

# **Análise Comparativa da Tuberculose Pulmonar e Extrapulmonar em pacientes testados para HIV cadastrados no Hospital Clementino Fraga (PB), período 2008 a 2011.**

Comparative Analysis of Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis in registered patients tested for HIV in the Hospital Clementino Fraga (PB), period 2008 to 2011.

## **AUTORES**

ICARO DANIEL CARRILHO DIOGENES - Estudante do 12º período do curso de Medicina da UFPB – João Pessoa, PB

End: Rua Antonio Miguel Duarte, 50 – Bancários – João Pessoa , PB

Email: icarocarrilho@gmail.com

Tel: (83) 88166716

CONSTANTINO GIOVANNI BRAGA CARTAXO - Professor doutor em medicina tropical pela Universidade Federal de Pernambuco e professor titular do departamento de pediatria e genética da Universidade Federal da Paraíba.

E-mail: constancartaxo@gmail.com

## **RESUMO**

**OBJETIVO:** Analisar comparativamente os pacientes com tuberculose pulmonar (TBP) e tuberculose extrapulmonar (TBEP) nos testados para HIV.

**MÉTODOS:** Este estudo retrospectivo compara pacientes cadastrados, no período de 2008 a 2011, no Hospital Clementino Fraga com relação à TBP e TBEP, analisando dados demográficos e clínicos.

**RESULTADOS:** Um total de 1997 pacientes com tuberculose foram registrados neste estudo, com 248 (12,4%) com TBEP e 1707 com (85,5%) TBP. São portadores de HIV 366 (18,3%) enquanto 1631 (81,7%) não o são. Não houve diferenças significativas em portadores de HIV entre os grupos de TBP e TBEP. O tipo de TBEP mais envolvido foi a ganglionar (36,5%). O aparecimento de TBEP do tipo ganglionar e miliar se associa a co-infecção com HIV, enquanto que o tipo pleural se associa ao não infectado pelo HIV.

**CONCLUSÃO:** Este estudo define que não existiu diferenças nas variáveis estudadas na comparação entre TBEP em comparação com TBP nos relação aos infectados pelo HIV, mas consegue-se mostra uma maior razão de chance entre TBEP e a co-infecção com HIV. A

consciência destes fatores é essencial para que os médicos tenham um alto índice de suspeita para um diagnóstico preciso e oportuno.

**Palavras-chaves:** Tuberculose, HIV, infecções oportunistas relacionadas ao HIV

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To comparatively evaluate patients with pulmonary tuberculosis (PTB) and extrapulmonary tuberculosis (EPTB) in tested for HIV.

**METHODS:** This retrospective study compares patients registered in the period 2008-2011, the Hospital Clementino Fraga regarding PTB and EPTB, analyzing demographic and clinical data.

**RESULTS:** A total of 1997 TB patients were enrolled in this study, with 248 (12.4%) with EPTB and with 1707 (85.5%) TBP. Have HIV 366 (18.3%) while 1631 (81.7%) are not. There were no significant differences in HIV among groups of PTB and EPTB. The type of TBEP was more involved lymph nodes (36.5%). The appearance of TBEP ganglionic-type miliary and is associated with co-infection with HIV, while type is associated with pleural not infected with HIV.

**CONCLUSION:** This study establishes that there was no differences in the variables studied when comparing EPTB compared with PTB in relation to HIV-infected, but manages to show a higher odds ratio between EPTB and co-infection with HIV. Awareness of these factors is essential for physicians to have a high index of suspicion for accurate diagnosis and timely.

**Keyword:** Tuberculosis, HIV, Tuberculosis, pulmonary, mycobacterium tuberculosis

## INTRODUÇÃO

A tuberculose é um problema de saúde pública no mundo. Estima-se que um terço da população mundial está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, conhecido também como bacilo de Koch, e todo ano 54 milhões de pessoas se infectam, 6,8 milhões desenvolvem a doença e 3 milhões evoluem para o óbito pelo mundo. <sup>1</sup>

Em relação ao Brasil, estima-se que cerca de 129.000 casos de tuberculose ocorram por ano no Brasil, dos quais cerca de 90.000 são notificados e mais de 5 mil mortes anuais pela tuberculose. Pode-se afirmar que o *Mycobacterium tuberculosis* é o agente infeccioso que causa mais mortalidade no mundo.<sup>2</sup>

