

ARTIGO ORIGINAL

Anticorpos anti-VIH1 e VIH2 em doentes com Tuberculose. Experiência de um trabalho realizado ao longo de 3 anos nas regiões de Lisboa, Barreiro e Santarém

L. TELO*, M.J. MARQUES GOMES*, F. AVILLENZ**, A.P. FARIA**, J.M. CARVALHO*, A. SARAIVA*, M. VILLAR*, M.L. FONSECA SANTOS*, F. TELHADA* e A. MANIQUE*

RESUMO

Pretendemos avaliar a taxa de anticorpos anti-VIH1 e anti-VIH2 em doentes com Tuberculose activa. A pesquisa de anticorpos foi realizada por ELISA e confirmada por Western Blot.

Incluimos 767 doentes (479 homens e 288 mulheres); 671 eram caucasianos, 76 negros e 20 de outras raças. Dezoito usavam drogas ilícitas por via endovenosa, 35 referiam ter feito transfusões de sangue fresco e 630 eram heterossexuais. Cento e cinquenta e três doentes tinham vivido em África por períodos variáveis de tempo; 541 doentes (70,5%) tinham Tuberculose pulmonar, 164 (21,4%) tinham Tuberculose extrapulmonar, 44 (5,7%) tinham simultaneamente Tuberculose pulmonar e extrapulmonar, sendo 12 formas miliares e 18 (2,3%) tinham Tuberculose primária.

Identificaram-se anticorpos anti-VIH em 14 doentes (1,8%): 10 anti-VIH1 e 4 anti-VIH2; todos os doentes seropositivos eram heterossexuais e um toxicodependente; 5 doentes tinham exclusivamente Tuberculose pulmonar e 9 tinham localizações extrapulmonares (entre estes, estavam todos os doentes com anticorpos anti-VIH2).

* Comissão de Tuberculose da Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Lisboa

** Laboratório de Referência da SIDA do Instituto Nacional de Saúde. Lisboa

Recebido para publicação em 95.10.26

Aceite para publicação em 95.11.30

Encontrámos uma prevalência na nossa população de 1,8%, que foi mais elevada na raça negra (3,9%); a seropositividade foi mais frequente nos doentes com Tuberculose extrapulmonar. É aconselhável a pesquisa sistemática de anticorpos anti-VIH nos doentes com Tuberculose em actividade.

Palavras-chave: SIDA, VIH, VIH1, VIH2, Tuberculose, seropositividade epidemiologia.

ABSTRACT

Setting: Patients with active tuberculosis.

Objective: To evaluate the rates of anti-HIV1 and anti-HIV2 antibodies in patients with active Tuberculosis.

Design: Anti-HIV antibodies, were searched by ELISA and confirmed by Western blot.

Results: We studied 767 patients (479 men and 288 women); 671 of them were caucasian, 76 black and 20 from other races. Eighteen of them were intravenous-drug users (IVDU), 35 had been transfused, 630 were heterosexual and in 121 we didn't obtain data about sexual behaviour; 153 sojourned in Africa for different periods of time; 541 patients (70.5%) had pulmonary tuberculosis, 164 (21.4%) had extrapulmonary tuberculosis, 44 (5.7%) patients presented pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and 18 (2.3%) had primary tuberculosis. Fourteen (1.8%) patients had anti-HIV antibodies: 10 HIV1 and 4 HIV2; all seropositive were heterosexual, one being IVDU; 5 had pulmonary tuberculosis and 9 had extra-pulmonary tuberculosis (including all 4 cases with HIV2).

Conclusions: We found a rate in our population of 1.8% particularly in black patients (3.9%); serum positivity was more frequent in patients with extrapulmonary tuberculosis particularly in HIV2 patients. We advise for systematic screening.

Key-words: AIDS, HIV, Tuberculosis, seropositivity, anti-HIV1 antibodies, anti-HIV2 antibodies.

