

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Estudo da resposta aos antibacilares em doentes com infecção VIH

Clinical response to anti-tuberculosis therapy in HIV positive patients

G. RODRIGUES¹, A.S. CORREDOURA¹, M.F. MORAES², L. OLIVEIRA¹, M. NIZA PINHEIRO³, J. PIMENTA DA GRAÇA⁴, M. VIVEIROS⁵, L. BRUM⁶, T. PACHECO⁷, PEDRO AGUIAR⁸, P. ABECASIS⁹

RESUMO

O ressurgimento da tuberculose, a sua associação à infecção VIH, a emergência de micobactérias não tuberculosas e formas multiresistentes, representam actualmente uma grave ameaça à Saúde Pública.

Apesar da associação tuberculose e infecção VIH ser bem conhecida a resposta clínica da tuberculose à terapêutica específica não se encontra bem descrita. A manutenção de febre após o início de antibacilares pode levantar a suspeita de uma micobacterio-

ABSTRACT

The re-emergence of multiresistant tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease in association with Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection represents a grave threat to Public Health. The clinical response to anti-tuberculous therapy in HIV positive patients has not been well documented. The persistence of fever after starting therapy may lead to the suspicion of multiresistant tuberculosis and influence a change in therapy.

The main objective of this study was to evaluate

¹Internato Complementar de Medicina Interna

²Assistente Hospitalar de Medicina Interna

³Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

⁴Chefe do Serviço de Medicina II do Hospital de Egas Moniz

⁵Assistente de Microbiologia do Instituto de Higiene e Medicina Tropical

⁶Professora Auxiliar da Disciplina de Microbiologia da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa

⁷Assistente Hospitalar Graduada de Patologia Clínica do Hospital de Egas Moniz

⁸Assistente de Bioestatística do Instituto de Higiene e Medicina Tropical

⁹Director do Serviço de Medicina do Hospital de Egas Moniz

Recebido para publicação: 99.07.15

Aceite para publicação: 00.02.21

se multiresistente e condicionar alterações terapêuticas. O objectivo deste estudo foi avaliar a evolução clínica, com base no desaparecimento da febre, numa série de doentes internados, com o diagnóstico de micobacteriose, no Serviço de Medicina II do Hospital Egas Moniz, no período entre 1994 e 1997. Foram identificados 42 casos de micobacteriose, sendo 22 doentes seropositivos e 20 doentes seronegativos.

Nos doentes seropositivos foi estatisticamente significativa uma menor idade média, assim como a presença de emagrecimento, anemia, hepatomegalia e formas extrapulmonares na altura do internamento. Em resposta ao nosso objectivo observámos que a duração da febre após início da terapêutica antibacilar foi significativamente superior nos doentes VIH, não nos parecendo assim aconselhável a alteração terapêutica, com base na presença de febre, até ter passado um período de cerca de 20 dias.

REV PORT PNEUMOL 2000; VI (2): 115-122

Palavras-chave : Micobacteriose; Virus da Imunodeficiência Humana (VIH); Antibacilares; Febre.

the disappearance of fever in 42 patients admitted to Hospital with mycobacterial disease of which 22 were HIV positive. In comparison with the HIV negative patients, there was a significantly smaller age average and a higher number of patients with weight loss, anemia, hepatomegaly and extra-pulmonary forms. The duration of fever after the start of therapy was significantly higher in HIV positive patients with non-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and averaged 20 days. It therefore seems unnecessary to change therapy during this period and other factors such as previous tuberculosis, non-compliance, intravenous drug use and potencial nosocomial exposure become important in influencing an early empirical decision to treat non-tuberculous mycobacteria or multiresistant tuberculosis.

REV PORT PNEUMOL 2000; VI (2): 115-122

Key-words : Mycobacteria; Human Immunodeficiency Virus (HIV); Fever; Anti-tuberculosis therapy.

INTRODUÇÃO

Após décadas de declínio, a tuberculose tem emergido como uma grave ameaça à Saúde Pública. A infecção pelo Virus da Imunodeficiência Humana (VIH) veio alterar radicalmente a clínica, a terapêutica e o prognóstico da tuberculose, contribuindo para o aumento do número de casos de tuberculose multiresistente e de micobacterioses não tuberculosas, factos que colocam importantes desafios diagnósticos e terapêuticos.

