

## Tuberculose e Aids: Uma Associação Perigosa

Hisbello S. Campos\*

\* Médico do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga, FNS, MS.

Endereço para correspondência:

Rua do Catete, 311 / sala 710

22220-001 Rio de Janeiro, RJ

Tel.: 285 3230/285 7737

Pulmão- RJ. Vol. IV - n°2; 28 à 36, 1994

### Resumo

O autor aborda as conseqüências epidemiológicas da interação da tuberculose com a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA ou AIDS), apresentando dados que apontam para o crescimento da primeira na maior parte dos países, graças à expansão da segunda. Discute os mecanismos celulares envolvidos na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e as razões da queda na efetividade das defesas imunes contra as agressões por microrganismos subsequentes à infecção pelo HIV. Discorre sobre os mecanismos de defesa contra o bacilo tuberculoso (BK), explicando como a doença tuberculosa pode evoluir da infecção pelo BK e o papel facilitador do HIV nesta evolução. Comenta, também, a ação do BK sobre a história natural da AIDS, apresentando evidências de que a concomitância das infecções acelera a evolução de ambas as doenças. Finalmente, apresenta dados sobre a incidência da AIDS no Brasil e sobre as principais doenças a ela associadas no desfecho fatal do infectado pelo HIV, terminando por comentar a necessidade de se investigar o diagnóstico de AIDS nos doentes tuberculosos com apresentações pouco típicas da doença ou com comportamentos de risco para infecção pelo HIV e as condutas propostas pelo Ministério da Saúde para diagnóstico e tratamento da tuberculose no portador de HIV.

### Summary

The author presents the epidemiologic consequences of the interaction of

tuberculosis with the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), showing data that points out to the increment of the first one on a great number of countries in account of the expansion of the second one. He discusses the cellular mechanisms involved on infection by the human immunodeficiency virus (HIV) and the reasons for the lesser effectivity of the immune defenses against microorganisms following HIV infection. He presents the defense mechanisms against tuberculosis bacilli (BK), explaining how tuberculosis disease can progress from infection and the HIV's role as a facilitator on this process. He also comments BK's interference on AIDS natural history, showing evidences that concurrence of both infections accelerates progression of both diseases on fatal outcome of the HIV-infected individual, commenting the necessity of investigating AIDS among tuberculosis patients presenting atypical forms of the disease or with risk behaviour for HIV infection and presenting the standardization proposed by the Ministry of Health for diagnosing and treating tuberculosis among the HIV+ individual.

### Introdução

A tuberculose ainda é um grave problema de Saúde Pública em diversas regiões do mundo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente um terço da população mundial está infectada pelo *M. tuberculosis* e, a cada ano, entre 8 e 10 milhões de pessoas adoecem e perto de 3 milhões morrem da doença<sup>1</sup>. Devido às suas profundas raízes sociais, que ligam a tuberculose à miséria, à fome e a condições desfavoráveis de moradia, ela incide em maiores proporções nas regiões menos desenvolvidas e, em algumas delas, chega a ser responsável por 5 a 15% de todas as causas de morte<sup>2</sup>.

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) ou AIDS, como é internacionalmente conhecida, vem-se alastrando pelo mundo, causando milhares de mortes anualmente. Causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), compromete o sistema de defesa do organismo do home, debilitando-o e favorecendo a instalação de infecções de todos os tipos que, em geral, levam à morte.

Há evidências cada vez mais fortes de que as pessoas infectadas pelo HIV e pelo bacilo tuberculoso (BK) têm maior risco de desenvolver tuberculose<sup>3</sup>. É sabido que a taxa de progressão de uma infecção tuberculosa assintomática até doença manifesta aumenta nas pessoas infectadas pelo HIV, o que pode ser representado pelo aumento do número de casos de tuberculose em algumas regiões. A infecção pelo HIV constitui o fator de risco mais importante para a doença tuberculosa observado nos últimos 100 anos nos indivíduos infectados pelo bacilo tuberculoso, e a interação entre ambas as infecções constitui um grave problema sanitário. Enquanto países nos quais já se considerava controlada a tuberculose voltam a apresentar cifras elevadas, outros, onde a tuberculose ainda era um grave problema de Saúde Pública, passaram a apresentar números ainda mais alarmantes da doença.

Considerando que a maioria das infecções pelo HIV ocorrem entre os 15 e 49 anos de idade e assumindo que os riscos de infecção pelo HIV e pelo BK são independentes, a OMS estimou que mais de 4 milhões de pessoas (a maior parte nos países em desenvolvimento), em todo o mundo, estão infectadas por ambos os microrganismos<sup>4</sup>.

Neste artigo, procurou-se comentar as ações celulares envolvidas na defesa imune contra o HIV e contra o BK, enfocando as alterações provocadas por cada um deles e os efeitos resultantes de sua ação conjunta sobre o sistema imunológico. Apresentam-se as repercussões na

epidemiologia da tuberculose causadas pela AIDS e as propostas do Ministério da Saúde para o diagnóstico e tratamento da tuberculose entre os portadores do HIV.

### A magnitude da tuberculose e da AIDS

Os dados notificados sobre a tuberculose à OMS pelos países membros representam o resultados das atividades de busca de casos e de notificação dos Programas Nacionais de Controle da Tuberculose. Em muitos casos, eles não refletem adequadamente a verdadeira incidência da doença, em virtude das diversas dificuldades operacionais existentes em muitos países, particularmente nos menos desenvolvidos, nos quais os problemas são maiores. Nos últimos anos, mais de 3,5 milhões de casos vêm sendo notificados anualmente, o que representa 24,6% de aumento em números absolutos e 13,4% de aumento em taxa por 100.000 habitantes, quando comparado ao período de 1983-87<sup>5</sup>. Dos 3.544.506 doentes notificados em 1990, 43% eram do Sudeste Asiático, 26% do Pacífico Oriental, 10% da África, 7% do Oriente Médio, 7% das Américas e 7% da Europa<sup>6</sup>. Enquanto no Sudeste Asiático e no Pacífico Oriental, o incremento no número de casos notificados parece refletir melhora nos sistemas de busca de casos e de notificações, na África, na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA), há indícios de que o aumento seja influenciado pela AIDS.

