- BARNES, P. F.; LAKEY, D. L.; BURMAN, W. J. Tuberculosis in patients with HIV infection. **Infectious Disease Clinics of North America**, Filadélfia, v. 16, n. 1, p. 107-126, mar. 2002.
- BENDER, B.S et al. Role of the mononuclear phagocyte system in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. **Reviews of Infectious Diseases**, Chicago, v. 10, n. 6, p. 1142-1154, nov./dez. 1988.
- BRASIL, Ministério da Saúde, Sistema de Informação de Agravos de Notificação. **Tuberculose**. Brasília: SINAN/MS; 2006. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id\\_area=1527](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1527).
- BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
- BREWER, T. F.; HEYMANN, S. J. To control and beyond: moving towards eliminating the global tuberculosis threat. **Journal of Epidemiology and Community Health**, Londres, v. 58, n. 10, p. 822-825, out. 2004.
- CASTELO, A. et al. Comparison of daily and twice-weekly regimens to treat pulmonary tuberculosis. **Lancet**, Londres, v. 2, n. 8673, p. 1173-1176, nov. 1989.
- CASTELO FILHO A. et al. II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 30, supl. 1, jun. 2004.



- CHAISSON, R. E. et al. Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, Nova Iorque, v. 154, n. 4, pt. 1, p. 1034-1038, out. 1996.
- CHANG, K. C. et al. Dosing schedules of 6-month regimens and relapse for pulmonary tuberculosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, Nova Iorque, v. 174, n. 10, p. 1153-1158, nov. 2006.
- CHEMOTHERAPY and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. **Thorax**, Londres, v. 53, n. 7, p. 536-548, jul. 1998.
- CLINICAL trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. **The American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 132, n. 2, p. 374-378, ago. 1985.
- COMBS, D. L.; O'BRIEN, R. J.; GEITER, L. J. USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of final results. **Annals of Internal Medicine**, Filadélfia, v. 112, n. 6, p. 397-406, mar. 1990.
- CONNOLLY, C., et al. Relapse and mortality among HIV-infected and uninfected patients with tuberculosis successfully treated with twice weekly directly observed therapy in rural South Africa. **AIDS**, Londres, v. 13, n. 12, p. 1543-1547, ago. 1999.
- CONTROLLED clinical trial of five short-course (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis. First report of 4th study. East African and British Medical Research Councils. **Lancet**, Londres, v. 2, n. 8085, p. 334-338, ago. 1978.

- CONTROLLED trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. Results at 30 months. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. **The American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 143, n. 4, pt. 1, p. 700-706, abr. 1991.
- CORBETT E. L. et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 163, n. 9, p. 1009-1021, maio 2003.
- DALCOLMO, M. P.; ANDRADE, M. K. N.; PICON, P. D. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, supl. 1, p. 34-42, set. 2007.
- DANNENBERG JÚNIOR, A. M. Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. **Reviews of Infectious Diseases**, Chicago, v. 11, supl. 2, p. S369-S378, mar./abr. 1989
- DAVIS, S. D. et al. Pulmonary tuberculosis in immunocompromised hosts: epidemiological, clinical, and radiological assessment. **Seminars in Roentgenology**, Sheboygan, v. 28, n. 2, p. 119-130, abr. 1993.
- DI PERRI, G. et al. Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. **Lancet**, Londres, v. 2, n. 8678-8679, p. 1502-1504, dez. 1989.
- DRIVER, C. R. et al. Relapse in persons treated for drug-susceptible tuberculosis in a population with high coinfection with human immunodeficiency virus in New York City. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 33, n. 10, p. 1762-1769, nov. 2001.