Na prática clínica os doentes infectados pelo VIH com bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) em amostras orgânicas, iniciam terapêutica com os quatro fármacos antibacilares convencionais (isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida), pois a identificação da espécie de micobactéria e o teste de susceptibilidade aos antibacilares (TSA) só estarão disponíveis muito posteriormente (1). No nosso Serviço, apoiado pelos Laboratórios de Microbiologia

do Hospital de Egas Moniz e do Instituto de Higiene e Medicina Tropical, verifica-se uma demora mínima de 3 semanas entre a colheita de produto e o resultado do TSA (isoniazida, rifampicina, etambutol e estreptomomicina), sendo esta sempre superior se não for utilizado sistema radiométrico de cultura ou outros similares (2).

Existem no entanto dados que podem levar o clínico a suspeitar da presença de uma micobactéria não tuberculosa ou de resistência aos antibacilares. Nos doentes VIH positivos com menos de 50 células CD4/mm³ e sem envolvimento pulmonar a identificação de BAAR, em hemocultura ou na medula óssea, pode ocorrer num contexto de micobacteriose não tuberculosa (3). A emergência de multiresistência em Portugal pode também condicionar alterações na terapêutica, principalmente nos doentes com diagnóstico e tratamento prévio de tuberculose ou com potencial exposição nosocomial (4,5,6,7).

Apesar da tuberculose ser frequentemente associa-

da ao VIH, a resposta clínica à terapêutica específica, nesta doença, ainda não foi bem estudada (8). O objectivo deste estudo foi avaliar a evolução clínica, com base no desaparecimento da febre, numa série de doentes VIH positivos, após a introdução da terapêutica antibacilar preconizada, correlacionando-a com a identificação definitiva da espécie de micobactéria isolada. Paralelamente, o grupo de doentes estudado foi caracterizado do ponto de vista demográfico, clínico e laboratorial.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo, baseado na consulta do ficheiro informatizado do Hospital de Egas Moniz, que codificou 67 casos de micobacteriose internados no Serviço de Medicina II no período entre 1994 e 1997. Durante este período a média anual de doentes internados foi de 943 doentes, para uma capacidade de 40 camas.

A análise de cada processo individual permitiu identificar 42 casos de micobacteriose diagnosticada de novo no Serviço de Medicina II (1,1% do total de doentes internados). Em nenhum destes casos se verificou a ocorrência de outras patologias potencialmente causadoras de febre. Os restantes 25 casos não satisfaziam o protocolo, visto estarem mal codificados.

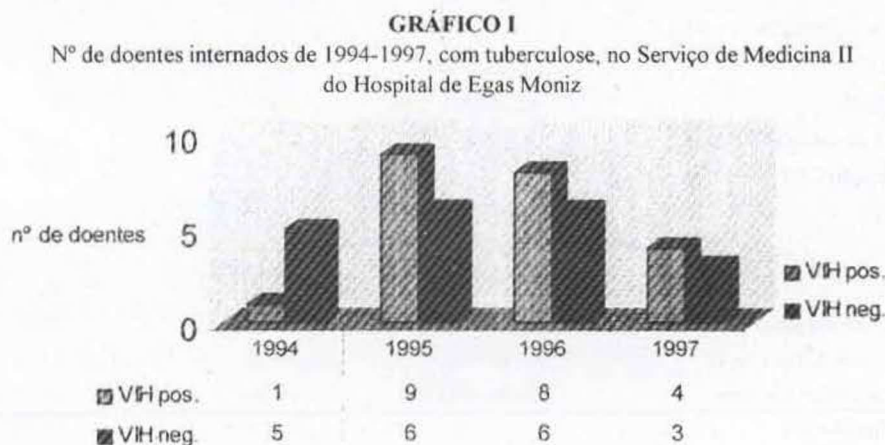
Foram analisadas as variáveis idade, sexo, raça, modo de transmissão do VIH, número de células

CD₄, classificação da infecção VIH de acordo com o *Center for Diseases Control* de Atlanta (CDC), terapêutica antiretroviral em curso, descrição da sintomatologia acompanhante e sua duração até ao diagnóstico, valores analíticos da hemoglobina e velocidade de sedimentação (VS), existência de hepatomegalia diagnosticada por ecografia, observação de BAAR nos diversos produtos biológicos, isolamento em cultura, identificação da espécie de micobactéria e TSA, introdução de corticoterapia, terapêutica empírica para micobacteriose atípica ou tuberculose multiresistente, duração da febre após o início da terapêutica antibacilar, dias de internamento e mortalidade intrahospitalar.