Desde seu reconhecimento, em 1981, entre homens homossexuais nos EUA, a AIDS vem-se caracterizando como uma pandemia, afetando mais de 2,5 milhões de pessoas em todos os continentes<sup>7</sup>. A análise retrospectiva sugere que a disseminação do HIV começou ao final da década de 70 ou no início da de 80, nas Américas, Oceânia e Oeste Europeu, primariamente entre homens homossexuais ou bissexuais, e usuários de drogas intravenosas, em áreas urbanas, e no Caribe e na África Central, entre homens e mulheres com múltiplos parceiros sexuais. As vias fundamentais de transmissão do vírus são a sexual (tanto hetero como homossexual), pelo sangue contaminado

(seja pelo uso compartilhado de seringas e agulhas não adequadamente esterilizadas, seja por exposição acidental do profissional de saúde ao sangue infectado, seja pela transfusão de sangue ou de seus derivados contaminados) e a contaminação do filho pela mãe infectada durante a gravidez e trabalho de parto. O risco de transmissão "social" é inexistente, e isso é muito importante. Um dos maiores êxitos, nos últimos anos, tem sido fazer com que o público compreenda e aceite que atitudes sociais rotineiras, como dar a mão e comer com outra pessoa não favorece a transmissão da doença. Informar e conscientizar a todos que o doente aidético não deve ser isolado, afastado do convívio social, rejeitado por todos, é dever de todos os profissionais de saúde e de mídia. Os meios de comunicação devem ser assessorados e empregados amplamente na divulgação de informação neste sentido. De vez em quando, entretanto, alguns periódicos irresponsáveis e/ou mal-informados publicam material incorreto visando o sensacionalismo, gerando medo e segregação. Um dos maiores problemas ligados à AIDS é que, como os primeiros doentes notificados eram homossexuais e, em menor parte, usuários de drogas intravenosas - 2 grupos segregados pela sociedade - a doença era encarada como "castigo divino". Para muitos, a AIDS é algo como um preço que pagamos por uma má-ção cometida. Este pensamento está cada vez mais restrito, talvez porque esteja aumentando a transmissão heterossexual, mas sobretudo porque a população geral está compreendendo melhor o problema. Quando se compreende algo melhor, não provoca tanto medo.

Graça à divulgação de informação e à disseminação do conhecimento, em alguns países, o crescimento da AIDS vem sendo freiado. Em outros, no entanto, a doença vem assumindo maior significância rapidamente. Os EUA e o Brasil (apesar da subnotificação) são dois dos países com maior número de casos de AIDS. Nos EUA, diversos programas governamentais e não-governamentais vêm sendo desenvolvidos com o intuito de controlar a

doença. Associações de saúde, de grupos homossexuais, de grupos comunitários e outras vêm conseguindo freiar o avanço da AIDS naquele país. Os "Programas de Redução de Risco", criados a partir de 1985, vêm causando decréscimo significativo na incidência de AIDS entre os homens heterossexuais. Paralelamente, outras doenças sexualmente transmissíveis vêm diminuindo consideravelmente. Aqui em nosso país, poucos, e com pouco apoio, vêm lutando contra a doença, contra a estigmatização. Os únicos métodos eficazes para impedir a transmissão do HIV são a mudança de comportamento e o uso de sangue não contaminado. Para isso, é preciso a participação de todos e que todos compreendam que a AIDS não é uma doença de minorias, que ela pode afetar a todos.

Clinicamente, existem 2 estágios na AIDS: o de infecção e o de doença. No primeiro, o indivíduo alberga o vírus em seu organismo, mas não apresenta qualquer sinal clínico ou laboratorial de comprometimento significativo. Ele é rotulado como HIV+ e não como um doente de AIDS, ou aidético. No segundo, além da confirmação laboratorial da infecção pelo HIV, ele apresenta sinais de comprometimento imunológico importante e, conseqüentemente, doenças associadas. Este é o chamado **doente de aids, o aidético**. Segundo o conhecimento atual, cerca de 80 a 90% dos indivíduos infectados pelo HIV terão AIDS ou doenças com ela relacionadas em um prazo de 10 anos. Entretanto, em Biologia não existem certezas absolutas. Um pequeno número de pessoas infectadas seguem sendo HIV+ por mais de 10 anos e não apresentam sintomas de AIDS. Também há indivíduos que, por uma ou outra razão, têm estado sexualmente expostas durante anos a pessoas infectadas - quer dizer, têm estado numa situação na qual, normalmente ter-se-ia transmitido o vírus - e, sem dúvida, não foram infectados e permanecem sendo HIV-.

Atualmente, o HIV está sendo transmitido em todos os continentes e estima-se que, até meados de 1993, mais de 14

Quadro 1 - Estimativas da OMS sobre o nº de casos de infecção pelo HIV e de AIDS em 1993<sup>7</sup>.

Região	Nº de adultos infectados <sup>1</sup> (estimado)	Nº de casos de AIDS/adultos <sup>2</sup> (estimado)	Casos de AIDS notificados <sup>3</sup> (cumulativo)	Distribuição da infecção pelo HIV/sexo	
				M(%)	F(%)
Oceânia	> 25.000	< 5.000	3.963	85	15
América do Norte	> 1 milhão	>300.000	249.035	85	15
Oeste Europeu	500.000	> 120.000	78.049	85	15
América Latina e Caribe	1,5 milhões	>240.000	64.048	80	20
África Sub-Saariana	> 8 milhões	> 1,5 milhões	210.376	45	55
Sul e Sudeste Asiático	> 1,5 milhões	> 30.000	1.445	65	35
Leste da Ásia e Pacífico	> 25.000	1.000	663	85	15
Leste Europeu e Ásia Central	50.000	> 3.000	2.850	87	13
Norte da África e Oriente Médio	> 75.000	10.000	1.160	80	20
<b>Total</b>	<b>&gt; 13 milhões</b>	<b>&gt; 2,2 milhões</b>	<b>611.589</b>	<b>60</b>	<b>40</b>