A frequência com que a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) se associa à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* e sua reactivação, a influência nefasta que estas infecções causam uma à outra agravando-se mutuamente, são dados hoje adquiridos. Esta associação tem inclusivamente contribuído para uma alteração da epidemiologia da Tuberculose em muitos Países (1,2,3,4,5,6, 7,8). É sobejamente conhecido o aumento de casos novos de Tuberculose em comunidades onde vinha a decrescer a bom ritmo, como os E.U.A. e o efeito devastador que tem constituído no continente africano, onde estas

duas infecções têm grande incidência (9,10,11,12,13,14).

No nosso País a elevada incidência da Tuberculose (15) e o ritmo com que a infecção pelo VIH se tem disseminado (16), tem levantado desde há alguns anos, uma séria preocupação. Nesse sentido, em 1990 a Comissão de Tuberculose da Sociedade Portuguesa de Pneumologia (à data Sociedade Portuguesa de Patologia Respiratória) resolveu proceder a um estudo levado a cabo no local de trabalho de vários membros da Comissão, a fim de ter conhecimento sobre a realidade deste problema.

Esse estudo decorreu ao longo de 3 anos, tendo os resultados do primeiro ano, sido previamente publicados (17). Apresentamos aqui os resultados obtidos ao fim dos 3 anos.

MATERIAL E MÉTODOS

Pesquisámos anticorpos anti-VIH1 e anti-VIH2 em doentes com Tuberculose comprovadamente em actividade, independentemente da existência ou não de comportamentos de risco para a infecção pelo VIH. Incluímos neste estudo doentes observados entre 15 de Fevereiro de 1990 e 14 de Fevereiro de 1993 em 2 serviços hospitalares de Pneumologia (Serviço de Pneumologia 4 do Hospital de Pulido Valente e Clínica de Doenças Pulmonares do Hospital de Santa Maria), e quatro Dispensários dos Serviços de Luta contra a Tuberculose (Dispensários do Barreiro, Lumiar, Santarém e Venda Nova). A Consulta de Tuberculose do Serviço de Doenças Pulmonares do Hospital de Santa Maria, recebia para além de doentes anteriormente internados no Serviço, doentes enviados pela Unidade de SIDA. Para obviar o enviesamento que estes doentes iam introduzir nesta avaliação, apenas incluímos no nosso estudo doentes em quem era desconhecida a existência prévia de infecção pelo VIH. O diagnóstico de Tuberculose assentou na identificação do *Mycobacterium tuberculosis*, de granulomas caseosos em fragmentos de biópsias de diversos materiais e, na Tuberculose primária, a clínica, a reacção à tuberculina e a radiografia do tórax.

A pesquisa de anticorpos anti-VIH1 e anti-VIH2 foi realizada no Laboratório de Referência da SIDA do Instituto Nacional de Saúde. A técnica usada foi ELISA (Elavía Ac-Ab-Ak1, Diagnostics Pasteur - Wellcozyme HIV Recombinant, Wellcome - Enzygnost + Anti-HIV1-HIV2, Behring) tendo-se em todos os positivos realizado a sua confirmação por Western blot (Western blot + IgG assay (version 1.2 and version 2.2 HIV1, Diagnostic Biotechnology (Pte) Ltd; New Lav-Blot I-Ac-Ab-Ak, Diagnostics Pasteur; Western blot IgG assay HIV2, Diagnostic

Biotechnology (Pte) Ltd; New Lav-Blot II-Ac-Ab-Ak, Diagnostics Pasteur). Foi pedido a todos os doentes o seu consentimento.

Consultámos os processos clínicos de todos os doentes com vista a fazer um levantamento dos seguintes dados: dados demográficos, comportamentos de risco para a infecção pelo VIH, referência a estadias anteriores em África, apresentação clínica, e a forma radiográfica. Do ponto de vista radiológico, considerámos as formas típica e atípica (designando típica as formas cavitadas e atípicas as não cavitadas, com aspecto mais exsudativo). Comparámos estes dados nos doentes com e sem infecção VIH, tendo usado uma tabela de contingência e a prova do χ^2 na avaliação da significância das diferenças obtidas.

