

Análise da coinfeção TB/HIV como fator de desenvolvimento da tuberculose multidroga resistente: uma revisão sistemática

Analysis of TB/HIV coinfection as development factor for multidrug resistant tuberculosis: a systematic review

Análisis de la coinfección TB/HIV como factor de desarrollo de la tuberculosis multidroga resistente: una revisión sistemática

Eric Lima Barbosa
Instituto Leônidas e Maria Deane, Fundação Oswaldo Cruz, Manaus,
Amazonas, Brasil

Antônio Levino
Instituto Leônidas e Maria Deane, Fundação Oswaldo Cruz, Manaus,
Amazonas, Brasil
Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas, Brasil

RESUMO

A tuberculose (TB) constitui um problema de saúde pública que se tem agravado nas últimas três décadas, em função do número de casos novos, associados à difusão da epidemia do vírus da imunodeficiência humana (HIV), bem como do aumento da multirresistência aos fármacos utilizados no tratamento da doença. Este artigo investiga, por meio de uma revisão sistemática da literatura científica, se a coinfeção TB/HIV tem relação com o desenvolvimento da tuberculose multidroga resistente (TBMDR), quando são comparados pacientes com e sem a coinfeção. A pergunta de pesquisa foi elaborada conforme o método PICO, no qual os participantes são os pacientes com tuberculose, a intervenção é o status de HIV, a comparação é entre portador e não portador de HIV, e o desfecho corresponde aos casos em que foi diagnosticada a TBMDR. Foram recuperados 808 estudos científicos, catalogados nas bases de dados MEDLINE/PubMed, LILACS, ISI/Thomson Reuters e SciELO.org, que utilizaram descritores específicos para cada um deles. Os artigos foram submetidos à seleção por meio da avaliação de títulos, resumos e leitura completa do texto. Do total, apenas 16 artigos preencheram os critérios de inclusão, sendo identificados: sexo masculino, média de idade de 39 anos, histórico de tratamento anterior para tuberculose e baixa contagem de células CD4 como fatores associados ao desenvolvimento da TBMDR em pacientes coinfectados. A revisão sistemática permite concluir que os pacientes coinfectados TB/HIV são mais propensos ao desenvolvimento da TBMDR.

Palavras-chave: Tuberculose; Coinfeção; HIV; Tuberculose Resistente a Múltiplos Medicamentos.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é um dos mais graves problemas de saúde pública do Brasil, tanto pela alta incidência como pela alta taxa de mortalidade em decorrência da doença que sofre influência direta de fatores sociais e econômicos¹.

Na atualidade, a difusão da epidemia do HIV é considerada um dos principais fatores associados ao perfil epidemiológico da endemia tuberculosa. Isto se deve ao comprometimento do sistema imunológico dos indivíduos infectados pelo vírus, o que favorece

o surgimento de doenças oportunistas, dentre elas a tuberculose. Por outro lado, a coinfeção TB/HIV também é frequentemente relacionada ao desenvolvimento da multirresistência aos tuberculostáticos, o que agrava a situação dos doentes, amplia o tempo necessário para o tratamento e, conseqüentemente, eleva os custos das ações de controle².

Segundo a Organização Mundial de Saúde a tuberculose multidroga resistente (TBMDR) ocorre quando há a identificação *in vitro* de cepas do bacilo *Mycobacterium tuberculosis* resistentes, pelo menos, à rifampicina e à isoniazida³. Do total de casos de TBMDR registrados no Brasil, 96% são do tipo adquirido e aproximadamente 7% desses doentes são coinfectados. Estima-se que a TB seja responsável por 20% dos óbitos de indivíduos coinfectados no país⁴.

Os pacientes coinfectados TB/HIV que desenvolvem TBMDR geralmente constituem um grupo de doentes que não teve acesso satisfatório ao diagnóstico e

Correspondência / Correspondence / Correspondencia:

Eric Lima Barbosa
Instituto Leônidas e Maria Deane, Fundação Oswaldo Cruz
Rua Santa Isabel, 3. Bairro: São Jorge
CEP: 69033-330 Manaus-Amazonas-Brasil
Tel.: (92) 9351-3014
E-mail: ericlimabarbosa@yahoo.com.br

ao teste de sensibilidade às drogas, o que propicia o desenvolvimento da resistência secundária ou a evolução para tuberculose extensivamente resistente às drogas (XDR-TB)⁵. Diversos fatores relacionados às condições de vida, alcoolismo, difusão da epidemia do HIV, acesso ao tratamento, uso inadequado dos medicamentos, baixa qualidade do diagnóstico e do acompanhamento dos casos têm contribuído para o desenvolvimento da resistência aos tuberculostáticos⁶.

Este artigo procura identificar, por meio de uma revisão sistemática da literatura científica, se a coinfeção TB/HIV tem relação com o desenvolvimento da TBMDR, comparando pacientes coinfectados e não coinfectados. A importância da investigação decorre da possibilidade de contribuir para a elaboração de estratégias de abordagem, visando à efetividade das ações de controle das duas doenças.

MÉTODOS

A pergunta de pesquisa (sobre a influência do HIV no desenvolvimento da TBMR) foi elaborada conforme o método PICO, no qual os participantes são entendidos como os pacientes com TB. A intervenção é o status de HIV, a comparação é entre portador de HIV e não portador de HIV e, para o desfecho, são considerados os casos em que foi diagnosticada a TBMDR.