Foram então comparadas as variáveis entre o grupo dos seropositivos e o grupo dos seronegativos para VIH. Para as variáveis qualitativas utilizou-se o teste do χ^2 com correcção de continuidade de Yates para os casos de amostras mais pequenas e o teste de Fisher para o caso de amostras inferiores a 20. Para as variáveis quantitativas utilizou-se o teste t de Student para comparação de variáveis independentes, substituído pelo teste de Mann-Whitney quando a variável não tinha uma distribuição normal.

RESULTADOS

O Gráfico I mostra o número de doentes com micobacteriose diagnosticada de novo, internados no



Serviço de Medicina II, durante os anos correspondentes ao estudo.

Identificámos dois grupos de doentes cujas características demográficas e dados relativos à infecção VIH estão descritas no Quadro I. A comparação das características clínicas e dos exames complementares de diagnóstico é referenciada no Quadro II, os resultados dos estudos laboratoriais bacteriológicos no Quadro III e a terapêutica no Quadro IV.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

O número total de casos diagnosticados anualmente neste Serviço aumentou no segundo ano do estudo (1995), principalmente no grupo dos doentes seropositivos, havendo depois uma estabilização do número de casos. Em ambos os grupos se verificou em 1997 uma ligeira diminuição.

Apesar de sabermos que a tuberculose se manifesta em qualquer estadió da infecção VIH (1,9), contribuindo a reactivação de infecção latente para a maioria dos casos (1,10), neste estudo em doentes internados, 77,3% dos doentes seropositivos com tuberculose estavam em estadió de SIDA – C3, segundo a classificação revista do CDC de 1993. A maioria dos doentes seropositivos não efectuava terapêutica antiretroviral, por não aderência à terapêutica ou desconhecimento da infecção VIH e 63,3% eram utilizadores de drogas endovenosas. Estes factos podem explicar que a maioria dos doentes se encontrem em estadió C3.

Não foi encontrada diferença significativa entre os dois grupos em relação à presença de febre na admissão. É contudo importante afirmar que a infecção por micobactérias é a causa mais frequente de Síndrome Febril Indeterminado nos doentes VIH (11,12), devendo ser considerada como um diagnóstico de

QUADRO I
Comparação das características demográficas e dados relativos à infecção VIH

	VIH positivos N=22	VIH negativos N=20	Valor de P
Idade média (anos)	29,6 ± 6,7	44,2 ± 18,3	0,003
Sexo			
Masculino	17 (77,3%)	15 (75%)	NS
Feminino	5 (22,7%)	5 (25%)	NS
Raça			
Branca	17 (77,3%)	13 (68,4%)	NS
Negra	5 (22,7%)	6 (31,6%)	NS
Modo de transmissão do VIH			
U.D.E.V.	14 (63,6%)	—	—
Via sexual	8 (36,4%)	—	—
Número de células CD4/mm ³	79,5 ± 82,4	—	—
Classificação CDC			
B3	1 (4,5%)	—	—
C2	4 (18,2%)	—	—
C3	17 (77,3%)	—	—
Terapêutica antiretroviral			
Com terapêutica em curso	9 (40,9%)	—	—
Sem terapêutica em curso	13 (59,1%)	—	—

NS: Não significativo

QUADRO II

Comparação das características clínicas e exames complementares de diagnóstico nos dois grupos de doentes

SINTOMAS	VIH positivos	VIH negativos	Valor de P
Febre	21/22 (95,5 %)	15/20 (75 %)	NS
Emagrecimento	17/21 (81 %)	9/20 (45 %)	0,03
Localização	N=22	N=20	
Disseminada	9 (41%)	1 (5,5%)	§
Localizada	13 (59%)	19 (95%)	§
Pulmonar	6 (46,1%)	10 (52,6%)	§
Pleural	1 (7,6%)	4 (21,0%)	§
Ganglionar	5 (38,4%)	1 (5,2%)	§
Óssea	0	2 (10,5%)	§
Meningea	1 (7,6%)	2 (10,5%)	§
Total de formas extrapulmonares	16/22 (72,2%)	10/20 (44,4%)	P<0,05
Duração dos sintomas até ao diagnóstico (dias)	42,3 ± 52,1	43,7 ± 76	NS
Anemia	18/22 (81,8%)	6/19 (31,6%)	0,003
VS elevada	21/22 (95,5%)	19/19 (100%)	NS
Hepatomegalia	15/21 (71,4%)	3/19 (15,8%)	0,001