RESULTADOS

Incluímos neste estudo 767 doentes com Tuberculose, 479 homens e 288 mulheres, com idades médias respectivamente de $40,8 \pm 15,6$ e $35,7 \pm 16,9$ anos. Nove doentes (1,2%) tinham menos de 15 anos de idade, 252 (32,9%) tinham entre 15 e 29 anos, 254 (33,1%) entre os 30 e os 44 anos, 155 (20,2%) tinham entre 45 e 59 anos e 97 (12,6%) doentes mais de 59 anos (Quadro I). No que diz respeito à raça, 671 eram caucasianos, 76 eram negros e 20 doentes distribuíam-se por outros grupos raciais (Quadro II). Considerámos também a sua naturalidade, sendo 645 naturais de Portugal, 105 naturais de diversos países africanos (32 de Cabo Verde, 2 de São Tomé e Príncipe, 6 da Guiné-Bissau, 49 de Angola, 1 da África do Sul e 15 de Moçambique) e 17 eram naturais de outras regiões do Mundo (2 naturais de França, 1 da Alemanha, 1 do Brasil, 6 da República da Índia, 1 da China e 6 de Timor) (Quadro III). A distribuição pelos diferentes comportamentos de risco foi a seguinte: 18 usavam drogas ilícitas por via endovenosa, 35 tinham recebido transfusões de sangue, 1 era hemofílico, 630 heterossexuais, 1 bissexual e 15 não tinham actividade sexual; em 121 desconhecemos os seus comportamentos sexuais; resta referir que 8

QUADRO I

Distribuição dos doentes por idades e sexo

Idade	Total	Total VIH (+)	Homens	Homens VIH (+)	Mulheres	Mulheres VIH (+)
< 15	9	-	3	-	6	-
15-29	252	2 (0,8%)	120	2	132	-
30-44	254	6 (2,4%)	179	6	75	-
45-59	155	6 (3,8%)	111	5	44	1
>59	97	-	66	-	31	-
Total	767	14 (1,8%)	479	13 (2,7%)	288	1 (0,3%)

QUADRO II

Distribuição dos doentes analisados e dos seropositivos em função da raça

Raça	Total	VIH(+)	VIH1(+)	VIH2(+)
Caucasiana	671	11 (1,6%)*	8	3
Negra	76	3 (3,9%)*	2	1
Outras	20	0	-	-

(p>0,01)*

referiam contactos com doentes com SIDA, 153 tinham vivido em África por períodos de tempo muito variáveis (Quadro IV). A análise das formas clínicas de Tuberculose dos nossos doentes mostrou que tinham formas pulmonares 541 (70,5%) doentes, 164 (21,4%) tinham formas extrapulmonares de tuberculose, 44 doentes tinham formas pulmonar e extrapulmonar de tuberculose, dos quais 12 (1,5%) tinham Tuberculose miliar e finalmente, 18 (2,3%) doentes tinham Tuberculose primária (Quadro V). Tendo em consideração os aspectos radiológicos, separámos os doentes em 2 grupos consoante as lesões radiológicas eram típicas ou atípicas, não tendo encontrado diferenças significativas quando tomámos em consideração o resultado da pesquisa de anticorpos anti-VIH (Quadro V).

Identificaram-se anticorpos anti-VIH em 14 (1,8%) doentes: 10 tinham anticorpos anti-HIV-1 e 4 tinham anticorpos anti-HIV-2. Entre os doentes seropositivos apenas um era mulher, as idades oscilavam entre os 21 e os 59 anos de idade (média 41,5 ± 11,0 anos); todos eram heterossexuais, 1 referia

consumo regular de drogas ilícitas por via endovenosa e a mulher era sexualmente promíscua. Onze dos seropositivos eram caucasianos (1,6% de todos os caucasianos); 3 eram negros (3,9% dos negros da população estudada) sendo estes os únicos africanos seropositivos. Onze destes doentes tinham nascido em Portugal (1,7%) e 3 em África (2,8%) (p<0,01). No entanto, 6 dos seropositivos naturais de Portugal referiam estadias em África. Cinco doentes tinham formas de Tuberculose exclusivamente pulmonar (0,9% dos doentes com Tuberculose pulmonar) e 6 tinham Tuberculose exclusivamente extrapulmonar (3,6% dos doentes com Tuberculose extrapulmonar avaliados) e 4 (0,9%) (incluindo um doente com Tuberculose miliar) tinham formas pulmonar e extrapulmonar associadas (p<0,001). Em 562 doentes com Tuberculose com compromisso pulmonar analisámos as características radiológicas das lesões, tendo considerado que elas eram típicas em 509 doentes e atípicas em 53; de entre os doentes seropositivos, as lesões radiológicas do tórax foram consideradas típicas em cinco doentes (0,9%) e em 2 (3,8%)