Foram incluídos estudos publicados a partir de 1985 (por causa do início da identificação do vírus HIV por meio dos testes ELISA), que contemplaram pacientes com coinfeção ou sem coinfeção TB/HIV, tendo como desfecho final a resistência ou a multirresistência aos fármacos antituberculose. Foram excluídos os estudos que não atendiam ao período fixado e publicações que não tratavam de pesquisa científica. Não houve restrição de idiomas ou de tipos de estudos, se observacional ou experimental.

As bases de dados pesquisadas foram: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PubMed), *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO.org), *Institute for Scientific Information* (ISI/Thomson Reuters). O período de consulta abrangeu de 7 de janeiro de 2012 a 13 de janeiro de 2012. Estas bases foram escolhidas por serem de livre acesso e por registrarem de forma mais abrangente a literatura pertinente ao tema de estudo. Apesar de a base SciELO.org ser registrada na LILACS, como se pesquisou na base SciELO.org, que envolve a América Latina, considerou-se que a sua inclusão propiciou maior abrangência à pesquisa ao permitir a inclusão de alguns artigos que não apareciam na base LILACS.

A estratégia de busca consistiu na utilização de descritores específicos para cada base de dados. Assim, na MEDLINE/PubMed foram: ("HIV"[Mesh] OR "HIV Seropositivity"[Mesh] OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome"[Mesh] OR "AIDS-Related Complex"[Mesh] OR "HIV Long-Term Survivors"[Mesh]) AND ("Tuberculosis"[Mesh] OR "Latent Tuberculosis"[Mesh]) AND ("Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Mesh]). Na ISI/

Thomson Reuters foram: Topic = (tuberculosis) AND Topic = ("Multidrug-Resistant tuberculosis") AND Topic = (aids OR hiv OR coinfection). Na LILACS foram: "TUBERCULOSE" or "TUBERCULOSE latente" [Descritor de assunto] and "TUBERCULOSE extensivamente resistente" or "TUBERCULOSE extensivamente resistente a drogas" or "TUBERCULOSE extensivamente resistente a medicamentos" or "TUBERCULOSE extremamente resistente a drogas" or "TUBERCULOSE extremamente resistente a medicamentos" or "TUBERCULOSE farmacorresistente" or "TUBERCULOSE multidroga resistente" or "TUBERCULOSE multirresistente a drogas" or "TUBERCULOSE resistente a drogas" or "TUBERCULOSE resistente a multidrogas" or "TUBERCULOSE resistente a multiplas drogas" or "TUBERCULOSE resistente a multiplos medicamentos" [Palavras] and "HIV" or "HIV-POSITIVOS" or "HIV-AIDS" or "HIV-POSITIVA" or "HIV-POSITIVO" or "HIV-TUBERCULOSE" or "HIV/AIDS-TBC" [Palavras]. Na SciELO.org foram: tuberculosis [All indexes] and MDR-TB or multidrug resistance or resistance drug or mdr or XDR-TB [All indexes] and HIV or aids [All indexes].

A análise iniciou pelos títulos dos artigos, sendo excluídos aqueles que não tratavam do tema. Nesta etapa também se procedeu à exclusão dos estudos ou relatos de caso único, artigos de opinião ou qualquer discussão não decorrente de pesquisa envolvendo seres humanos. Na sequência, procedeu-se à leitura dos resumos para classificar os artigos elegíveis, tendo como critério de inclusão somente os que pretendessem analisar a TBMR aos fármacos em pacientes coinfectados (TB/HIV) ou sem coinfeção. Em todas as etapas dois pesquisadores independentes participaram do processo de seleção dos artigos.

Na etapa seguinte foram selecionados os artigos para a leitura completa, sendo então utilizado um formulário elaborado pelo pesquisador para a extração das seguintes informações: autor, ano, idioma de publicação, país de origem, população, desenho e duração do estudo, amostra inicial/final, instrumento de coleta dos dados, principais resultados encontrados e conclusões dos autores.

RESULTADOS

O fluxograma desta pesquisa é apresentado na figura 1. Na base de dados ISI/Thomson Reuters foram recuperadas 632 referências. Na avaliação de títulos foram excluídos 512 artigos pelos seguintes motivos: não relacionados ao tema; título não condizente com o objeto de estudo; e documentos técnicos não procedentes de pesquisa científica. Na avaliação dos 120 resumos, 93 foram excluídos por não se tratarem de estudos com grupo de comparação de coinfectados e não coinfectados ou por não apresentar a TBMDR como desfecho e três, por serem artigos repetidos. Restaram 24 artigos para avaliação de texto completo. Destes, 15 foram excluídos por não avaliarem o desfecho de interesse do estudo em grupo de comparação, restando nove estudos para análise final.

Na base MEDLINE/PubMed foram recuperados

139 artigos. Após análise de títulos, 40 estudos foram excluídos, por serem inadequados a esta pesquisa. Na análise dos resumos foram excluídos 83 estudos e um artigo que estava repetido na ISI/Thomson Reuters. Sobraram 15 artigos para análise de texto completo. Após avaliação foram excluídos dez artigos, resultando em cinco estudos para análise final.

Na LILACS, a pesquisa identificou 14 artigos que, após avaliação dos títulos, se reduziram a oito, cujos resumos foram analisados. Na avaliação dos resumos,

sete artigos foram excluídos, restando apenas um artigo para análise final.

Na SciELO.org, foram recuperados 23 artigos, sendo excluídos 11 na análise dos títulos. Na análise de 12 resumos, nove artigos foram excluídos. Sobraram três artigos para análise de texto completo, dos quais apenas um estudo foi incluído para análise final. Para a melhor visualização, apresenta-se o fluxograma da pesquisa, a seguir.

