

BIBLIOTECA - EMESCAM

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

FELIPE MÁRCIO ARAÚJO OLIVEIRA
FERNANDA SPERANDIO COTT

PREVALÊNCIA DE TUBERCULOSE EM SERVIÇO DE HIV-AIDS

Vitória-ES
2012

Felipe Márcio Araújo Oliveira
Fernanda Sperandio Cott

PREVALÊNCIA DE TUBERCULOSE EM SERVIÇO DE HIV-AIDS

Trabalho de conclusão de curso apresentado a Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientadores: Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto e Nilo Fernando Rezende Vieira

Vitória-ES
2012

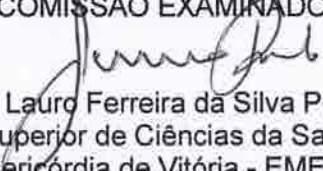
Felipe Márcio Araújo Oliveira
Fernanda Sperandio Cott

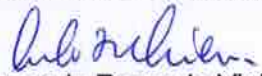
PREVALÊNCIA DE TUBERCULOSE EM SERVIÇO DE HIV-AIDS

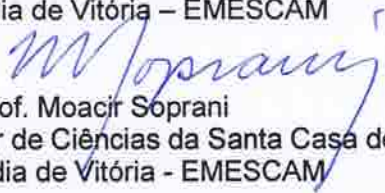
Trabalho de conclusão de curso apresentado a Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovada em 02 de julho de 2012

COMISSÃO EXAMINADORA


Prof. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória - EMESCAM


Prof. Nilo Fernando Rezende Vieira
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória - EMESCAM


Prof. Moacir Soprani
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória - EMESCAM

Vitória-ES
2012

A Deus, por acreditar que nossa existência pressupõe uma outra infinitamente superior.

Aos professores orientadores, Dr. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto e Dr. Nilo Fernando Rezende Vieira, pelo auxílio, disponibilidade de tempo e material, sempre com uma simpatia contagiante.

Aos pais, Luiz Sperandio Cott, Terezinha de Jesus da Vitória e Francisco Mácio Oliveira Marisleide Campos Araújo Oliveira, pelo exemplo, amizade e o carinho.

"A falsa ciência gera ateus, a verdadeira ciência leva os homens a se curvarem diante de Deus."

Voltaire

Resumo

Justificativa e Objetivos: Determinar a prevalência de tuberculose em pacientes portadores de HIV/AIDS e estudar fatores de risco associados. **Métodos:** Os pacientes atendidos entre janeiro de 2010 e abril de 2011 no Serviço de HIV-AIDS da Santa Casa de Misericórdia de Vitória tiveram registrados dados demográficos, de comportamento de risco, contagem de células T CD4/CD8, carga viral HIV, terapia em uso e associação com tuberculose. **Resultados:** Foram acompanhados 715 pacientes. Destes, 58,9% eram brancos, 59,9% homens, 59,3% heterossexuais, 31,6% homo/bissexuais, 6,9% usuários de drogas injetáveis. A mediana de idade foi 44 anos e a do tempo de acompanhamento prévio de 5,7 anos. Havia 87% dos pacientes em uso de terapia anti-retroviral e 32,7% eram tabagistas ou ex-tabagistas. Foi realizado quimioprofilaxia para tuberculose em 6,7% dos pacientes. A mediana dos valores mais baixos da contagem de células CD4 foi de 191 células/ml. Foram relatados 80 casos de tuberculose, prévios ou durante este período. Destes, 36 casos foram de tuberculose extrapulmonar, sendo quatorze de forma miliar, doze ganglionar, cinco pleural, duas meníngea, duas óssea, uma pericárdica. Observou-se uma forte associação entre tuberculose e o valor da contagem de células CD4 abaixo de 200 células/ml. Não foram observadas associações com escolaridade, idade, epidemiologia, cor ou carga viral HIV. Dois óbitos foram registrados em decorrência da tuberculose. **Conclusões:** É elevada a prevalência de tuberculose entre pacientes HIV positivos em nosso meio, com nítida associação com o valor da contagem de células T CD4 abaixo de 200 células/ml.

Descritores: Tuberculose; Síndrome de imunodeficiência adquirida; Brasil.

* Estudo realizado no Serviço de HIV – AIDS do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Espírito Santo, Brasil.

Pinto Neto LFS, Vieira NFR, Cott FS, Oliveira FMA

Introdução

A tuberculose (TB) é um importante desafio para a saúde pública mundial, sendo ainda de difícil controle em regiões com alta prevalência pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)¹. Desde a década de 1980, o HIV tem sido um dos principais fatores que contribuíram para o ressurgimento da TB. O vírus alterou o equilíbrio entre pessoas infectadas pelo HIV e o bacilo de Koch, assim como teve um impacto notável na epidemiologia, na história natural e na evolução clínica da TB².

Segundo dados do UNAIDS de 2011, cerca de 34 milhões de pessoas estavam infectados pelo HIV no final de 2010, consequência de uma elevada incidência de infecção por este vírus associado a uma maior facilidade de acesso à terapia anti-retroviral (TARV), o que ajudou a reduzir a mortalidade relacionada ao HIV³.

Estima-se que cerca de 14 milhões de pessoas em todo o mundo apresentam co-infecção por HIV e da tuberculose⁴. No Brasil, em 2010, entre os casos novos de tuberculose notificados no Sinan, cerca de 10% apresentavam coinfecção TB/HIV⁵.