ANTICORPOS ANTI-VIH1 E VIH2 EM DOENTES COM TUBERCULOSE. EXPERIÊNCIA DE UM TRABALHO REALIZADO AO LONGO DE 3 ANOS NAS REGIÕES DE LISBOA, BARREIRO E SANTARÉM

QUADRO III

Origem dos doentes

Continentes	País	Total	VIH(-)	VIH(+)
Europa		648	637*	11 (1,7%)*
	Portugal	645	633	11 (1,7%)
	França	2	2	
	Alemanha	1	1	
África		105	102*	3 (2,9%)*
	Cabo Verde	32	31	1 (3,1%)
	São Tomé e Príncipe	92	2	
	Guiné-Bissau	6	6	
	Angola	49	47	2 (4,1%)
	África do Sul	1	1	
	Mocambique	15	15	
América		2	2	
	Brasil	1	1	
Ásia		7	7	
	Índia	1	1	
	China	1	1	
Oceania		6	6	
	Timor	6	6	

*(p>0,01)

QUADRO IV

Distribuição da população estudada e dos seropositivos pelos comportamentos de risco para a infecção VIH

	Total	Mulheres			Homens		
		Total	VIH(-)	VIH(+)	Total	VIH(-)	VIH(+)
Heterossexuais	630	215	214	1	415	402*	13 (3,1%)
Homossexuais/Bissexuais	1	0	0		1	1	
Desconhecido	121	64	64		57	57	
Toxicod dependentes	18	3	3		15	14*	1 (6,6%)
Hemofílico	1	1	1		0	0	
Transusão	35	15	15		20	20	

*(p>0,01)

atípicas (Quadro V) (P>0,01). Os dados demográficos, epidemiológicos e clínicos de cada um destes doentes estão representados no Quadro VI.

CONCLUSÕES

Os nossos resultados apontam para uma taxa de

QUADRO V

Clínica e lesões radiológicas dos doentes

		Total	VIH(-)	VIH(+)
Forma clínica	Pulmonar	541	536*	5 (0,9%)
	Extrapulmonar	164	158*	6 (3,6%)
	Pulmonar e extrapulmonar	44	40*	4 (0,9%)*
	<i>miliar</i>	12+	11+	1+
	Primária	18	18	0
Lesões radiológicas	Típicas	509	504	5 (0,9%)
	Atípicas	53	51	2 (3,8%)

+ Tuberculose miliar
(*p<0,001)

QUADRO VI

Dados epidemiológicos de cada um dos seropositivos

Doentes	Sexo	Idade	Raça	Origem	Factores de risco	Estadia em África	VIH	Forma Clínica
1	H	48	N	Angola	Ht	Sim	1	Pulmão
2	H	41	C	Portugal	Ht	Sim	1	Pulmão
3	H	21	N	Angola	Ht	Sim	1	Gânglio
4	H	53	C	Portugal	Ht	?	1	Pulmão
5	H	32	C	Portugal	Toxíco Ht	Não	1	Pulmão
6	H	40	C	Portugal	Ht	Sim	1	Pulmão Pleura
7	H	59	C	Portugal	Ht	Não	1	Pulmão
8	H	28	C	Portugal	Ht	Não	1	Miliar
9	H	53	C	Portugal	Ht	Sim	1	Pleura
10	H	45	C	Portugal	Ht	Não	1	Pleura
11	H	36	N	Guinea	Ht	Sim	2	Pleura
12	H	43	C	Portugal	Ht	Não	2	Gânglio
13	H	52	C	Portugal	Ht	Não	2	Pele+Genital
14	M	31	C	Portugal	Ht prostituta	Não	2	Pulmão+Figado