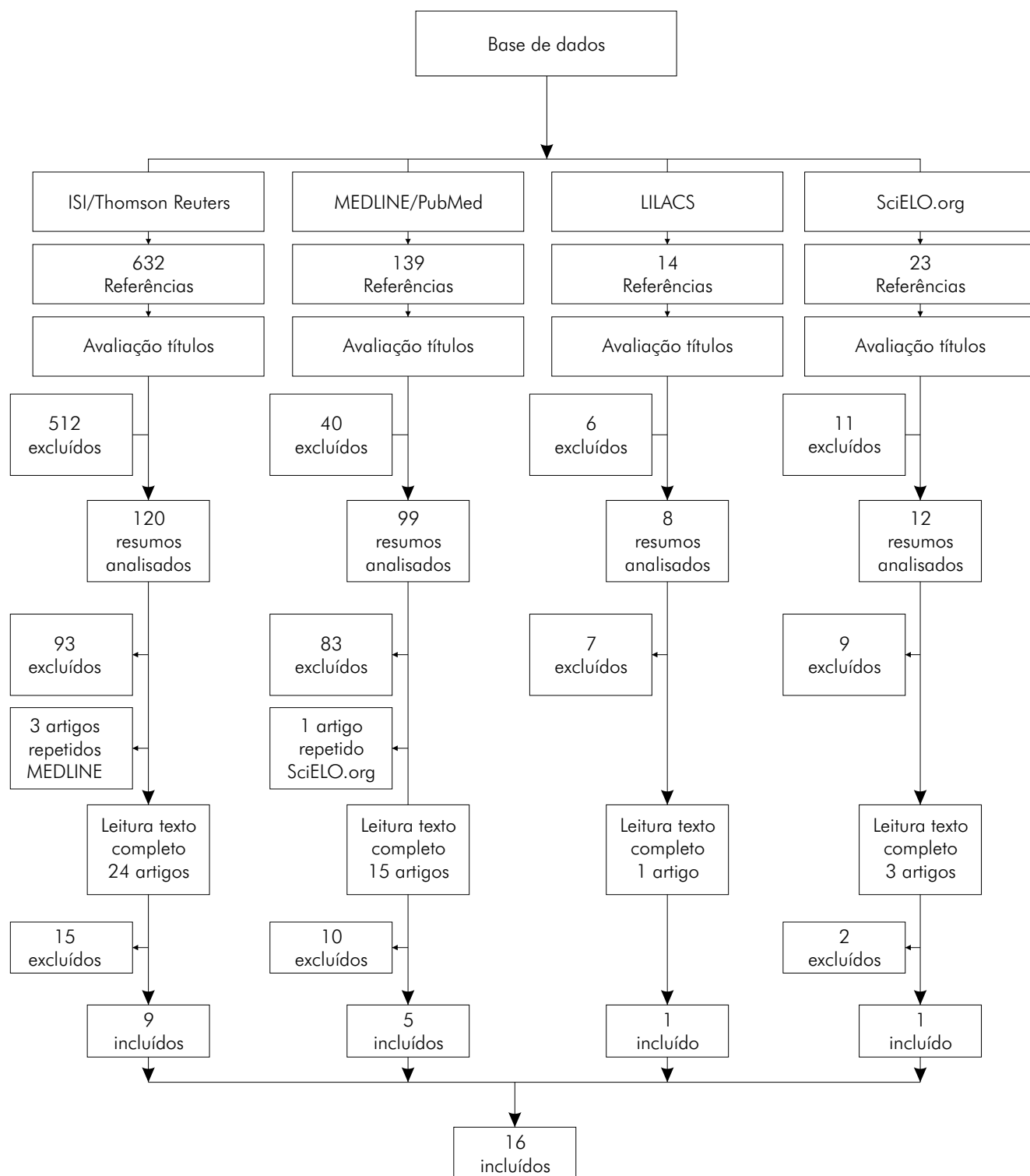


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos sobre coinfeção TB/HIV e multirresistência, recuperados nas bases de dados ISI/Thomson Reuters, MEDLINE/PubMed, LILACS e SciELO.org

A tabela 1 apresenta as características gerais dos estudos quanto aos autores, ano de publicação, país onde o estudo foi realizado, idioma de publicação, desenho e duração do estudo, amostra inicial e final, e população estudada.

Dos 16 artigos analisados, 13 foram publicados na língua inglesa e três foram publicados na língua portuguesa. Quanto ao local onde o estudo foi realizado, quatro são da América do Sul sendo: três no Brasil^{7,8,9} e um no Peru¹⁰. Seis estudos foram na África, sendo: dois na África do Sul^{11,12}, dois em Moçambique^{13,14}, um na Etiópia¹⁵ e um na Malawi¹⁶. Dois estudos foram realizados na Ásia, sendo: um

no Camboja¹⁷ e um na Índia¹⁸. Na Europa foram realizados três estudos, sendo um na Ucrânia¹⁹, um na Inglaterra e País de Gales²⁰, e um estudo em quatro países (França, Alemanha, Itália e Espanha)²¹.

Em relação ao tipo da pesquisa, dez estudos foram do tipo transversal, dois do tipo transversal retrospectivo, um caso-controle retrospectivo, dois caso-controle prospectivo e um retrospectivo. A população de estudo foi composta por doentes coinfectados TB/HIV e não coinfectados TB/HIV e o tamanho da amostra variou de 77 a 10.374^{22,23}. O período de publicação dos estudos desta pesquisa abrangeu os anos de 2000 a 2010, com período de coleta de dados entre 1980 e 2007.