Tuberculose extrapulmonar (TBEP) é o resultado da disseminação do bacilo da tuberculose a partir de um foco inicial nos pulmões logo após primoinfecção. A disseminação é principalmente por meio da via linfo-hematogênica, com a dispersão dos bacilos da tuberculose por quase todos os órgãos e tecidos do corpo.<sup>3</sup> As bactérias podem permanecer dormentes por anos em determinados locais antes de causar doença. A TBEP pode afetar praticamente todos os órgãos, e tem uma larga variedade de manifestações clínicas, o que provoca dificuldades e atrasos no diagnóstico. Obtenção de material para cultura é necessário para confirmação de TBEP.<sup>4</sup>

Ao contrário do aumento do número de casos em países em desenvolvimento, houve uma diminuição constante de casos de tuberculose (TB) nos países industrializados devido a melhorias das condições sociais e da disponibilidade de drogas eficazes contra a tuberculose. Embora o número total de casos de TB tenha diminuído, a redução nos casos de TBEP foi menor, resultando num aumento proporcional de TBEP em relação ao de TB.<sup>5,6</sup>

Entre as comorbidades relacionadas à TB, uma das principais é a infecção pelo HIV. Em 2005, a incidência dessa infecção no Brasil era de 20,7/100.000 habitantes. Conseqüentemente, a taxa de coinfeção TB/HIV no Brasil era de 14% e no estado de São Paulo, 13%.<sup>7</sup> Na era antes da síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV), e em estudos envolvendo adultos imunocompetentes, tem-se observado que TBEP constituía cerca de 15 a 20 por cento de todos os casos de TB. Em pacientes HIV-positivos, TBEP se apresenta com mais de 50% de todos os casos de TB.<sup>8,9</sup>

Diante do exposto, percebe-se que a TBEP, já foi bastante estudada em diversas análises, mas nenhum aconteceu em João Pessoa/PB, quando se trata de relacionar a TB e TBEP em pacientes testados para HIV, justificando assim a realização deste estudo, cuja meta será analisar a relação dos casos de TB e TBEP em relação ao HIV nos pacientes registrados no Hospital Clementino Fraga (PB), entre 2008 e 2011.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo retrospectivo, do tipo descritivo analítico, fundamentado em pesquisa com dados secundários do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) sobre os casos de TBEP entre os anos de 2008 a 2011. A pesquisa foi realizada com informações a partir do banco de dados do Hospital Clementino Fraga, disponibilizado pelo setor de epidemiologia.

A população do estudo é todos os pacientes notificados, tratados e atendidos no hospital Clementino Fraga com tuberculose pulmonar e/ou extrapulmonar testados para HIV no período de 2008 a 2011. Foram coletadas e analisadas as seguintes informações: mês e ano da notificação; faixa etária do paciente; gênero; forma da tuberculose; estado sorológico do HIV; tipo de tuberculose extrapulmonar; presença e tipos de comorbidade.

Os resultados foram analisados usando o programa Epi Info, para testar a diferença entre os grupos de TBP e TBEP em relação ao HIV. As variáveis categóricas foram descritas segundo seus valores absolutos e percentuais, representadas com gráficos de área ou colunas e, para análise de possível associação será utilizado teste chi-quadrado. O teste chi-quadrado de tendência foi usado para analisar variáveis ordinais. Foi considerado significativo, nível de p menor que 5% ( $p < 0,05$ ). Para identificar os fatores associados para TBEP em relação ao controle (TB) para os potenciais confundidores, todas as variáveis associadas a um nível de significância de  $< 0,20$  na análise univariada foram incluídas em um modelo de regressão logística multivariada para análise (para trás por probabilidade ratio). Odds ratio (OR), intervalos de confiança 95% (IC 95%) e valores de p foram calculados para cada fator de risco potencial.

O Hospital Clementino Fraga aprovou a autorização para pesquisa no banco de dados. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de seres humanos do Hospital Universitário Lauro Wanderley, em João Pessoa, PB. A pesquisa foi realizada com recursos próprios do pesquisador.

## **RESULTADOS**

Durante o período do estudo, 2802 pacientes foram atendidos, diagnosticados e notificados no Hospital Clementino Fraga, destes 1997 pacientes foram testados para HIV, eram portadores do vírus 366 (18,3%) enquanto 1631 (81,7%) não eram. Dos pacientes

incluídos no estudo, 248 (12,4%) apresentaram com TBEP, 1708 (85,5%) com TBP, e 41 (2,1%) com TB+TBEP. Entre os casos de TBEP, o local mais frequentemente envolvido foi a ganglionar (36,5%), seguido da pleural (33,3%), outros (12,9%), miliar (6,8%), ossea (3,6%), ocular (2,2%), cutânea (1,9%), meníngea(1,5%) , laringea ( 0,7%) e geniturinaria (0,5%).