§ Não se efectuaram testes estatísticos dada a dimensão da amostra

NS: Não significativo

QUADRO III

Resultados dos estudos laboratoriais bacteriológicos

	VIH positivos	VIH negativos	Valor de P
Identificação de BAAR (exame directo)	17/22 (77,3%)	12/20 (60%)	NS
Local de identificação			
Expectoração	7/13 (53,8%)	7/17 (41,1%)	§
LBA	2/6 (33,3%)	2/5 (40%)	§
LCR	0/3	1/3 (33,3%)	§
Gânglio	5/6 (83,3%)	0/0	§
Outros	6/15 (40%)	2/6 (33,3%)	§
Biópsias Hepáticas ⊕ (Ziehl Nielsen)	6/10 (60%)	0/1	§
Isolamento em cultura	15/21 (71,4%)	7/19 (47,5%)	NS
Hemocultura (Bactec) ⊕	4/11 (36,4%)	0/6	§
Identificação da espécie			
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	10/14 (71,4%)	7/7 (100%)	NS
Sensível	7/10 (70%)	6/7 (85,7%)	§
Resistências	2/10 (20%)	1/7 (14,2%)	§
TSA não possível	1/10 (10%)	0	§
Micobactéria não tuberculosa (TSA não efectuado)	4/14 (28,5%)	0	§

§ Não se efectuaram testes estatísticos dada a dimensão da amostra

NS: Não significativo

QUADRO IV
Evolução clínica e particularidades terapêuticas

	VIH positivos	VIH negativos	Valor de P
Duração da febre (dias)	22,1 ± 15,5 (N=22)	4,0 ± 1,4 (N=20)	P 0,05
Duração da febre nos doentes com <i>M. tuberculosis</i> sensível	21,0 ± 14,5 (N=7)	8,8 ± 8,95 (N=6)	§
Duração da febre nos doentes com micobacteriose não tuberculosa	23,0 ± 26,1 (N=4)	—	—
Duração da febre nos doentes com multiresistência	64,5 ± 31,8 (N=2)	—	—
Corticoterapia	7/21 (33,3%)	3/19 (15,8%)	NS
Duração da febre pós corticoterapia	9,0 ± 7,0	1,3 ± 1,5	§
Terapêutica para micob. atípica não tuberculosa	4/22 (18,2%)	—	—
Duração da febre pós terapêutica empírica para micob. não tuberculosa	32,0 ± 15,4	—	—
Dias de internamento	39,41 ± 21,1	29,8 ± 23,6	NS
Óbito	1/22 (4,5%)	1/19 (5,3%)	NS

§ Não se efectuaram testes estatísticos dada a dimensão da amostra

NS: Não significativo

primeira linha nestes casos.

A presença de emagrecimento, anemia e hepatomegalia na altura da admissão era estatisticamente significativa nos seropositivos, factos compreensíveis, já que a própria infecção VIH em estadio avançado pode ser co-responsável por estas manifestações.

Verificou-se um número significativamente maior de tuberculose extra - pulmonar nos doentes seropositivos (72,2%), o que está de acordo com estudos prévios que reportam ocorrência de tuberculose extra-pulmonar em 40 a 75% (9,13,14,15).

A histologia permitiu verificar a presença de BAAR em 60% dos macerados dos fragmentos hepáticos obtidos por biópsia. Este tem-se mostrado um importante meio complementar de diagnóstico, nomeadamente pela rapidez de resposta alcançada, como já foi demonstrado noutros estudos (16).

Dos 42 doentes em que se diagnosticou uma micobacteriose, isolou-se a micobactéria em cultura em 15 de 21 doentes seropositivos (71,4%) e em 7 de 19 doentes seronegativos (47,5%). Do total de 11 hemo-

culturas, em diferentes doentes, em sistema de BACTEC foi possível identificar o bacilo em 4 (36,4%). Fica assim uma vez mais demonstrada a elevada percentagem de disseminação hematogénea nos doentes seropositivos, assim como a rentabilidade do sistema BACTEC para a detecção destes casos (17).

Em 4 dos 14 doentes seropositivos (28,5%), com micobactéria isolada, foi identificada uma micobactéria atípica. Todos estavam em estadio de SIDA. Em nenhum doente seronegativo foi identificada micobactéria atípica.

Observou-se tuberculose multiresistente em 2 doentes seropositivos (4,7%) e tuberculose resistente à isoniazida num doente seronegativo. Isto confirma o número preocupante de casos de tuberculose resistente e multiresistente aos antibacilares convencionais em todo o mundo (18,19) e também em Portugal (7,20,21,22).