Tabela 1 – Caracterização dos estudos sobre relação entre coinfeção TB/HIV e o desenvolvimento da TBMDR, recuperados nas bases de dados ISI/Thomson Reuters, MEDLINE/PubMed, LILACS e SciELO.org

Autor (Ano)	País de origem	Idioma publicado	Desenho do estudo	Período do estudo	Amostra inicial/ amostra final	População de estudo
Lemos et al ⁸ (2004)	Brasil	Português	Transversal	Janeiro de 2000 a dezembro de 2003	174/49	Pacientes internados em tratamento para TB
Vilarça et al ⁹ (2008)	Brasil	Português	Estudo retrospectivo	Abril de 1999 a junho de 2007	132/132	Pacientes internados em tratamento para TB
Mac-Arthur et al ¹⁴ (2001)	Moçambique (11 províncias de)	Inglês	Estudo transversal	Setembro de 1998 a junho de 1999	709/709	Pacientes diagnosticados com TB
Demissie et al ¹⁵ (2001)	Etiópia	Inglês	Estudo transversal	Agosto a dezembro de 1998	236/236	Pacientes diagnosticados com TB
Espinal et al ²² (2001)	11 países	Inglês	Estudo de caso-controle	2000 a 2001	10.374/9.615	Pacientes casos novos comparados a previamente tratados
Sar et al ¹⁶ (2009)	Camboja	Inglês	Estudo transversal	Março 2003 a fevereiro 2005	529/295	Pacientes com cultura positiva para TB/HIV
Warndorff et al ¹⁸ (2000)	Malawi	Inglês	Estudo transversal	1980 a 1984/ 1986 a 1989	1.978/1.121	Pacientes diagnosticados com TB
Andrews et al ¹¹ (2010)	África do Sul	Inglês	Caso-controle retrospectivo	Junho de 2005 a janeiro de 2007	378/378	Casos: pacientes com TBMDR e XDR-TB, pareados por status de HIV positivos
Balaji et al ¹⁷ (2010)	Índia	Inglês	Retrospectivo	2002 a 2007	77/117	Pacientes diagnosticados com TBMDR e XDR-TB
Campos et al ¹⁰ (2003)	Peru	Inglês	Estudo transversal	Fevereiro de 1999 a janeiro de 2000	415/258	Pacientes diagnosticados com coinfeção TB/HIV
Casal et al ²¹ (2005)	França, Alemanha, Itália e Espanha	Inglês	Caso-controle	1997 a 2000	414/414	Pacientes diagnosticados com tuberculose pulmonar
Conaty et al ²⁰ (2004)	Inglaterra e País de Gales	Inglês	Caso-controle	1993 a 1994/ 1998 a 2000	615/8.926	Casos: pacientes com TB. Controles: pacientes com tratamento anterior para TB
Cox et al ¹² (2010)	África do Sul	Inglês	Estudo transversal	Mai a novembro de 2008	1.928/1.842	Pacientes diagnosticados com TB
Dubrovina et al ¹⁹ (2008)	Ucrânia	Inglês	Estudo transversal	Julho de 2005 a junho de 2006	1.293/783	Pacientes diagnosticados com TB
Nunes et al ¹³ (2005)	Moçambique	Inglês	Estudo transversal	2002 a 2003	111/111	Pacientes diagnosticados com TB
Rozman et al ⁷ (2007)	Brasil	Português	Estudo Transversal	Janeiro de 1993 a março de 2003	343/343	Pacientes coinfectados TB/HIV

A tabela 2 mostra os resultados dos estudos sobre a relação entre coinfeção TB/HIV e desenvolvimento da TBMR, considerando: instrumento de coleta, variáveis avaliadas/analizadas, os fatores associados e as principais conclusões dos autores.

Na maioria dos estudos, os dados foram obtidos dos prontuários e de entrevistas com os doentes^{7,8,9,11,13,14,15,16,17,19}. Em dois estudos foram utilizados questionários com dados de prontuário^{10,21}, em três estudos foram utilizados somente questionários^{12,18,22} e em um estudo foi utilizado coleta de dados secundários do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT)²⁰.

As variáveis analisadas foram: sociodemográficas (sexo, ocupação, estado civil, faixa etária, raça, escolaridade), clínicas, epidemiológicas, etiopatogênicas (exames laboratoriais, radiológicos, culturas e teste de

sensibilidade). As variáveis relacionadas ao tratamento foram: evolução clínica da doença, tratamento anterior para TB, infecção por HIV, coinfeção TB/HIV, resistência primária e adquirida, alcoolismo, hospitalização, toxicodependência, XDR-TB, tabagismo e contagem de células CD4 em pacientes soropositivos para o HIV.

Foram encontrados os seguintes fatores associados ao desenvolvimento TBMDR em pacientes coinfectados: sexo masculino, média de idade de 39 anos e histórico de tratamento anterior à TB, que por si só predispõe ao desenvolvimento da TBMDR.

O uso de injetáveis e hospitalização de mais de 14 dias também esteve associado à TBMDR, assim como pacientes com baixa contagem de células CD4. Também foram encontrados estudos em que a coinfeção TB/HIV não esteve associada ao desenvolvimento da TBMR.