Legenda: H: Homem; M: Mulher; C: Caucasiano; N: Negro; Ht: heterossexual

incidência de anticorpos VIH de 1,8% em doentes com Tuberculose. Estes valores são satisfatórios quando comparados com estudos de seroprevalência realizados em África (11,12,13,14); devem contudo ser considerados elevados se comparados com outros estudos de seroprevalência efectuados entre nós. Num estudo de prevalência de anticorpos anti-VIH1 e anti-VIH2 realizado em mulheres que frequentavam uma consulta de planeamento familiar de uma Consulta Neonatal em Lisboa (18) encontrou-se uma seropositividade de 0,29% para cada vírus (prevalência global de 0,58%). Dados preliminares de um estudo efectuado em dadores de sangue, a seropositividade foi de 0,61/1000 Unidades (19); num estudo semelhante realizado em Lisboa em mulheres em idade de procriar os autores encontraram uma seropositividade de 0,76/1000 (20). Um outro facto importante é que na população que estudámos, 4 dos seropositivos estavam infectados pelo VIH-2 (28,5%). AVILLEZ et alie (21) pesquisaram anticorpos anti-VIH1 e VIH-2 no sangue de 785 indivíduos nascidos ou tendo residido ainda que por curtos períodos em África; estes autores encontraram anticorpos anti-HIV1 em 20 indivíduos e anti-HIV2 em 44 pessoas. BENITO-GARCIA et alie (22) pesquisaram anticorpos anti-HIV2 em 2 grupos de portugueses; um grupo nunca tinha residido ou viajado em África e o segundo grupo incluía indivíduos nascidos em África ou com contactos com África; estes autores pesquisaram anticorpos em 9305 pessoas que se distribuíam por todos os grupos de risco para a infecção HIV; obtiveram positividade em indivíduos de ambos os grupos, predominantemente entre os do primeiro grupo; estes dados apontam para o facto da infecção pelo HIV-2 se

está a disseminar entre a população portuguesa.

Da análise dos resultados obtidos na população por nós estudada, a idade média dos seropositivos era superior à dos seronegativos. A seropositividade foi mais frequente entre os doentes de raça negra do que entre os caucasianos; quando comparámos os aspectos clínico radiológicos dos doentes seropositivos com Tuberculose pulmonar predominavam as formas típicas; estas diferenças não eram estatisticamente significativas. No entanto, quando considerámos o local da lesão, a seropositividade foi mais frequente nos doentes com Tuberculose extrapulmonar.

Finalmente concluímos que deve ser considerada a pesquisa de anticorpos anti-VIH em doentes com Tuberculose, particularmente nos negros e nos africanos. Nesta pesquisa devem ser incluídos ambos os Vírus, já que a infecção pelo VIH2 não é rara no nosso país, onde vive um grande número de pessoas originárias da África Ocidental e porque há resultados que apontam para uma prevalência elevada deste vírus entre nós.

AGRADECIMENTOS

Os Autores estão particularmente gratos à Professora Teresa Paixão do Instituto Nacional de Saúde Pública (Lisboa, Portugal) que nos forneceu dados epidemiológicos dos doentes com SIDA e Tuberculose. Estamos igualmente agradecidos ao Director da Clínica de Doenças Pulmonares do Hospital de Santa Maria (Professor M. Freitas e Costa), aos Drs. R. Amaral-Marques, Berta Mendes, J. Gil Duarte, Jesuvino Henriques e Eduarda Pestana do Hospital de Pulido Valente, aos Assistentes do Dispensário de Santarém (Dr.ª Graça Evaristo), Dispensário do Barreiro (Drs. Amélia Pimpão e Isabel Redol) e Dispensário Lopo de Carvalho (Dr.ª Teresa Serra e Graça Rifés) pela sua colaboração imprescindível.