1 - Incluindo óbitos

2 - Estimativa até junho de 1993 3 - Adultos e crianças, até 4/1/93

milhões de infecções pelo HIV tenham ocorrido<sup>7,8</sup> (Quadro 1). Apesar de ter sido descrita há apenas pouco mais de 1 década e de, certamente, haver subnotificação de casos, o número de doentes vem crescendo em grande proporção, constituindo grave problema de Saúde Pública em diversos países. Segundo as notificações à OMS, em 1983, foram detectados 4.932 casos em todo o mundo e, até 30 de junho de 1993, 718.894 casos de AIDS haviam sido notificados<sup>7</sup>. Entretanto, segundo estimativas da própria OMS, 2,5 milhões de casos devem ter ocorrido até aquela data. Esta estimativa é baseada nos dados disponíveis sobre a distribuição e a disseminação do HIV pelo mundo e é consistente com os efeitos do subdiagnóstico, da subnotificação e do atraso na notificação dos casos de AIDS. Ainda como consequência desses vieses de notificação, enquanto 50% dos casos notificados provêm dos países desenvolvidos, cerca de 80% dos casos estimados seriam oriundos dos países em desenvolvimento. Segundo as notificações recebidas pela OMS até 25 de junho de 93<sup>7</sup>, os EEUU têm o maior número de casos conhecidos (289.320 até 31/3/93), seguido pela Tanzânia (38.719 até 7/1/93), Brasil (36.481 até 13/4/93), Uganda (34.611 até 1/11/92) e Quênia (31.185 até 1/10/92). A dinâmica na transmissão do HIV vem sofrendo mudanças em número cada vez maior de países, com

a via heterossexual aumentando consistentemente, particularmente em populações com altas taxas de doenças sexualmente transmissíveis e de usuários de drogas intravenosas. As projeções permitem estimar que no ano 2.000 haverá entre 12,2 e 18,3 milhões de infectados e entre 5 a 6 milhões de doentes aidéticos em todo o mundo<sup>8</sup>. Atualmente, a única forma de prevenção da AIDS é evitar a infecção pelo HIV.

Inicialmente, nos países desenvolvidos, os homens estavam mais expostos que as mulheres ao HIV, primariamente como resultado de relacionamento homossexual ou de uso de drogas intravenosas. Entretanto, a medida que a transmissão heterossexual foi se tornando mais comum, a relação entre as proporções de homens e de mulheres infectados pelo HIV é de 3/2 e, por volta do ano 2.000, deve estar próxima a 1/1. O aumento da taxa de infecção entre as mulheres é acompanhado pelo incremento do número de crianças nascidas infectadas pelo vírus. Hoje, acredita-se que cerca de 1 milhão de crianças tenham sido infectadas através da mãe, e elas rapidamente desenvolvem AIDS e morrem - usualmente antes dos 5 anos de idade<sup>7,9</sup>. (Quadro I)

Dois serotipos de HIV estão reconhecidos - HIV-1 e HIV-2. O primeiro ainda predomina em todo o mundo, embora o segundo tenha se disseminado durante a

década de 80, particularmente no Oeste Africano<sup>7</sup>. Os modos de transmissão são similares para ambos os vírus e as manifestações clínicas por eles determinadas são indistinguíveis<sup>7</sup>.

#### A interação BK / HIV e suas conseqüências sobre a patogenia da tuberculose e da AIDS

A infecção pelo HIV determina deterioração lenta e progressiva das respostas imunológicas no homem, especialmente as mediadas por células, permitindo a instalação e o desenvolvimento de diversas doenças infecciosas. Tanto patógenos de baixa agressividade como germes oportunistas podem provocar doenças graves em pacientes imunodeprimidos pelo HIV. A tuberculose é uma dessas complicações possíveis e tem sido considerada uma das mais importantes e frequentes<sup>3,9</sup>.

Apesar de não definitivamente estabelecido, acredita-se que cerca de 90% das pessoas sem comprometimento imunológico, ao serem infectadas pelo BK, não desenvolvem doença clínica. A efetividade das reações imunes decorrentes da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (bacilo de Koch ou BK) é o fator decisivo no desenvolvimento ou não da doença tuberculosa. No organismo humano existe uma imunidade natural que começa a desenvolver-se precocemente com o contato com as micobactérias ambientais. Esta condição, que é exacer-

bada pela vacinação BCG, pode ser suficiente para protegê-lo na eventualidade de uma infecção pelo bacilo de Koch. Rotineiramente, o BK penetra o organismo humano pela via inalatória e alcança porções periféricas do pulmão, de onde pode se alastrar para outras áreas e órgãos (disseminação linfo-hematogênica e broncogênica). As principais características do bacilo tuberculoso - parasita aeróbico estrito, ausência de toxicidade primária, multiplicação lenta, virulência variável e grande quantidade de antígenos - e a complexidade dos mecanismos celulares envolvidos na defesa do organismo humano por ele infectado determinam a maior parte das particularidades da patobiologia e da história natural da tuberculose. Por ser um parasita estrito, sua transmissão geralmente é direta, de pessoa a pessoa; por não ter toxicidade primária, pode permanecer com reduzida atividade metabólica por grande período de tempo no interior das células; como aeróbio estrito, sua atividade metabólica é modulada pela concentração parcial de oxigênio no tecido onde está aninhado; por ter velocidade lenta de multiplicação, é mais vulnerável aos quimioterápicos, que podem ser administrados de modo intermitente; por existirem variações de *M. tuberculosis*, com diferentes potenciais de virulência, há diferentes padrões epidemiológicos da doença e a grande quantidade de antígenos promove grande diversidade de respostas imunes no organismo infectado, algumas das quais são determinantes do dano tissular característico da tuberculose.