Tabela 2 – Descrição dos estudos sobre coinfeção TB/HIV e TBMDR nas bases de dados ISI/Thomson Reuters, MEDLINE/PubMed, LILACS e SciELO.org, quanto ao instrumento de coleta, fatores associados ao desenvolvimento da resistência

Autores (Ano)	Título do estudo	Instrumento de coleta dos dados	Informações coletadas	Fatores associados	Estimadores adotados	Principais conclusões
Lemos et al ⁸ (2004)	Perfil de resistência primária do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> em pacientes com e sem HIV/Aids, internados em um hospital de referência	Prontuário hospitalar	Dados demográficos e testes laboratoriais	Sexo masculino, idade média de 39 anos	75,5%	A importância da solicitação de cultura com teste de sensibilidade
				Pacientes não coinfectados TB/HIV	36,4%	
				Pacientes coinfectados TB/HIV	23,7%	
Vilarça et al ⁹ (2008)	Análise comparativa entre tuberculose multirresistente e tuberculose extensivamente resistente - epidemiologia e factores preditivos	Entrevista com os doentes e consulta aos prontuários	Dados demográficos, epidemiológicos, etiopatogênicos e evolução da internação	Raça negra	p-valor <0,01	Pacientes XDR-TB apresentam maior proporção de casos de alcoolismo e toxicodependências
				Casos novos	47,6%	
				Retratamento	34,9%	
				Recidiva	17,5%	Pacientes XDR-TB apresentam mais casos de infecção por HIV
				Média de hospitalização XDR-TB/não XDR-TB	4,2 meses/ 2,8 meses	
				Alcoolismo	p-valor 0,08	
Mac-Arthur et al ¹⁴ (2001)	Characteristics of drug resistance and HIV among tuberculosis patients in Mozambique	Entrevista com pacientes e consulta aos prontuários	Dados demográficos, clínicos e cultura com teste de sensibilidade	História anterior de tratamento	(OR: 2,2; 95%; IC 1,9-3,6)	Pacientes HIV positivos foram significativamente mais propensos a ter histórico de tratamento anterior e apresentar resistência à isoniazida e estreptomicina
				Infecção pelo HIV para histórico de tratamento anterior	(OR: 2,2; 95%; IC 1,9-3,6)	
				Resistência isoniazida estreptomicina	(OR: 2,3; IC 95% 1,3, 4,5)	
Demissie et al ¹⁵ (2001)	Sensitivity to anti-tuberculosis drugs in HIV-positive and -negative patients in AIDS	Entrevista com pacientes e consulta aos prontuários	Dados demográficos, sociais e história clínica	Resistência aos fármacos entre coinfectados e não coinfectados	OR (95%IC) ^{3/4} 3,37 (1,31, 4,5)	Pacientes coinfectados TB/HIV apresentam maior risco desenvolver resistência comparados aos não coinfectados
				Procura pelo serviço de saúde	[OR ^{3/4} 1,8(95% IC 1,06, 3,27)]	
				Idade		Pacientes HIV positivo apresentaram mais chances de ter tido visita de um profissional de saúde
				Sexo		
				Ocupação		

(continua)

Tabela 2 – Descrição dos estudos sobre coinfeção TB/HIV e TBMDR nas bases de dados ISI/Thomson Reuters, MEDLINE/PubMed, LILACS e SciELO.org, quanto ao instrumento de coleta, fatores associados ao desenvolvimento da resistência

(continuação)

Autores (Ano)	Título do estudo	Instrumento de coleta dos dados	Informações coletadas	Fatores associados	Estimadores adotados	Principais conclusões
Espinal et al ²² (2001)	Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries	Questionário	Dados demográficos, história de tratamento anterior e exames laboratoriais	Tratamento anterior para TB	(OR 4,2; IC 95% 3,7-4,7; p-0,001)	Pacientes TBMDR apresentam maior risco de histórico de tratamento anterior
				Idade 65 anos	1%	Pacientes com 65 anos de idade estão menos propensos a ter resistência rifampicina e etambutol
				Infecção pelo HIV e tratamento anterior	(OR 10,5; IC 95% 8,5-12,9; p-0,001)	Tratamento anterior com infecção pelo HIV foi significativamente associado à tuberculose multirresistente
Sar et al ¹⁶ (2009)	Anti-tuberculosis drug resistance and HIV co-infection in Phnom Penh, Cambodia	Prontuários	Cultura com teste de sensibilidade	Coinfeção TB/HIV	98 (n)	A coinfeção TB/HIV pode ser um fator de risco para desenvolvimento da monorresistência
				Resistência à isoniazida	12,3%	
				Resistência à rifampicina	5,1%	
Warndorff et al ¹⁸ (2000)	Trends in antituberculosis drug resistance in Karonga District, Malawi, 1986-1998	Questionário	Cultura com teste de sensibilidade	Infecção pelo HIV	(RR 0,86; IC 0,56-1,3)	Não houve associação entre sexo, idade ou HIV para resistência inicial ou adquirida
				Sexo		
				Idade		
Andrews et al ¹¹ (2010)	Predictors of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence community	Registros médicos	Exames clínicos, dados demográficos e história clínica	História clínica e infecção pelo HIV	(OR 51,7 [IC 6,6-403,7])	XDR-TB e TBMDR estiveram associadas à história de tratamento anterior de TB
				Tempo de hospitalização	14 dias	Hospitalização superior a 14 dias foi associada à XDR-TB e TBMDR
				Infecção pelo HIV para casos de XDR-TB	(ORa 8,2; IC 1,3-52,6)	Fator de risco significativo para XDR-TB foi a infecção pelo HIV
Balaji et al ¹⁷ (2010)	Risk factors for mdr and XDR-TB in a tertiary referral hospital in India	Entrevista com paciente e prontuários	Dados clínicos, dados demográficos e exames laboratoriais	Sexo feminino	(OR 1,64; IC 0,36-3,55)	O uso de agentes injetáveis e fluoroquinolona estiveram associados à multirresistência A infecção pelo HIV não influenciou para o desenvolvimento da resistência aos fármacos
				Infecção pelo HIV	(OR 0,29; IC 0,081-1,05)	
				Tratamento prévio com fluoroquinolona e agentes injetáveis	(OR 17,75; IC 7,14-44,14)	
Campos et al ¹⁰ (2003)	Multidrug resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> in HIV-infection persons, Peru	Questionários e prontuários	Dados demográficos, dados clínicos e cultura com teste de sensibilidade	Infecção pelo HIV	(43%/81)	43% dos pacientes soropositivos apresentaram TBMDR
				Tratamento prévio	(27%/81)	O tratamento anterior esteve associado ao desenvolvimento de TBMDR em pacientes soropositivos para HIV
Casal et al ²¹ (2005)	A case-control study for multidrug-resistant tuberculosis: risk factors in four European countries	Questionários e prontuários	Dados demográficos, dados clínicos e exames laboratoriais	Uso de drogas endovenosas	(OR 4,68; IC 1,7-12,6)	Os fatores de risco significativos para TBMDR foram: uso de drogas injetáveis, tratamento anterior para TB e infecção pelo HIV
				Histórico de tratamento anterior	(OR 2,03; IC 1,3-3,8)	
				Infecção pelo HIV	(OR 1,17; IC 0,8-1,8)	