Em resposta ao nosso objectivo podemos concluir que a duração da febre, após início de terapêutica antibacilar, foi significativamente superior nos

doentes VIH positivos ($22,1 \pm 14,5$ dias) em relação aos seronegativos ($4,0 \pm 1,4$ dias), independentemente da espécie de micobactéria em causa. As causas possíveis da maior duração de febre nestes doentes incluem a libertação de citocinas, a febre induzida por fármacos, resistência medicamentosa e malabsorção. Esta última parece ser uma causa frequente de febre prolongada, no doente VIH, mesmo na ausência de sintomas (23,24,25). A corticoterapia efectuada em 7 doentes seropositivos e em 3 doentes seronegativos poderá ter diminuído a duração da febre em ambos os grupos.

Nos doentes seropositivos infectados com *Mycobacterium tuberculosis* multiresistente a duração da febre foi muito superior, e apesar da introdução de terapêutica empírica para multiresistência num destes doentes, ele veio a falecer, nunca tendo ficado apirético.

Em nenhum dos quatro doentes com micobacteriose atípica foi instituída terapêutica empírica nesse sentido. No entanto a duração da febre nestes doentes foi semelhante ao do grupo de doentes com *Mycobacterium tuberculosis* sensível. A taxa de mortalidade intra-hospitalar rondou os 5% nos 2 grupos, não se apresentando muito diferente da reportada em estudos prévios (1).

De notar que em ambos os grupos se verificou uma demora excessiva entre o início dos sintomas e o diagnóstico presuntivo da doença (43 dias). Este atraso, que também se deve à tardia procura de cuidados médicos por parte dos doentes, resulta num importante atraso na instituição de terapêutica e numa maior possibilidade de propagação da infecção. Resultados de vários estudos retrospectivos demons-

traram que, quer na ocorrência de tuberculose quer na de micobacteriose não tuberculosa, os doentes que receberam terapêutica adequada precoce têm menor morbidade e mortalidade (26,27,28).

Esta série de doentes é relativamente pequena para que possamos tirar grandes conclusões dela. Os principais aspectos merecedores de reflexão são de natureza clínica, nomeadamente as dificuldades com que nos deparamos no quotidiano do trabalho na enfermaria, na escolha empírica de antibacilares, e que presentemente deve levar em conta um número cada vez maior de micobactérias multiresistentes. Estas dificuldades são agravadas pela demora laboratorial na obtenção dos testes de susceptibilidade e pela tardia resposta clínica no que diz respeito ao desaparecimento da febre nos doentes seropositivos para o VIH. Não nos parece aconselhável alterar a terapêutica antibacilar nesse grupo de doentes, com base na permanência da febre, até ter passado um período de cerca de 20 dias. Se porventura a febre persiste para além de um período de 20 dias, não havendo outra doença associada potencialmente causadora de febre, esse facto constitui sinal de alerta. A adicionar a um prévio diagnóstico de tuberculose o não cumprimento da terapêutica, a utilização de drogas endovenosas e a potencial exposição nosocomial levantam a suspeita para a presença de uma micobacteriose multiresistente.

LOCAL DE REALIZAÇÃO DO TRABALHO

Serviço de Medicina II, Director: Prof. Dr. Pedro Abccasis
Hospital de Egas Moniz,
Rua da Junqueira, 126,
1300 Lisboa.

BIBLIOGRAFIA

1. MODILEVSKY T, SATTLER F, BARNES P. Mycobacterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 2201-2205.
2. VIVEIROS M, PINHEIRO S, MOREIRA P, PACHECO T, BRUM L. Avaliação de um teste de amplificação de ácidos nucleicos por reacção de ligação em cadeia para o diagnóstico rápido de tuberculose extra-pulmonar. *Rev Port D Infecciosas* 1998; 1-2: 60-4.
3. PIERCE M. Opportunistic infections of AIDS. Vanderbilt University School of Medicine, United Kingdom 1994.