Habitualmente, a tuberculose é transmitida por um doente portador da forma pulmonar infectante (bacilífero) para outras pessoas pela via inalatória. Ao tossir, espirrar e até mesmo falar, um bacilífero elimina milhares de gotículas (gotículas de Flügge) que permanecem em suspensão no ar. Por ações físicas (correntes de ar, calor) elas se desidratam, tornando-se ainda menores (gotículas de Wells) e podendo permanecer por várias horas em suspensão. Uma pessoa que respire o ar contaminado por este aerossol pode ina-

lar as gotículas de Wells (em cada uma pode haver de 1 a 4 bacilos) e ser infectado. Embora seja possível ser contaminado por outra via que não a inalatória (manuseio de material infectado com subsequente introdução do bacilo sob a pele durante o ato de coçar, p. ex., ou a injeção de material contaminado), é raro e acidental que isso aconteça. Diversos estudos<sup>10, 11</sup> demonstram que são os comunicantes de bacilíferos que estão expostos ao maior risco de serem infectados e que o risco de desenvolver doença é maior entre os recentemente infectados do que entre aqueles infectados há mais tempo. O risco de ser infectado pelo BK reflete o número de pessoas doentes numa comunidade, e se estima que um doente bacilífero não descoberto pelo Sistema de Saúde infecte, em média, 10 pessoas por ano<sup>12</sup>. A probabilidade de um comunicante de bacilífero ser infectado pode ser reduzida pela aeração/ventilação do ambiente (que reduz a concentração das gotículas infectantes, dispersando-as) e pela ação dos raios ultravioletas do sol (que mata os bacilos), principalmente. Já a principal ação para reduzir o risco de infecção de uma pessoa ser infectada pelo BK no período de 1 ano) na comunidade é a descoberta do doente bacilífero e seu correto tratamento. Assim, elimina-se uma fonte de infecção e, conseqüentemente, a chance de transmissão da doença.

Na primeira vez que o organismo humano é infectado pelo BK (primo-infecção), as tentativas iniciais de defesa do hospedeiro, ainda inespecíficas, são responsabilidade dos mecanismos físicos de defesa do trato respiratório (cílios, reflexo da tosse, etc) e dos polimorfonucleares. A resposta imune celular está baseada em populações celulares de origem medular - linfócitos CD4+ (T4 ou OKT4), CD8+ (T8 ou OKT8), CD4-8- (Tgama/delta) e macrófagos alveolares<sup>12-16</sup> - e tem início cerca de 2 semanas depois com a fagocitose do bacilo pelo macrófago alveolar. A partir daí, o macrófago secreta a interleucina 1, a qual ativa o linfócito OKT4. O linfócito, agora "informado" da estrutura antigênica do BK, passa a

secretar linfocinas visando capacitar o macrófago a destruir o bacilo. As mais importantes são: interleucina 2, que induz a quimiotaxia e a estimulação de outros linfócitos OKT4, potencializando a resposta imune; fator de necrose tumoral, que destrói as células que contêm o BK ou apresentam seus produtos em sua superfície (mais do que os bacilos em si mesmos)<sup>13</sup>; fator de inibição da migração de macrófagos, que imobiliza estas células no local da infecção; fator de ativação de macrófagos (interferon gama), que transforma os macrófagos em células com maior potencial destrutivo e fator de inibição da multiplicação celular, que capacita o macrófago a deter a multiplicação bacteriana em seu citoplasma. Os macrófagos expostos ao interferon gama produzem uma 1-hidroxilase ativo 1-hidroxilado (calcitriol). Este último, além de regular o metabolismo do cálcio, modula a ativação macrófágica durante a resposta imune mediada por células<sup>14</sup> e é justamente a ativação macrófágica pelo calcitriol que estimula a liberação das outras citocinas potentes contra o BK, como o fator de necrose tumoral (FNT)<sup>13, 15</sup>. Ainda não se conhecem os mecanismos exatos pelos quais os macrófagos inibem a multiplicação micobacteriana, mas estudos recentes indicam que esta ação não depende, como se acreditava, da capacidade dos macrófagos gerarem radicais de oxigênio, extremamente tóxicos para uma grande variedade de microrganismos<sup>16</sup>, e sim de outras vias de destruição microbiana, tais como os mecanismos dependentes da arginina para a produção de radicais de óxido nitroso<sup>17</sup>. É interessante notar que o próprio *M. tuberculosis* é um potente estimulador da liberação de citocinas pelos macrófagos ativados<sup>15</sup>. O principal componente do BK com esta propriedade parece ser a Lipoarabinomano (LAM)<sup>18</sup> e há indícios de que o fator corda também a tenha<sup>19</sup>.

Em síntese, os linfócitos OKT4 têm a propriedade de reconhecer os antígenos novos presentes na parede celular da micobactéria, reconhecimento este que

está limitado às moléculas da classe II do complexo principal de histocompatibilidade (CPH) e que tem como consequência a ativação celular e a produção de linfocinas. Estas linfocinas atuam diretamente sobre os macrófagos que albergam os bacilos ou indiretamente, estimulando a produção de outros importantes mediadores celulares, conferindo aos linfócitos T4 uma função de "ajuda", que permite aos monócitos e aos macrófagos resistirem ao parasitismo microbiano. Os linfócitos OKT8, por sua vez, respondem aos antígenos estranhos associados às moléculas da classe I do CPH<sup>20</sup>, lisando diretamente as células que expressam antígenos micobacterianos e, talvez, ampliando também a lise celular através da produção de citocinas<sup>16,19</sup>. Recentemente, observou-se que outra classe de linfócito T (CD4-8- ou Tgama/delta) também é capaz de reagir aos antígenos micobacterianos *in vitro* através de um mecanismo independente do CPH<sup>21</sup>. Como eles estão presentes na superfície epitelial do pulmão normal, vêm sendo objeto de estudo para elucidar seu papel na defesa do hospedeiro contra as micobactérias.

As ações locais de defesa imune contra o BK determinam processo inflamatório intenso que pode levar à lesão tecidual, com conseqüente formação de granuloma, necrose de caseificação e fibrose, elementos patológicos típicos da lesão tuberculosa provocada pela hipersensibilidade. Num granuloma bem organizado, é possível imaginar um equilíbrio entre a lise dos macrófagos infectados pelos linfócitos T8 e a captação das micobactérias liberadas por novas células monocíticas recrutadas ao local, as quais, sob a influência das linfocinas secretadas pelo linfócitos T4 e Tgama/delta, são ativadas para limitar a multiplicação do *M. tuberculosis*. A probabilidade de uma infecção tuberculosa evoluir para doença é diretamente proporcional à reação de hipersensibilidade que ela determina, ao número de bacilos infectantes e à sua virulência, e inversamente proporcional à resistência natural

e adquirida do hospedeiro (Fórmula de Rich). A resistência natural é geneticamente determinada, enquanto a adquirida é produto de infecções frustradas por micobactérias e é ampliada pela vacinação BCG.