(continua)

Tabela 2 – Descrição dos estudos sobre coinfeção TB/HIV e TBMDR nas bases de dados ISI/Thomson Reuters, MEDLINE/PubMed, LILACS e SciELO.org, quanto ao instrumento de coleta, fatores associados ao desenvolvimento da resistência

(conclusão)

Autores (Ano)	Título do estudo	Instrumento de coleta dos dados	Informações coletadas	Fatores associados	Estimadores adotados	Principais conclusões
Conaty et al ²⁰ (2004)	Explaining risk factors for drug-resistant tuberculosis in England and Wales: contribution of primary and secondary drug resistance	Dados secundários do PNCT e prontuários	Dados demográficos, dados clínicos e exames laboratoriais	Tratamento prévio para TB Histórico de tratamento anterior em pacientes coinfectados TB/HIV Infecção pelo HIV	(OR 9,1; 95% IC 6,3-13,2) (OR 2,5; 95% IC 1,2-5,2) (OR 1,3; IC 0,8-1,9)	Pacientes com histórico de TB e menos de cinco anos residindo no Reino Unido foram considerados fatores de risco para o desenvolvimento de TBMDR Residir em Londres com coinfeção TB/HIV foram fatores de risco para resistência a múltiplas drogas
Cox et al ¹² (2010)	Epidemic levels of drug resistant tuberculosis (MDR and XDR-TB) in a high HIV prevalence setting in Khayelitsha, South Africa	Questionário	Dados demográficos, dados clínicos, história clínica	Tratamento anterior para TB	(OR 3,10; IC 0,85-11,33)	A infecção pelo HIV esteve associada à resistência a rifampicina Tratamento anterior para tuberculose foi associado à resistência adquirida
Dubrovina et al ¹⁹ (2008)	Drug-resistant tuberculosis and HIV in Ukraine: a threatening convergence of two epidemics?	Entrevista com pacientes e prontuários	Dados demográficos, dados clínicos	Casos tratados anteriormente Casos novos Infecção pelo HIV	(IC 95%, 43,9-61,7) (IC 95%, 12,4-31,2) (OR 1,7; IC 1,3-2,3)	Tratamento anterior para tuberculose está associado à resistência A infecção pelo HIV foi significativamente associada à TBMDR
Nunes et al ¹³ (2005)	Patterns of anti-tuberculosis drug resistance among HIV-infected patients in Maputo, Mozambique, 2002-2003	Entrevista com os pacientes e prontuários	Dados demográficos, dados clínicos, exames laboratoriais e raio x	Infecção pelo HIV e tratamento prévio CD4	26,3%/111 <100/microl.	Pacientes com tratamento prévio para TB está associado à TBMDR Baixos níveis de CD4 apresentam significativa associação com o desenvolvimento da resistência
Rozman et al ⁷ (2007)	Resistência do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> às drogas em pacientes HIV+ em cinco municípios da Baixada Santista, São Paulo, Brasil	Prontuários	Dados demográficos, clínicos e laboratoriais	Tratamento anterior Resistência a todas as drogas	(OR 4,93; IC 95%: 2,27-10,94) 18,9%	O único fator associado ao desenvolvimento da resistência foi tratamento anterior em pacientes HIV positivos

DISCUSSÃO

A revisão sistemática permitiu sintetizar os principais resultados dos estudos recuperados nas bases de dados, que tinham como objetivo avaliar a coinfeção TB/HIV como um fator de risco para o desenvolvimento da TBMDR. A maioria desses estudos é categórica quanto à influência da coinfeção TB/HIV no desenvolvimento da TBMDR. No entanto, constata-se que diversos estudos analisados chegaram a conclusões distintas e até mesmo contraditórias.

No estudo de Andrews e colaboradores¹¹ verificou-se que a internação prolongada e a falência no tratamento anterior para TB são considerados fatores de risco para o desenvolvimento da TBMDR. Assim como em estudo realizado no Brasil, Gomes e colaboradores²³ identificaram que, entre os pacientes infectados pelo o HIV, o único aspecto associado à resistência às drogas foi o maior número de internações prévias para a TB. Tal achado sugere que a resistência poderia ter sido adquirida em transmissão nosocomial durante as internações anteriores.

Não obstante, ao estimar a resistência primária aos fármacos da TB, Lemos e colaboradores⁸ identificaram

um índice de resistência que não era estatisticamente significativo entre os pacientes coinfectados e os não coinfectados, concluindo que não havia associação entre coinfeção e resistência. Corroborando com esse achado, em um estudo realizado na África do Sul, uma área de alta prevalência do HIV, Cox e colaboradores¹² concluíram que o status de HIV positivo não demonstrava associação significativa ao desenvolvimento da resistência aos fármacos utilizados no tratamento da TB.