- FITZGERALD, D. W. et al. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomised trial. **Lancet**, Londres, v. 356, n. 9240, p. 1470-1474, out. 2000.
- FIVE-YEAR follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. **The American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 136, n. 6, p. 1339-1342, dez. 1987.
- FOX, W. The current status of short-course chemotherapy. **Tubercle**, Edimburgo. v. 60, p. 177-190, 1979.
- GILLESPIE, S. H. Evolution of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: clinical and molecular perspective. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 46, n. 2, p. 267-274, fev. 2002.
- GIRARDI, E. et al. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. **AIDS**, London, v. 14, n. 13, p. 1985-1991, set. 2000.
- GOLUB, J. E. et al. Recurrent tuberculosis in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. **AIDS**, Londres, v. 22, n. 18, p. 2527-2533, nov. 2008.
- GUIDELINES on the management of tuberculosis and HIV infection in the United Kingdom. Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. **British Medical Journal**, Londres, v. 304, n. 6836, p. 1231-1233, maio 1992.
- GUTIERRES, R. S.; ESPINA, C. A. A.; OTT, W. P. Tratamento de curta duração da tuberculose: análise das recidivas no Rio Grande do Sul. **Jornal de Pneumologia**, Brasília, v. 14, n. 4, p. 153-156, dez. 1988.

- HARRIES, A. D. Robert Koch and the discovery of the tubercle bacillus: the challenge of HIV and tuberculosis 125 years later. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 12, n. 3, p. 241-249, mar. 2008.
- HAWKEN, M. et al. Increased recurrence of tuberculosis in HIV-1-infected patients in Kenya. **Lancet**, Londres, v. 342, n. 8867, p. 332-337, ago. 1993.
- IDEMYOR, V. HIV and tuberculosis coinfection: inextricably linked liaison. **Journal of the National Medical Association**, Nova Iorque, v. 99, n. 12, p. 1414-1419, dez. 2007.
- ISEMAN, M. D. Tuberculosis therapy: past, present and future. **European Respiratory Journal**, Sheffield, v. 20, Suppl. 36, p. 87s-94s, jul. 2002.
- JASMER, R. M. et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, Nova Iorque, v. 170, n. 12, p. 1360-1366, dez. 2004.
- KORENROMP, E. L. et al. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 37, n. 1, p. 101-112, jul. 2003.
- LAMBERT, M. L. et al. Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection? **The Lancet Infectious Diseases**, Nova Iorque, v. 3, n. 5, p. 282-287, maio 2003.
- LODDENKEMPER, R.; HAUER, B. Drug-resistant tuberculosis: a worldwide epidemic poses a new challenge. **Deutsches Ärzteblatt International**, Cologne, v. 107, n. 1-2, p. 10-19, jan. 2010.
- LONG-TERM follow-up of a clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis

- Service/British Medical Research Council. **The American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 133, n. 5, p. 779-783, maio 1986.
- LOPEZ-CORTES, L. F. et al. Influence of treatment and immunological recovery on tuberculosis relapses in HIV-infected patients. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 9, n. 12, p. 1385-1390, dez. 2005.
- MALLORY, K. F. et al. The impact of HIV infection on recurrence of tuberculosis in South African gold miners. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 4, n. 5, p. 455-462, maio 2000.
- MANOSUTHI, W. et al. Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Nova Iorque, v. 43, n. 1, p. 42-46, set. 2006.
- MCSHANE, H. Co-infection with HIV and TB: double trouble. **International Journal of STD & AIDS**, Londres, v. 16, n. 2, p. 95-100, fev. 2005.
- MITCHISON, D. A. The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. **Tubercle**, Edimburgo, v. 66, n. 3, p. 219-225, set. 1985.
- MOLLOY, A.; KAPLAN, G. Cell-mediated immune response. In: Rom WN, Garay SM, editors. **Tuberculosis**. Boston, New York, Toronto & London: Little, Brown and Company; 1996. p. 305-314.
- NETTLES, R. E. et al. Risk factors for relapse and acquired rifamycin resistance after directly observed tuberculosis treatment: a comparison by HIV serostatus and rifamycin use. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 38, n. 5, p. 731-736, mar. 2004.
- ORMEROD, L. P. et al. Short course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. **Respiratory Medicine**, Londres, v. 85, n. 4, p. 291-294, jul. 1991.