Quando os mecanismos de defesa são suplantados pelos bacilos, a doença poderá ocorrer. Diversos fatores podem interferir na efetividade destes mecanismos: idade (organismos muito jovens e organismos muito idosos têm intensidade menor de resposta imune), estado nutricional (em deficiências nutricionais severas, como no *kwashiorkor*, p. ex., a função dos linfócitos T está comprometida), características genéticas (a resistência natural ao BK é geneticamente definida e tem traços étnicos marcados), doenças neoplásicas, alterações endócrinas (diabetes, p. ex.), alcoolismo, tabagismo, silicose, gastrectomia, viroses (a AIDS é o principal exemplo), uso de medicação imunodepressora, e outros.

Após a infecção pelo HIV há perda progressiva de linfócitos T4 ("helper"), o que conduz ao desenlace fatal do organismo infectado. Na fase inicial da infecção pelo HIV, a replicação viral é significativa, havendo viremia associada à detecção de proteína do core viral p24, a qual decai rapidamente<sup>23</sup>. O período de latência clínica que pode ocorrer a seguir é conseqüência das ações imunes específicas que têm lugar, embora a replicação viral possa continuar ocorrendo nos linfonodos neste período de acalmia clínica. Com o passar do tempo, não só o número de "T helper" cai, como a proporção destas células infectadas pelo HIV aumenta. Diversas condições e fatores podem interagir, *in vitro*, aumentando a reprodução viral e a proporção de células infectadas - infecções virais (citomegalovírus, vírus de Epstein Barr, HTLV-I e herpesvírus VI), mitógenos e linfocinas (FNT $\alpha$ , interleucina 6). A imunodepressão associada à infecção pelo HIV envolve tanto a imunidade celular como a humoral, tendo sido detectadas não só conseqüências do comprometimento dos linfócitos CD4+ (não reconhecimento de antígenos solú-

veis, diminuição da produção de linfocinas, ausência de respostas de hipersensibilidade tardia e diminuição numérica de "T helper") como ativação policlonal de linfócitos B, diminuição da capacidade dos macrófagos de atuarem como apresentadores de antígenos e aumento de imunocomplexos circulantes.

Atualmente, a infecção pelo HIV constitui o fator de risco mais importante para a doença tuberculosa observado nos últimos 100 anos nos indivíduos infectados pelo bacilo tuberculoso. Como o HIV está presente no trato respiratório inferior<sup>22,23</sup>, suas ações antagonizando os mecanismos celulares locais de defesa imune fazem com que o risco de progressão de uma infecção tuberculosa à doença ativa possa ser de 2 a 13 vezes maior nos indivíduos HIV soropositivos (HIV+) do que nos HIV soronegativos (HIV-)<sup>24, 25, 26</sup>. A infecção pelo HIV compromete ambas as linhagens celulares - linfócitos e macrófagos - envolvidas na defesa contra o BK. Presentemente, acredita-se que os macrófagos possam ser reservatórios do HIV mais importantes que os linfócitos CD4+ a nível dos órgãos<sup>27</sup>, enquanto os últimos o são no sangue periférico<sup>28</sup>. Enquanto nos linfócitos, o HIV afeta tanto o número quanto a função das células T4, fator chave para a deficiência imunológica observada na AIDS<sup>29</sup>, nos macrófagos, o HIV não parece afetar seu número, porém algumas de suas funções efetoras são prejudicadas: fagocitose<sup>30</sup> e quimiotaxia (primeiro passo no reconhecimento e destruição de patógenos microbianos)<sup>31, 32</sup>, principalmente. A medida que a imunossupressão causada pelo HIV progride, a tuberculose pode surgir tanto por reativação de uma infecção anterior (tuberculose de reativação endógena) como em conseqüência de falha nos mecanismos de defesa de uma infecção recente (tuberculose exógena).

Não há qualquer dúvida sobre os efeitos deletérios da infecção pelo HIV sobre a tuberculose, mas o outro lado da moeda também merece ser considerado. Em primeiro lugar, o BK é mais virulento que o *P. carinii* ou o *T. Gondii*, agentes

etiológicos de outras complicações frequentes no aidético - pneumocistose e toxoplasmose. Talvez por esta razão, estudos prospectivos<sup>33,34</sup> comparando a contagem de CD4+ em pacientes com tuberculose recém-diagnosticada (441 e 326/mm<sup>3</sup>, respectivamente) com a de pacientes portadores de pneumocistose ou de encefalite por *T. Gondii* (<200/mm<sup>3</sup>) indicaram que a tuberculose apareceria antes da pneumocistose ou da toxoplasmose, o que está de acordo com o que vem sendo observado na prática clínica. Parece que, de alguma forma, o desenvolvimento de tuberculose ativa em um portador de HIV acelera a progressão da doença subjacente, coerentemente com a maior parte das observações que o diagnóstico de tuberculose precede ou coincide com o de AIDS. Como 1) estudos *in vitro* indicam que os macrófagos infectados pelo HIV transformam-se posteriormente em células multinucleadas que se comportam como verdadeiras fábricas do vírus e 2) os macrófagos são importantes meios de transporte do vírus nas pessoas infectadas pelo HIV, é possível que os efeitos que o BK exerce sobre os macrófagos estimulem a replicação viral *in vivo*<sup>35</sup>. Outra possibilidade seria através do efeito do BK sobre o CD4+ infectado pelo HIV, já que está demonstrado que a reativação celular induzida pelo bacilo causa a morte da célula<sup>36,37</sup>, incrementando o ritmo de destruição das células T CD4+. Na verdade, estes mecanismos teóricos não são excludentes e é provável que a progressão da doença seja produto de diferentes mecanismos que atuam como coadjuvantes.