4. GLOBAL PROJECT ON ANTI-TUBERCULOSIS DRUG RESISTENCE SURVEILLANCE. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. World Health Organization / IUATLD, Geneva 1997.
5. COVAS MJ, BRUM L, PORTUGAL I, BERNARDO JL, VIVEIROS M, DAVID H, FERRINHO P. Estudo epidemiológico de um surto de tuberculose multiresistente na área metropolitana de Lisboa. Rev Port D Infecções 1998; 1-2: 38-44.
6. BIZARRO M, MACHADO J et al. Tuberculose multiresistente e infecção VIH. Abstracts do III Congresso Nacional sobre SIDA, Lisboa 1997.
7. PERES H, BICÓ J. Tuberculose multiresistente- Um problema ignorado em Portugal. Rev Portuguesa de Pneumologia. 1996; 6: 381-385.
8. SMALL P, SCHECTER G et al. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NEJM. 1991; 324: 289-294.
9. SUNDERAM G, MCDONALD RJ, MANIATIS T, OLESKE J, KAPILA R, REICHMAN LB. Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. JAMA 1986; 256: 362-366.
10. SELWIN PA, HARTEL D, LEWIS VA et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. NEJM 1989; 320: 545-550.
11. BISSUEL F, LEPORTE C, PERRONNE C, LONGUET P, VILDE JL. Fever of unknown origin in HIV infected patients: a critical analysis of a retrospective series of 57 cases. Journal of Internal Medicine 1994; 236: 529-535.
12. KRAMER F, MODILEVSKY T, WALIANY AR, LEEDOM JM, BARNES PF. Delayed diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Am J Med 1990; 89: 451-456.
13. PITCHENIK AE, COLE C, RUSSEL BW, FISCHL MA, SPIRA TJ, SNIDER DE Jr. Tuberculosis, atypical mycobacteriosis and the acquired immunodeficiency syndrome among Haitian and non-haitian patients in South Florida. Ann Intern Med 1984; 101: 641-645.
14. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome -Florida. MMWR 1986; 35: 587-590.
15. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome - New York City. MMWR 1987; 36: 785-795.
16. PREGO V, GLATT AE, ROY V, THELMO W, DINC-SOY H, RAUFMAN JP. Comparative yield of blood culture for fungi and mycobacteria, liver biopsy and bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of undetermined origin in Human Immunodeficiency Virus infected patients. Arch Intern Med 1990; 150: 333-336.
17. PRIETO E, PACHECO T, VIVEIROS M, BETTENCOURT R, BRUM L, EXPOSTO F. Pesquisa de infecção micobacteriana em hemoculturas de doentes com SIDA, usando o sistema BACTEC 460 TB. Rev Port Pneumol 1996; II (6): 403-407.
18. GLOBAL TUBERCULOSIS PROGRAM. Groups at risk: WHO report on the tuberculosis epidemic 1996. Genève: World Health Organization 1996.
19. ALBINO J, REICHMAN L. Multidrug-resistant tuberculosis. Current Opinion in Infectious Diseases 1997; 10: 116-122.
20. MALTEZ F, MACHADO J, PERES H, MORGADO A, PROENÇA R. Tuberculose multiresistente e infecção pelo VIH. Livro de resumos III Congresso Nacional sobre Sida 1997.
21. RODRIGUES MF, MAGALHÃES MC, PEREIRA MF. Micobactérias e Sida - Estudo retrospectivo 1987/1996. Livro de resumos III Congresso Nacional sobre Sida 1997.
22. MENDES B, GOMES C, HENRIQUES J, PESTANA E, MIRAGAIA I, MATOS C, DIONÍSIO J, POSA P, PÁDUA M, PINA J, GOMES MJ. Estudo das prevalência da resistência aos antibióticos. Rev Port Pneumol 1996; II (6): 375-380.
23. BARAKAT MT. Febre persistente na tuberculose pulmonar: Mesa redonda do Hammersmith Hospital. BMJ 1997; Vol. VI: 549-552.
24. BERNING SE, HUITT GA, ISEMAN MD, PELOQUIN CA. Malabsorption of antituberculosis medications by a patient with AIDS. NEJM 1992; 327: 1817-1818.
25. PELOQUIN CA, MACPHEE AA, BERNING SE. Malabsorption of antimycobacterial medications. NEJM 1993; 329: 1122-1123.
26. HORSBURGH CR JR, SELIK RM. The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 4-7.
27. JACOBSON MA, HOPEWELL PC, YAJKO DM et al. Natural history of disseminated *Mycobacterium avium complex* infection in AIDS. J Infect Dis 1991; 164: 994-998.
28. CHIN DP, REINGOLD AL, STONE EN et al. The impact of *Mycobacterium avium complex* bacteremia and its treatment on survival of AIDS patients - a prospective study. J Infect Dis 1994; 170: 578-584.