Já a prevalência dos pacientes infectados pelo HIV foi ganglionar (48,6%), pleural (17,1%), miliar (15,7%) e outros (18,6%). Dos não portadores de HIV foi pleural (38,2%), ganglionar (33,6%), miliar (6,0%) e outros (22,2%).

**Tabela 1. Comparação das características demográficas e comorbidades entre pacientes portadores ou não de HIV atendidos no Hospital Clementino Fraga, João Pessoa, PB – 2008 a 2011**

Características	HIV positivos		HIV negativos		Valor P
	(n =366)	N (%)	(n = 1631)	N(%)	
Faixa Etária	<15a	3 (0,8)	27 (1,7)	0,000	
	Entre 16a e 30a	96 (26,2)	592 (36,3)		
	Entre 31a e 60a	253 (69,1)	869 (53,3)		
	>60a	14 (3,8)	143 (8,8)		
Sexo	Feminino	105 (28,7)	505 (31,0)	0,393	
	Masculino	261 (71,3)	1126 (69,0)		
Forma da TB	Pulmonar	295 (82,9)	187 (88,3)	0,005	
	Extrapulmonar	61 (17,1)	373 (11,7)		
Diabetes	Sim	8 (2,3)	125 (7,7)	0,000	
	Não	346 (97,7)	1492 (92,3)		
Alcoolismo	Sim	81 (23,3)	373 (23,1)	0,930	
	Não	266 (76,7)	1240 (76,9)		
Doença Mental	Sim	13 (3,7)	48 (3,0)	0,508	
	Não	343 (96,3)	1563 (97,0)		

**Tabela 2. Associação entre tipos de tuberculose extrapulmonar em relação ao HIV nos pacientes atendidos no Hospital Clementino Fraga, no período de 2008 a 2011**

		HIV +	HIV-	OR	IC 95%	Valor P
		N (n%)	N (n%)			
Pleural	Sim	12(17,1)	83(38,2)	0,334	0,169-0,659	0,001
	não	58(82,9)	134(61,8)			
Ganglionar	Sim	34(48,6)	73(33,6)	1,863	1,078-3,219	0,025
	Não	36(51,4)	144(66,4)			
Miliar	Sim	11(15,7)	13(6,0)	2,926	1,246-6,870	0,011
	Não	59(84,3)	204(94,0)			
Outros	Sim	13(18,6)	48(22,1)	0,803	0,406-1,589	0,528
	Não	57(81,4)	169(77,9)			

Neste estudo, o sexo masculino foi mais prevalente com 1387 (69,5%) contra 610 (30,5%) que era do sexo feminino. Destes pacientes 454 (22,7%) eram alcoolistas contra 1506 (75,4%) que não eram. De todos os pacientes, 133 (6,7%) tinham diabetes e 1838 (92%) não tinha. Apresentaram doença mental 61 pacientes (3,1%) e sem 1906 (95,4%).

**Tabela 3. Comparação das características demográficas e comorbidades entre pacientes com TBP e TBEP portadores de HIV atendidos no Hospital Clementino Fraga, João Pessoa, PB – 2008 a 2011**

Características		Pacientes TBP		Pacientes TBEP		Valor P
		(n =2382)	N (%)	(n = 370)	N(%)	
Faixa Etária	<15a	3	(1,0)	0	(0,0)	0,594
	Entre 16a e 30a	81	(27,5)	13	(21,3)	
	Entre 31a e 60a	201	(68,1)	45	(73,8)	
	>60a	10	(3,4)	3	(4,9)	

Sexo	Feminino	84	(28,5)	19	(31,1)	0,675
	Masculino	211	(71,5)	42	(68,9)	
Diabetes	Sim	8	(2,8)	0	(0,0)	0,361
	Não	278	(97,2)	58	(100,0)	
Alcoolismo	Sim	71	(25,3)	9	(15,8)	0,125
	Não	210	(74,7)	48	(84,2)	
Doença Mental	Sim	11	(3,8)	2	(3,4)	1,000
	Não	277	(96,2)	56	(96,6)	