### Conseqüências Epidemiológicas da Interação HIV/BK

O impacto da AIDS sobre a situação epidemiológica da tuberculose é diferente nos países desenvolvidos, quando comparado ao seu efeito sobre aqueles em desenvolvimento (eufemismo para designar as regiões sub-desenvolvidas). Nos EEUU, Europa e Austrália, a AIDS é mais observada em homens jovens (20-49 anos) homossexuais, bissexuais ou usuários de drogas intravenosas. Além dis-

so, tanto na Europa como nos EEUU, o percentual da população jovem infectada pelo BK no passado é baixo<sup>1, 2, 6, 37, 38</sup>. Nessas regiões, o risco de infecção tuberculosa diminuía em cerca de 10 a 14% ao ano, ou seja, era dividido por 2 a cada 5 ou 7 anos, durante os últimos 40 anos<sup>38</sup>. Conseqüentemente, a prevalência de infecção tuberculosa entre os indivíduos com atualmente entre 20 e 50 anos é baixa - 0,4% entre os com 20 anos e 12% entre os com 50, na Holanda, por exemplo<sup>39</sup>. Isto posto, particularmente na Europa, é muito baixa a probabilidade de se encontrar jovens infectados pelo HIV que já tivessem sido infectados pelo BK e, por conseguinte, a situação epidemiológica da tuberculose não deverá sofrer deterioração significativa. Nos EEUU, entre 3.039 doentes tuberculosos provenientes de 29 clínicas de 7 áreas metropolitanas, a média de soroprevalência positiva para HIV foi 3%<sup>40</sup>. Ainda nos EEUU, estima-se que o risco anual de reativação endógena da tuberculose, graças a progressão da depressão da imunidade celular, entre indivíduos HIV+ reatores à prova tuberculínica, seja de 7,9%<sup>41</sup>.

Na Espanha, por exemplo, a probabilidade de co-infecção pelo *M. tuberculosis* e pelo HIV foi estimada em 0,0465%, superior a dos EEUU (0,0275%) e a da Holanda (0,0193%)<sup>42</sup>. Estima-se que Europa, EEUU, Japão, Canadá, Austrália e Nova Zelândia concorram com menos de 6% dos indivíduos co-infectados pelo HIV e pelo BK<sup>1</sup> (Quadro 2). Já nos países em desenvolvimento, a queda anual do risco de infecção tem sido baixa, da ordem de 1 a 2% nas últimas 4 décadas<sup>37</sup>. Nestas regiões, onde a prevalência de tuberculose é elevada, as possibilidades são diferentes. A proporção de infectados pelo BK é alta em praticamente todas as faixas etárias e o número absoluto de casos de tuberculose aumentará nos países nos quais a AIDS representa

um sério problema sanitário. Nestes países, a co-infecção é demonstrada pela alta proporção de soroprevalência positiva para HIV entre os portadores de tuberculose ativa.

Dados de diversos países africanos e do Haiti (coletados entre 1985 e 1990) revelaram que ela variava entre 17 e 66%<sup>4, 43, 44, 45, 46, 47</sup>. (Quadro II).

No Brasil, segundo informe do Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis / AIDS (DST/AIDS)<sup>48</sup>, o número de casos de AIDS notificado a cada ano evoluiu de 40 (entre 1980 e 83) a 14.038 (janeiro de 1992 a 2 de outubro de 93), com o total acumulado de 43.455 doentes (até 2/10/93). Esse número vem crescendo entre as mulheres desde 1986, modificando a razão homem/mulher de 17/1, em 1986, para 5/1, em 1993, e o padrão de transmissão vem acompanhando as mudanças que ocorrem em diversos outros países. Dentre os doentes notificados até o início de outubro deste ano, 59,6% foram contaminados pela via sexual, 27,8% pela sanguínea, 2% foram resultados de contaminação perinatal e 10,7% por outras. Entre eles, 2,8% eram menores que 10 anos, 36,2% tinham entre 10 e 29 anos, 58,3% tinham entre 30 e 60 anos, e 1,9% mais que 60 (0,8% eram de idade ignorada). Se analisada a distribuição apenas dos indivíduos maiores de 15 anos segundo a categoria da exposição, veremos que em cerca de 83,3% deles apenas 1 fator de exposição foi notificado (sexual = 67,3%; usuário de drogas intravenosas = 26,8%; via sanguínea = 5,9%). Dentre o restante (16,7%), 36% foram enquadrados em categorias múltiplas (homo-bissexual/drogas = 74,4%; homo-bissexual/drogas/via sanguínea = 2%; homo-bissexual/via sanguínea = 14,7%; drogas/via sanguínea = 8,8%) e em 64% não foi possível categorizar qual o tipo de exposição responsável pela infecção. A tuberculose foi a terceira doença associada mais comum quando da notificação do caso de AIDS (18,4%), ficando abaixo da candidíase (47,8%) e da pneumonia por *P. carinii* (30,2%). Foram informados, até 02 de outubro de 1993,

**Quadro 2 - Distribuição estimada de indivíduos infectados pelo HIV e pelo BK. Janeiro de 1992. Grupo etário: 15-49 anos<sup>4</sup>.**

Região	HIV+	PPD+*	HIV+ PPD+	
	(x 1.000)	(%)	(x 1.000)	(%)
África <sup>(1)</sup>	6.500	48	3.120	77,8
Américas <sup>(2)</sup>	1.000	30	300	7,5
Mediterrâneo Ocidental <sup>(1)</sup>	50	23	11	0,3
Sudeste Asiático <sup>(1)</sup> e Pacífico Oriental <sup>(3)</sup>	1.020	40	408	10,2
Europa <sup>(1)</sup> e outros <sup>(4)</sup>	1.550	11	170	4,2
<b>Total</b>	<b>10.120</b>	<b>34</b>	<b>4.009</b>	<b>100</b>

\* - Infectado pelo BK

(1) - Inclui todos os países associados à OMS

(2) - Inclui todos os países associados à OMS exceto EEUU e Canadá

(3) - Inclui todos os países associados à OMS exceto Japão, Austrália e Nova Zelândia

(4) - Inclui EEUU, Canadá, Japão, Austrália e Nova Zelândia

17.973 (41%) óbitos entre os 43.455 doentes notificados.