Na mesma linha, Balaji e colaboradores¹⁷ realizaram pesquisa em um hospital da Índia, concluindo que o status de coinfeção TB/HIV não exercia influência no desenvolvimento da tuberculose multidroga resistente, assim como, Akksilp e colaboradores²⁴ observaram, em estudo realizado na Tailândia, que a coinfeção TB/HIV não estava associada ao desenvolvimento da resistência, porém identificara outros fatores de risco, tais como tratamento anterior e uso de drogas.

Podemos concluir, afinal, que internação e coinfeção TB/HIV podem ser consideradas fatores associados ao desfecho dos casos de TB, conforme demonstra o estudo realizado por Perrechi e Ribeiro²⁵,

na Cidade de São Paulo, em 2011, cujos resultados indicaram que os pacientes internados apresentaram menor taxa de cura e maior taxa de mortalidade, quando comparados aos pacientes em tratamento ambulatorial, assim como o estudo de coorte, realizado na África do Sul por Farley e colaboradores²⁶, demonstrou que os pacientes portadores de coinfeção apresentaram menos chances de cura e maior risco de morte, em comparação com os pacientes não portadores de coinfeção.

CONCLUSÃO

A partir da revisão sistemática realizada foi possível constatar que a maioria dos artigos analisados refere-se a estudos transversais ou de seguimento do tipo caso controle, frequentemente utilizando dados primários ou secundários, provenientes de prontuários e entrevistas com os pacientes. Também foi observado um foco na coleta das variáveis clínicas, demográficas, resultados

de teste de sensibilidade e exames de cultura para resistência.

A sistematização dos dados ressalta a existência de um grupo de risco composto por doentes que faziam uso de agentes injetáveis, fluoroquinolona ou baixos níveis de CD4. Assim como ficaram evidenciados o sexo masculino, idade média de 39 anos, histórico de alcoolismo e a toxicodependência como os fatores associados ao desenvolvimento da TBMDR. Os pacientes coinfectados que tinham histórico de tratamento anterior também apresentaram mais chance de desenvolver resistência em comparação com os casos novos.

É importante ressaltar que a relação entre a coinfeção TB/HIV e o desenvolvimento da TBMDR foi constatada na maioria dos 16 estudos analisados. A relevância desse achado aumenta, quando se observa que o mesmo ocorre nos estudos de caso-controle, considerados de maior evidência e nos estudos descritivos, considerados de menor evidência.



Analysis of TB/HIV coinfection as development factor for multidrug resistant tuberculosis: a systematic review

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is a public health problem, and it has worsened over the past three decades as a result of new cases associated with spreading of human immunodeficiency virus (HIV) epidemic, as well as the growing problem of multidrug resistance used to treat that disease. Through a systematic review of scientific literature, this paper searches if TB/HIV coinfection is related to multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) comparing patients with and without coinfection. The research question was elaborated using PICO strategy where patients are those with TB, intervention is HIV status, comparison is between patients with and without HIV, and outcomes are the diagnosed MDR-TB cases. It was use a total of 808 scientific studies cataloged in MEDLINE/PubMed, LILACS, ISI/Thomson Reuters and SciELO.org databases, which used specific descriptors for each of them. All the submitted papers were selected through the title, abstract, and reading the full text. Only 16 of total met the inclusion criteria, where they are identified as masculine, medium age 39, before treatment history for TB, and low rates of CD4 cells as factors associated to MDR-TB development in coinfecting patients. The systematic reviewing concluded that TB/HIV coinfecting patients are more likely to develop MDR-TB.

Keywords: Tuberculosis; Coinfection; HIV; Tuberculosis, Multidrug-Resistant.

Análisis de la coinfección TB/HIV como factor de desarrollo de la tuberculosis multidrogo resistente: una revisión sistemática

RESUMEN

La tuberculosis (TB) se constituye un problema de salud pública que se ha agravado las últimas tres décadas, en función del número de nuevos casos asociados a la diseminación de la epidemia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), bien como del aumento de la multirresistencia a los fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad. Este artículo investiga, a través de una revisión sistemática de la literatura científica, si la coinfección TB/HIV tiene relación con el desarrollo de la tuberculosis multidrogo resistente (TBMDR), cuando comparados pacientes con y sin la coinfección. La pregunta de investigación se elaboró conforme el método PICO, en el cual los participantes son los pacientes con TB, la intervención es el estatus de VIH, la comparación es entre portador y no portador de VIH y el desenlace corresponde a los casos en que fue diagnosticada la tuberculosis multidrogo resistente (TBMDR). Se recuperaron 808 estudios científicos catalogados en las bases de datos MEDLINE/PubMed, LILACS, ISI/Thomson Reuters y SciELO.org, que utilizaron descriptores específicos para cada una de ellas. Los artículos fueron sometidos a selección por evaluación de títulos, resúmenes y lectura completa del texto. Del total, apenas 16 artículos cumplían con los criterios para su inclusión, siendo identificados: sexo masculino, promedio de edad de 39 años, histórico de tratamiento anterior para TB y bajo conteo de células CD4 como factores asociados al desarrollo de la TBMDR en pacientes coinfectados. La revisión sistemática permite concluir que los pacientes coinfectados TB/HIV son más propensos al desarrollo de la TBMDR.

Palabras clave: Tuberculosis; Coinfección; VIH; Tuberculosis Resistente a Múltiples Medicamentos.