- OTT, W. P.; JARCZEWSKI, C. A. Combate à tuberculose sob novo enfoque no Rio Grande do Sul. **Boletim Epidemiológico**. v. 9, n. 5, p. 1-8, 2007.
- OYAMA, T. Factors influencing relapse in pulmonary tuberculosis; a statistical analysis of 1,259 patients followed from eleven months to six years after discharge. **American Review of Tuberculosis**, Baltimore, v. 72, n. 5, p. 613-632, nov. 1955.
- PABLOS-MENDEZ, A. et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 338, n. 23, p. 1641-1649, jun. 1998.
- PANJABI, R.; COMSTOCK, G. W.; GOLUB, J. E. Recurrent tuberculosis and its risk factors: adequately treated patients are still at high risk. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, Paris, v. 11, n. 8, p. 828-837, ago. 2007.
- PERRIËNS, J. H. et al. Increased mortality and tuberculosis treatment failure rate among human immunodeficiency virus (HIV) seropositive compared with HIV seronegative patients with pulmonary tuberculosis treated with “standard” chemotherapy in Kinshasa, Zaire. **The American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 144, n. 4, p. 750-755, out. 1991.
- PERRIËNS, J. H. et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 332, n. 12, p. 779-784, mar. 1995.
- PICON, P. D. et al. Tratamento quimioterápico da tuberculose. In: PICON, P. D.; RIZZON, C. F. C.; OTT, W. P., editores. **Tuberculose: epidemiologia, diagnóstico e tratamento em clínica e saúde pública**. Rio de Janeiro: Medsi; 1993. p. 506-523.

- PICON, P. D. et al. Risk factors for recurrence of tuberculosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 33, n. 5, p. 572-578, out. 2007.
- PORTO ALEGRE, Coordenadoria Geral de Vigilância em Saúde. **Doenças transmissíveis/AIDS**. Porto Alegre: CGVS; 2005. Disponível em: <http://www2.portoalegre.rs.gov.br/cgvs>. Acesso em: 21 abr 2010.
- POWELL, K. E.; FARER, L. S. The rising age of the tuberculosis patient: a sign of success and failure. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 142, n. 6, p. 946-948, dez. 1980.
- POZNIAK, A. L.; MILLER, R.; ORMEROD, L. P. The treatment of tuberculosis in HIV-infected persons. **AIDS**, Londres, v. 13, n. 4, p. 435-445, mar. 1999.
- PULIDO, F. et al. Relapse of tuberculosis after treatment in human immunodeficiency virus-infected patients. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 157, n. 2, p. 227-232, jan. 1997.
- RESULTS at 5 years of a controlled comparison of a 6-month and a standard 18-month regimen of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. **The American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 116, n. 1, p. 3-8, jul. 1977.
- RODRIGUES, L. et al. Resposta brasileira à tuberculose: contexto, desafios e perspectivas. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, supl. 1, p. 1-2, set. 2007.
- SANTORO-LOPES, G. et al. Reduced risk of tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with highly active antiretroviral therapy. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 34, n. 4, p. 543-546, fev 2002.

- SELWYN, P. A. et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 320, n. 9, p. 545-550, mar.1989.
- SHORT-COURSE chemotherapy in pulmonary tuberculosis. A controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association. **Lancet**, Londres, v. 1, n. 7899, p. 119-124, jan. 1975.
- SMALL, P. M.; FUJIWARA, P. I. Management of tuberculosis in the United States. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 345, n. 3, p.189-200, jul. 2001.
- SMITH, I. Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and molecular determinants of virulence. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 16, n. 3, p. 463-496, jul. 2003.
- SNIDER, D. E. et al. Supervised six-months treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis using isoniazid, rifampin, and pyrazinamide with and without streptomycin. **The American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 130, n. 6, p. 1091-1094, dez. 1984.
- SNIDER JÚNIOR, D. E. et al. Successful intermittent treatment of smear-positive pulmonary tuberculosis in six months: a cooperative study in Poland. **The American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 125, n. 2, p. 265-267, fev. 1982.
- SONNENBERG, P. et al. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. **Lancet**, Londres, v. 358, n. 9294, p. 1687-1693, nov. 2001.



STERLING, T. R. et al. Relapse rates after short-course (6-month) treatment of tuberculosis in HIV-infected and uninfected persons. **AIDS**, Londres, v. 13, n. 14, p. 1899-1904, out. 1999.

UNAIDS - Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. **Status of the global HIV epidemic: 2008 report on the global AIDS epidemic**. Geneva: UNAIDS; 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis control – a short update to the 2009 report**. Geneva: WHO; 2009. Disponível em: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2009/update/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/update/en/index.html).