**Comentários finais**

O impacto da pandemia da AIDS sobre a situação epidemiológica da tuberculose é tão grande que, se não definidas e implementadas estratégias adequadas, os meios atuais de controle da tuberculose poderão não ser capazes de conter o aumento do número de casos que vem sendo identificado em diversos países. Nas regiões com grande prevalência de infectados pelo BK e pelo HIV, é fundamental assegurar taxa de cura elevada dos doentes tuberculosos descobertos, particularmente dos bacilíferos, para reduzir o risco de infecção e conter a deterioração da situação epidemiológica dessa doença.

O conhecimento acumulado sobre a associação tuberculose/AIDS permite concluir que: no curso da infecção pelo HIV, a tuberculose costuma se apresentar antes das infecções oportunistas e pode preceder o diagnóstico de AIDS; as formas extrapulmonares e disseminadas de tuberculose são mais frequentes nos HIV+ do que nos HIV-; apesar dos fatos conhecidos sobre sua associação com a AIDS, a tuberculose continua sendo prevenível e curável. Finalmente, nas áreas de alta prevalência de tuberculose, deve-se investigar a presença de tuberculose ativa

**Quadro 3 - Indicação de quimioprofilaxia ou de tratamento da tuberculose entre os HIV+<sup>48</sup>.**

"Status" tuberculínico	Radiologia	Bacteriologia (direto ou cultura)	Medida a tomar
PPD +	Normal	Não necessita	Quimioprofilaxia
	Anormal		Quimioprofilaxia
	Cicatricial		
PPD -	Anormal	Negativa	Repetir investigação bacteriológica
	Lesão em atividade (típica ou não)		Quimioterapia
		Positiva	Quimioterapia
	Normal	Não necessário (bacteriol. se sintomático)	Manter acompanhamento
	Anormal	Negativa	Repetir investigação bacteriológica
	Cicatricial		Quimioprofilaxia
		Positiva	Quimioterapia
	Anormal	Negativa	Quimioterapia
	Lesão compatível com TB ativa	Positiva	Quimioterapia

ou inativa nas pessoas HIV+; suspeitar e pesquisar a presença do HIV nos doentes com tuberculose ativa (particularmente se a doença é grave ou extrapulmonar) ou se a tuberculose se apresenta em indivíduos com comportamento de risco para infecção pelo HIV (parceiro sexual de pessoa HIV+; homossexual masculino; usuários de drogas injetáveis; prostituta(o)s; hemotransfundidos; crianças nascidas de

mães HIV+; parceiro(a)s sexuais de pessoas com comportamento de risco, particularmente aqueles que não usam proteção (preservativo) durante o ato sexual; associação com outra afecção comumente associada à AIDS (Pneumocistose, p. ex.) e quando há comprovação bacteriológica de resistência múltipla aos tuberculostáticos.

As alterações na patobiologia da tu-

berculose decorrentes da concomitância da infecção pelo HIV podem dificultar a investigação diagnóstica da primeira. Por esta razão, o DST/AIDS, em conjunto com a Coordenação de Pneumologia Sanitária do Ministério da Saúde, propôs um roteiro para definir indicações de profilaxia ou de tratamento da tuberculose entre os HIV+ (Quadro 3)<sup>48</sup>.

No Brasil, o tratamento preconizado para o portador de tuberculose HIV+ é o mesmo usado nos tuberculosos HIV- (Esquema 1 = 2RHZ/4RH), porém prolongando-se o período do esquema duplo por mais 3 meses. A duração total do tratamento é, portanto, de 9 meses<sup>48</sup>. Da mesma forma, a vacinação BCG continua indicada para todas as crianças, independentemente de serem HIV+ ou HIV-. A vacina está contraindicada apenas nas crianças HIV+ com sinais e sintomas de AIDS<sup>48</sup>.

**Agradecimento: Agradeço à Maria Beatriz C. Campos pela revisão gramatical deste texto.**

#### Referências bibliográficas

1 - Sudre P ten Dam G, Kochi A. Tuberculosis: a global view of situation today. *Bull WHO* 1992; 70: 149-59. 2 - Bulla A. Revisión de la morbilidad y de la mortalidad por tuberculosis en el mundo. *Bol UICTE* 1981; 56: 121-7. 3 - Slutkin G, Leowski J, Mann J. The effects of the AIDS epidemic on the tuberculosis problem and tuberculosis programmes. *Bol UICTE* 1988; 63(2): 22-5. 4 - Raviglione MC, Narain JP, Koshi A. HIV-associated tuberculosis in developing countries: clinical features, diagnosis and treatment. *Bull WHO* 1992; 70(4): 515-26. 5 - World Health Organization. Global Programme on AIDS. The HIV/AIDS Pandemic: 1993 overview. *WHO/GPA/CNP/EVA* 93.1. 6 - Tuberculosis Programme. Division of Communicable Diseases. World Health Organization. Tuberculosis notification update, July 1992. *WHO/TB/92.169*. 7 - World Health Organization. Global Programme on AIDS. The current global situation of the HIV/AIDS Pandemic. 1 July 1993. 8 - Chin J, Sato PA, Mann JM. Projections of HIV infections and AIDS cases to the year 2.000. *Bull WHO* 1990; 69: 1-11. 9 - Murray JF, Garay SM, Hopewell PC, Mills J, Snider GL, Stover DE. Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome: An update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 504-9. 10 - Rouillon A, Perdrizet S, Parrot R. Transmission of tubercle bacilli: the effects of chemotherapy. *Tubercle* 1975; 57: 275-99. 11 - Grzybowski S, Barnett GD, Styblo