## DISCUSSÃO

Tuberculose pode envolver praticamente qualquer tecido ou órgão nas suas diversas formas de TBEP. Para fazer diagnóstico correto da TBEP é essencial suspeitar, mas frequentemente os sintomas variam de acordo com os locais afetados e os pacientes podem ter poucos ou nenhum dos sinais e sintomas clássicos como tosse, febre vespertina, sudorese, perda de peso ou anorexia, dificultando, assim, o diagnóstico.<sup>9</sup> Além disso, para estabelecer a confirmação de uma TBEP, os procedimentos invasivos com frequência, são necessários, tornando o diagnóstico ainda mais trabalhoso.<sup>1</sup> Devido a isto, deve-se ter informação sobre as características demográficas e os padrões de comorbidades associados a esta doença, para assim levar a uma suspeita maior e, dessa forma, ao diagnóstico.

Uma das comorbidades associadas a TBEP é a presença de coinfeção com o HIV, de acordo com outros relatórios já publicados.<sup>10-13</sup> Também comprovamos tal associação quando comparamos neste estudo as diferenças entre os grupos de HIV positivo e negativo em relação a diversas variáveis, entre estas a forma da tuberculose (Tabela 1). Observa-se uma diferença significativa de proporção de 17,1% de TBEP nos infectado pelo HIV contra 11,7% de TBEP no grupo dos não infectados. Isso reforça juntamente com a literatura,<sup>14</sup> a idéia da presença do HIV como fator associado para TBEP, quando ocorre a infecção pela micobactéria. Acredita-se que esta associação se deva ao fator imunossupressor do HIV, permitindo que focos de TB nos diversos órgão se ativem, causando, assim, a forma da doença extrapulmonar.<sup>9,11</sup>

Quando se analisa a comparação entre TBP e TBEP nos pacientes com HIV (Tabela 3), não observamos nenhuma diferença significativa. Isso pode ter acontecido devido a número limitado de variáveis analisadas neste estudo. Em outras publicações, onde apresentam análise de fatores de risco entre TBP e TBEP, são demonstrado que o sexo, idade mais jovem, não-alcoolista e o não-diabetes estão associados ao aparecimento de TBEP.<sup>1</sup> Quando se analisa apenas os pacientes HIV, essas associações deixam de acontecer; isso é importante pois se esta afirmação for verdadeira, quando estivermos diante de um soro positivo, não se necessitará prestar atenção a outros fatores de risco para TBEP. A explicação para isto pode ser objetivo de futuras análises.

Verifica-se também um comportamento diferente em relação aos tipos de tuberculose extrapulmonar quando se comparar com a presença ou não do HIV (Tabela 2). Observa-se que a forma ganglionar e miliar apresentam uma razão de chance maior nos portadores de HIV, o contrário da forma pleural, a qual tem uma probabilidade maior nos não portadores. Em estudo americano, realizou uma análise multivariada demonstrando que os pacientes infectados pelo HIV eram menos propensos a ter a forma pleural (odds ratio 0,3, IC de 95% de 0,2 - 0,6), como TBEP do que os pacientes não infectados pelo HIV. Também mostrou que entre os pacientes com TBEP e infecção pelo HIV, pacientes com contagem de células CD4 dos linfócitos <100 eram mais propensos a ter formas graves de TBEP (meníngea e miliar) (OR 1,6; IC de 95% 1.0 - 2.4).<sup>15</sup> Outro estudo americano, também concordou estes resultados.<sup>11</sup> Pode se concluir que os pacientes infectados pelo HIV se forem infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis*, tem entre os tipos de TBEP uma maior chance de ter forma ganglionar e miliar. O motivo se deve a fato dessas formas de TB serem disseminadas pelo corpo, onde este não consegue devido uma imunodepressão, causada por diversas causas entre estas uma infecção pelo HIV.

Neste estudo, o local mais comum de TBEP foi ganglionar, depois a pleural, miliar e ossea. Essa distribuição de TBEP é semelhante a estudos anteriores. Em um estudo no maranhão, revelou os mais comum pleural, ganglionar e miliar.<sup>2</sup> Em outro estudo em Joao pessoa, mostrou resultados semelhantes a este, pleural, ganglionar e miliar, como mais frequentes.<sup>16</sup> Em relação a estudos internacionais, uma publicação revelou o local mais comum foi a ganglionar, pleural e sistema nervoso.<sup>9</sup> Relataram que o locais mais comuns envolvidos foram o osso/articulações e gânglios linfáticos, nos Estados Unidos, enquanto o sistema geniturinário e a pele foram os locais mais comuns em um relatório de Hong Kong.<sup>14</sup>



Na China foi relatado que os sitios mais comum foram ossos e articulações, geniturinario e intestinal.<sup>1</sup> Essa diferença pode ser atribuída a diferença amostral quanto à etnia ou idade mais prevalentes nas pesquisas.