REFERÊNCIAS

- 1 San Pedro A, Oliveira RM. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. *Rev Panam Salud Publica*. 2013 abr;33(4):294-301.
- 2 Santos JS, Beck ST. The coinfection HIV/tuberculosis: a important challenge - A review. *Rev Bras Anal Clin*. 2009;41(3):209-15.
- 3 World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva: World Health Organization; 2010.
- 4 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. 288 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- 5 Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. 2010 Sep;363(11):1005-15.
- 6 Caminero JA. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010 Apr;14(4):382-90.
- 7 Rozman LM, Santo AH, Rozman MA. Resistência do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas em pacientes HIV+ em cinco municípios da Baixada Santista, São Paulo, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2007 mai;23(5):1051-9.
- 8 Lemos RN, Silva RMD, Rosa L. Perfil de resistência primária do *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes com e sem HIV/Aids, internados em um hospital de referência. *Arq Catarin Med*. 2004 abr-jun;33(2):48-51.
- 9 Vilarça AS, Gomes C, Pina J. Análise comparativa entre tuberculose multirresistente e tuberculose extensivamente resistente: epidemiologia e factores preditivos. *Rev Port Pneumol*. 2008 nov-dez;14(6):829-42.
- 10 Campos PE, Suarez PG, Sanchez J, Zavala D, Arevalo J, Ticona E, et al. Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-infected persons, Peru. *Emerg Infect Dis [Internet]*. 2003 Dec [cited 2012 Dec 12];9(12):1571-8. Available from: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/9/12/02-0731>.
- 11 Andrews JR, Shah NS, Weissman D, Moll AP, Friedland G, Gandhi NR. Predictors of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in a high HIV prevalence community. *PLoS One*. 2010 Dec;5(12):e15735.
- 12 Cox HS, Mcdermid C, Azevedo V, Muller O, Coetzee D, Simpson J, et al. Epidemic levels of drug resistant tuberculosis (MDR and XDR-TB) in a high HIV prevalence setting in Khayelitsha, South Africa. *PLoS One*. 2010 Nov;5(11):e13901.
- 13 Nunes EA, Capitani EM, Coelho E, Joaquim OA, Figueredo IRO, Cossa AM, et al. Patterns of anti-tuberculosis drug resistance among HIV-infected patients in Maputo, Mozambique, 2002-2003. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005 May;9(5):494-500.
- 14 Mac-Arthur Junior A, Gloyd S, Perdigão P, Noya A, Sacarlal J, Kreiss J. Characteristics of drug resistance and HIV among tuberculosis patients in Mozambique. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001 Oct;5(10):894-902.
- 15 Demissie M, Lemma E, Gebeyehu M, Lindtjorn B. Sensitivity to anti-tuberculosis drugs in HIV-positive and negative patients in Addis Ababa. *Scand J Infect Dis*. 2001 Jan;33(12):914-9.
- 16 Sar B, Keo C, Leng C, Saman M, Min DC, Chan S, et al. Anti-tuberculosis drug resistance and HIV co-infection in Phnom Penh, Cambodia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2009 Jan;40(1):104-7.
- 17 Balaji V, Daley P, Anand AA, Sudarsanam T, Michael JS, Sahni RD, et al. Risk factors for MDR and XDR-TB in a tertiary referral hospital in India. *PLoS One*. 2010 Mar;5(3):e9527.
- 18 Wardndorff DK, Yates M, Ngwira B, Chagaluka S, Jenkins PA, Drobniowski F, et al. Trends in antituberculosis drug resistance in Karonga District, Malawi, 1986-1998. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000 Aug;4(8):752-7.
- 19 Dubrovina L, Miskinis K, Lyepshina S, Yann Y, Hoffmann H, Zaleskis R, et al. Drug-resistant tuberculosis and HIV in Ukraine: a threatening convergence of two epidemics? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008 Jul;12(7):756-62.
- 20 Conaty SJ, Hayward AC, Story A, Glynn JR, Drobniowski FA, Watson JM. Explaining risk factors for drug-resistant tuberculosis in England and Wales: contribution of primary and secondary drug resistance. *Epidemiol Infect*. 2004 Dec;132(6):1099-108.
- 21 Casal M, Vaquero M, Rinder H, Tortoli E, Grosset J, Rüscher-Gerdes S, et al. A case-control study for multidrug-resistant tuberculosis: risk factors in four European countries. *Microb Drug Resist*. 2005 Mar;11(1):62-7.

- 22 Espinal MA, Laserson K, Camacho M, Fusheng Z, Kim SJ, Tlali E, et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001 Oct;5(10):887-93.
- 23 Gomes CID, Rovaris DB, Severino JL, Gruner MF. Perfil de resistência de "M. tuberculosis" isolados de pacientes portadores do HIV/AIDS atendidos em um hospital de referência. *J Pneumol.* 2000 jan-fev;26(1):25-9.
- 24 Akksilp S, Wattanaamornkiat W, Kttikraisak W, Nateniyom S, Rienthong S, Sirinak C, et al. Multidrug-resistant TB and HIV in Thailand: overlapping, but not independently associated risk factors. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2009 Nov;40(6):1264-78.
- 25 Perrechi MCT, Ribeiro SA. Outcomes of tuberculosis treatment among inpatients and outpatients in the city of São Paulo, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2011 Nov-Dec;37(6):783-90.
- 26 Farley JE, Ram M, Pan W, Waldman S, Cassell GH, Chaisson RE, et al. Outcomes of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) among a cohort of south African patients with high HIV prevalence. *PLoS One.* 2011 Jul;6(7):e20436.

Recebido em / Received / Recibido en: 4/2/2013
Aceito em / Accepted / Aceito en: 21/10/2013