K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull IUAT* 1975; 50: 90-106. 12 - Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. *Advances in Tuberculosis Research* 1980; 20: 1-63. 13 - Stanford JL. Avances recientes en la inmunoterapia de la tuberculosis. *Bol UICTE* 1989; 64(1): 12-3. 14 - Rook GAW, Foley NM, Meager A. ¿Cuál es el mediador del componente inmunopatológico de la respuesta inmune a *Mycobacterium tuberculosis*? ¿Es posible neutralizar este componente? *Bol UICTE* 1990; 65(2-3): 25-8. 15 - Rook GAW, Taverne J, Leveton C & Steele J. The role of gamma interferon, vitamin D3 metabolites and Tumor Necrosis Factor in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunology* 1987; 62: 229-34. 16 - Flesh IEA, Kaufmann SHE. Attempts to characterize the mechanisms involved in mycobacterial growth inhibition by gamma-interferon activated bone marrow macrophages. *Infect Immunol* 1988; 56: 1464-9. 17 - Rose RM. Inmunología del pulmón en la infección VIH: bases fisiopatológicas para el desarrollo de una tuberculosis en el contexto del SIDA. *Bol UICTE* 1991; 66: 15-20. 18 - Moreno C, Taverne J, Mehler A, Bate CA, Brealey RJ, Meager A, Rook GAW & Playfair JHL. Lipoarabinomanann form *Mycobacterium tuberculosis* induces the production of Tumor Necrosis Factor from human and murine macrophages. *Clin Exp Immunol* 1989; 62: 229-34. 19 - Silva CL, Tincani I, Brandão-Filho SL & Faccioli LH. Mouse cachexia induced by trehalose dimycolate from *Nocardia asteroides*. *J Gen Microbiol* 1988; 76: 240-5. 20 - Kaufmann SHE. *In vitro* analysis of the cellular mechanisms involved in immunity to tuberculosis. *Rev Infect Dis* 1989; 2 (Suppl 2): S448-54. 21 - Janis EM, Kaufmann SHE, Sheartz RH, Pardoll DM. Activation of gamma/delta T cells in the primary immune response to *M. tuberculosis*. *Science* 1989; 244: 713-5. 22 - Dean NC, Golden JA, Evans LA, Wamock ML, Addison TE, Hopewell PC et al. Human immunodeficiency virus recovery from bronchoalveolar lavage fluid in patients with AIDS. *Chest* 1988; 93: 64-7. 23 - Linneman CC Jr, Baughman RP, Frame PT, Floyd R. Recovery of human deficiency virus and detection of p24 antigen in bronchoalveolar lavage fluids from adults patients with AIDS. *Chest* 1991; 132: 10-6. 24 - Sunderam G, McDonald RJ, Maniatis T, Oleske J, Kapila R, Reichman LB. Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *JAMA* 1986; 256: 362-6. 25 - Rose R. Inmunología del pulmón en la infección VIH: bases fisiopatológicas para el desarrollo de una tuberculosis en el contexto del SIDA. *Bol UICTE* 1991; 66: 15-20. 26 - Styblo K. Impacto de la infección VIH en la epidemiología mundial de la tuberculosis. *Bol UICTE* 1991; 66: 27-33. 27 - Gendelman HE, Orenstein JM, Baca LM, Weiser B, Burger H, Kalter DC et al. The macrophage in the persistence and pathogenesis of HIV infection. *AIDS* 1989; 3: 475-95. 28 - Schnitman SM, Psallidopoulos MC, Lane HC, Thompson L, Baseler M, Massari T et al. The reservoir for HIV-I in human peripheral blood is a T cell that maintains expression of CD4. *Science* 1989; 245: 305-8. 29 - Fauci AS. The human

immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science* 1988; 245: 305-8. 30 - Spear GT, Kessler HA, Rothberg L, Phair J, Landay AL. Decreased oxidative burst activity of monocytes from asymptomatic HIV-infected individuals. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 54: 184-91. 31 - Smith PD, Ohura K, Masur H, Lane HC, Fauci AS, Wahl SM. Monocyte function in the acquired immune deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1984; 74: 2121-8. 32 - Wahl SM, Allen JB, Gartner S, Orenstein JM, Popovic M, Chenoweth DE et al. HIV-I and its envelope glycoprotein down-regulate chemotactic ligand receptors and chemotactic function of peripheral blood monocytes. *J Immunol* 1989; 142: 3553-9. 33 - Miro JM, Malloles J, Catell JM, Buire E, Gellart T, Boriano JM. CD4+ T lymphocyte counts and opportunistic infections (OI) or Kaposi's sarcoma (KS) in Spanish AIDS patients. *Proc 2nd Euro Conf Clin Aspects HIV Infection, March 1990, Brussels, abstract no 43*. 34 - Theuer CP, Hopewell PC, Elias D, Schecter GF, Rutherford GW, Chaisson RE. Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. *J Infect Dis* (in press). 35 - Gendelman HE, Orenstein JM, Baca LM, Weiser B, Burger H, Kalter DC, Meltzer MS. Editorial review, the macrophage in the persistence and pathogenesis of HIV infection. *AIDS* 1989; 3: 475-95. 36 - Edwards D, Kilpatrick C. The immunology of mycobacterial diseases. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1062-71. 37 - Hod P, Pomerantz RJ, Kaplan JC. Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1987; 317: 278-86. 38 - Styblo K. Impacto de la infección VIH en la epidemiología mundial de la tuberculosis. *Bol UICTE* 1991; 66: 27-33. 39 - Styblo K. La eliminación de la tuberculosis en Holanda. *Bol UICTE* 1990; 64: 54-61. 40 - Hnath R et al. HIV Seroprevalence in patients attending tuberculosis clinics in the United States. *Proceedings of the VI International Conference on AIDS, San Francisco, California, 20-24 June 1990. Abstrat ThV 726*: 306. 41 - Selwyn PA et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989; 320: 545-50. 42 - Cayla JA, Jansa JM, Plasencia A, Batalla J, Parellada N. Impacto de la tuberculosis en la nueva definición de SIDA en Barcelona. *Bol UICTE* 1991; 66: 45-7. 43 - Cathebras P et al. Tuberculose et infection par le virus de l'immunodeficiency humaine en République Centrafricaine. *Médecine tropicale* 1988; 48: 401-7. 44 - Standaert B et al. The association of tuberculosis and HIV infection in Burundi. *AIDS research and human retroviruses* 1989; 5: 247-51. 45 - Colebunders RL et al. HIV infection in patients with tuberculosis in Kinshasa, Saire. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1082-5. 46 - Eriki PP et al. The influence of human immunodeficiency virus infection on tuberculosis in Kampala, Uganda. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 185-7. 47 - Long R et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 on tuberculosis in rural Haiti. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 69-73. 48 - AIDS - Boletim Epidemiológico VI (9): semana epidemiológica 36-39/outubro/93.