REFERÊNCIAS

1. CHAISSON RE, SCHECTER GF, THEUER CP, RUTHERFORD GW, ECHENBERG DF, HOPEWELL PC. Tuberculosis in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Clinical features, response to therapy and survival. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136:570.
2. MANN J. Global AIDS: Epidemiology, impact, projections, global strategy. In: *AIDS prevention and control*. Page 3. Pergamon Press, Oxford, 1988.
3. MURRAY JF, GARAY SM, HOPEWELL PC, MILLS J, SNIDER GL, STOVER DE. Pulmonary complications of the Acquired Immunodeficiency Syndrome: an update. Report on the Second National Heart, Lung and Blood Institute

- Workshop. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135:504.
4. MURRAY JF, MILLS J. Pulmonary infections complications of Human Immunodeficiency Virus infection. Part I. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141:1356.
 5. MURRAY JF. An emerging global programme against tuberculosis: agenda for research, including the impact of HIV infection. *Bull. I.U.A.T.L.D.* 1991; 66:207-209.
 6. PITCHNIK 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. *Annals Int. Med.* 1984; 101:6411.
 7. SELWYNN PA, HARTEL D, LEWIS VA, et alie. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with HIV infection. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320(9):545.
 8. STYBLOK - Tuberculosis and HIV infection. *Bull. I.U.A.T.L.D.* 1990; Vol. 65 (1):28.
 9. NARAIN JP, RAVIGLIONE MC, KOCHI A. HIV-associated tuberculosis in developing countries: epidemiology and strategies for prevention. *Tubercle and Lung Disease* 1992; 73:311.
 10. SUDRE P, ten DAM G, KOCHI A. La tuberculose aujourd'hui dans le monde. *Bull. OMS* 1992; 70(3):297.
 11. COLEBUNDERS RL, RYDER RW, NZILAMBIN et alie. HIV infection in patients with tuberculosis in Kinshasa, Zaire. *Am. Rev. Respir. Dis* 1989; 139:1082.
 12. ELLIOT AM, LUO N, TEMBO G et alie. Impact of HIV on tuberculosis in Zambia: a cross sectional study. *BML*. 1990; 301:412.
 13. ERIKI PP, OKWERA A, AISU T et alie. The influence of human immunodeficiency virus infection on tuberculosis in Kampala, Uganda. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143:185.
 14. LONG R, SCALCINI M, MANFREDA J. Impact of human immunodeficiency virus type 1 on tuberculosis in rural Haiti. *Am. Rev. Respir. Dis* 1991; 143:69.
 15. DIRECCÃO GERAL DOS CUIDADOS PRIMÁRIOS DE SAÚDE/SERVIÇOS DE TUBERCULOSE E DOENÇAS RESPIRATÓRIAS. Tuberculose em Portugal. 1992.
 16. CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS. Síndrome Imunodeficiência adquirida. Documento 67. Situação em Portugal em 31 de Dezembro 1992. Instituto Nacional de Saúde. Lisboa, 1993.
 17. GOMES MJM, TELO L., AVILLEZ F, FARIA AP, CARVALHO JM, MANIQUE A, SANTOS MLF, SARAIVA A, TELHADA MF - Prevalência de anticorpos anti-HIV1 e anti-HIV2 em doentes com tuberculose. *Arquivos da Sociedade Portuguesa de Patologia Respiratória* X(2):117; 1993.
 18. TELES L CUNHA, GUERREIRO D, LOURENÇO MH, FERREIRA MO SANTOS, VICTORINO RM. Análise da seroprevalência da infecção pelo HIV-1 e HIV-2 em mulheres residentes numa área da cidade de Lisboa. *Acta Médica* 1991;4:64-70.
 19. AVILLEZ F. Personal communication, 1992.
 20. AVILLEZ F. Personal communication, 1992.
 21. AVILLEZ F, BENITO-GARCIA A, PRISTA A, GONÇALVES H, AYRES L. HIV-1, HIV-2 and HTLV-1 in individuals from Africa living in Portugal. *Actas do "IV International Conference on AIDS and Associated cancers in Africa"*, Marseille, 1989.
 22. BENITO-GARCIA A, GONÇALVES H, PRISTA A, FURTADO C, PADUA E, AYRES L, AVILLEZ F. HIV-2 in Portugal: situation in 1990. *Actas da "Sixth International Conference on Aids"*, S. Francisco, USA, 1990.