Este estudo apontou a importância do conhecimento da presença do HIV nos pacientes, bem como suas características presentes, além disso revelou outros os fatores de associação com TBEP, já revelados em outras análises publicadas. No entanto, o estudo apresenta limitações inerentes a este tipo de estudo, como o risco de uma notificação mau preenchida, informações coletas de forma erradas, dados perdidos durante os anos, entre outros vieses da pesquisa retrospectiva. Outros estudos prospectivos são indicados para superar essa limitação.

## REFÊRENCIAS

1. Lin JN, Lai CH, Chen YH, Lee SSJ, Tsai SS, Huang CK, et al. Risk factors for extra-pulmonary tuberculosis compared to pulmonary tuberculosis Int J Tuberc Lung Dis 13(5):620–625© 2009 The Union
2. Silva ATP, Monteiro SG e Figueiredo PMS. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de tuberculose extrapulmonar atendidos em hospital da rede pública no estado do Maranhão Rev. Soc. Bras. Clín. Méd;9(1), jan.-fev. 2011.
3. Sreeramareddy CT, Panduru KV, Verma SC, Joshi HS, Bates MN. Comparison of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis In Nepal- a hospital-based retrospective study BMC Infectious Diseases 2008
4. Lowieke A.M. te Beek,\*† Marieke J. van der Werf,\* Clemens Richter,‡ and Martien W. Borgdorff Extrapulmonary tuberculosis by nationality, The Netherlands, 1993-2001. Emerg Infect Dis. 2006 Sep;12(9):1375-82.
5. Zakrzewska RE. Extrapulmonary tuberculosis, risk factors and incidence. Pneumonol Alergol Pol. 2011;79(6):377-8.
6. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis in the United States, 1993–2006 Clinical Infectious Diseases 2009; 49:1350–7

7. Seiscento M, Vargas FS, Rujula MJP, Bombarda S, Uip DE, Galesi VMN. Aspectos epidemiológicos da tuberculose pleural no estado de São Paulo (1998-2005). *J. bras. pneumol.*, Jun 2009, vol.35, no.6, p.548-554
8. S.K. Sharma, A. Mohan. Extrapulmonary tuberculosis *Indian J Med Res* 120, October 2004
9. Gonzalez OY, Adams G, Teeter LD, Bui TT, Musser JM, Graviss EA. Extrapulmonary manifestations in a large metropolitan area with a low incidence of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 1178–1185.
10. Kipp AM, Stout JE, Hamilton CD, Rie AV. Extrapulmonary tuberculosis, human immunodeficiency virus, and foreign birth in North Carolina, 1993 – 2006 *BMC Public Health* 2008
11. Harris TG, Li J, Hanna BD, Munsiff SS. Changing Sociodemographic and Clinical Characteristics of Tuberculosis among HIV-Infected Patients, New York City, 1992–2005 *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50(11):1524–1531
12. Hasnain J, Memon GN, Memon A, Channa AA, Creswell J, Shah SA. Screening for HIV among tuberculosis patients: a cross-sectional study in Sindh, Pakistan *BMJ Open* 2012
13. Hwang JH, Choe PG, Kim NH, Bang JH, Song KH, Park WB et al. Incidence and Risk Factors of Tuberculosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection *Korean Med Sci* 2013; 28: 374-377
14. Yang Z, Kong Y, Wilson F, Foxman B, Fowler AH, Marrset CF, et al. Identification of Risk Factors for Extrapulmonary Tuberculosis *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38:199–205
15. Leeds IL, Magee MJ, Kurbatova EV, del Rio C, Blumberg HM, Leonard MK. Site of extrapulmonary tuberculosis is associated with HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2012 Jul;55(1):75-81
16. Coutinho LA, Oliveira DS, Souza GS, Fernandes GMC, Saraiva MG. Perfil Epidemiológico da Tuberculose no Município de João Pessoa – PB, entre 2007 – 2010 *R bras ci Saúde* 16(1):29-35, 2012