Em um hospital do Rio Grande do Sul (RS) foi realizado um estudo com pacientes infectados com o vírus HIV, sendo que dos pacientes acompanhados, 29% apresentavam infecção pelo bacilo de Koch. De acordo com Silveira JM no ano de 2006 a principal infecção oportunista encontrada nos pacientes soropositivos foi a tuberculose⁶.

Além disso, a tuberculose é a maior causa de morte no paciente que tem AIDS, representando cerca de 26% destas.⁷ Em 2009, as taxas de óbito e de abandono do tratamento de tuberculose no Brasil foram, respectivamente, de 2,5/100.000 habitantes (3,5/100.000 nas capitais) e de 9,1%⁴.

A pandemia do HIV / SIDA tem um impacto importante no Brasil, sendo o país mais afetado na América Latina com mais de 600.000 pessoas infectadas.⁸ De acordo com Santo Junior, 2011, em São Paulo houve um aumento no número de óbitos por TB quando esta estava associada ao HIV, dando grande importância a esta co-infecção.⁹

Em 1996, o Brasil iniciou um programa que proporciona aos pacientes com HIV pleno acesso à TARV, à monitorização laboratorial e acompanhamento clínico¹. Uma

consequência direta desse programa é um aumento significativo na sobrevivência após o diagnóstico de HIV, especialmente para aqueles diagnosticados depois do início da disponibilidade das drogas antirretrovirais na rede pública¹⁰.

A tuberculose e HIV/AIDS são intimamente ligados: a TB é a principal doença oportunista entre pessoas HIV positiva, enquanto o HIV é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da TB. Grande parte dos estudos hoje se concentra em problemas associados no diagnóstico das duas doenças, incluindo o medo e o estigma do teste do HIV por pacientes com tuberculose¹¹.

O diagnóstico precoce do HIV permite o início mais oportuno da TARV, aumentando assim o seu papel como uma intervenção preventiva¹².

A tuberculose ativa no paciente infectado pelo HIV depende de fatores como: nível de imunossupressão, da exposição a indivíduos bacilíferos, dos hábitos de vida e da realização de profilaxia específica e do uso regular de TARV.

Uma das principais preocupações à respeito da tuberculose é a redução das taxas de abandono de tratamento. A taxa de abandono no Brasil ainda é alta, situando-se em torno de 17%, porém, em muitas regiões, atinge níveis mais elevados: na grande São Paulo a taxa é cerca de 20%.^{13,14}

A resistência aos tuberculostáticos, assim como um risco aumentado de transmissão, também surgiram como problemas em razão do abandono do tratamento da TB².

Tendo em vista a ampla associação entre essas doenças, em áreas de alta prevalência de HIV a tuberculose não pode ser efetivamente tratada sem o correto tratamento e prevenção do HIV/AIDS¹⁵.

É importante registrar e documentar a frequência e evolução dos casos de tuberculose em serviços de referência de HIV/AIDS e avaliar fatores de risco. O objetivo deste trabalho foi rever fatores epidemiológicos associados à tuberculose e avaliar sua prevalência em um serviço especializado de HIV/AIDS, uma vez que há poucos trabalhos brasileiros sobre este tema.

Métodos

Um estudo retrospectivo do tipo descritivo e analítico foi realizado no ambulatório de infectologia do Hospital da Santa Casa de Misericórdia, Vitória /ES (HSCMV), Serviço de Referência HIV-AIDS no Espírito Santo, a fim de identificar o perfil dos pacientes com tuberculose – HIV/AIDS.

Todos os pacientes atendidos entre janeiro de 2010 e abril de 2011 no Serviço de HIV-AIDS do HSCMV tiveram registrados seus dados demográficos, de comportamento de risco, contagem de células T CD4/CD8, carga viral de HIV, terapia anti-retroviral em uso, e associação com tuberculose, a forma e evolução da mesma. Foram considerados tanto os casos de tuberculose diagnosticados durante o período de estudo, como aqueles anteriores à análise e adequadamente documentados.

Os resultados foram apresentados com números absolutos e análise estatística de frequência. Os dados foram tabulados em planilha SPSS com análises descritivas, testes de qui-quadrado, e análises de regressão.

O número do protocolo de aprovação do trabalho pelo Comitê de Ética da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória é 102/2011.

Resultados

O estudo foi realizado com 715 prontuários dos pacientes que fizeram acompanhamento no ambulatório de infectologia HSCMV entre o período de janeiro de 2010 e abril de 2011.

A tabela 1 mostra as características da população estudada em relação à idade, ao sexo, a raça e a forma de transmissão do HIV.

Tabela 1. Características dos pacientes

	Total de Pacientes (715)	Percentual	Pacientes com Tuberculose (80)	Percentual
Idade	44 anos (DIQ 35-51)	-	46,5 anos (DIQ 36 - 53)	
Sexo				
Feminino	287	40,1	25	31,3
Masculino	428	59,1	55	68,7
Raça				
Branca	421	58,9	31	38,7
Negra	76	10,6	13	16,3
Parda	218	30,5	36	45
Forma de Transmissão				
Heterossexual	424	59,3	43	53,7
Homo/bissexual	226	31,6	23	28,8
UDI*	50	5,9	12	15
Hemofílicos	3	4	-	-
Hemotransfusão	3	4	-	-
Vertical	1	1	1	1,3
Acidente	1	1	-	-
Profissional	7	1	1	1,2
Indeterminado				

*UDI: Usuários de drogas injetáveis

A mediana do tempo de acompanhamento prévio dos pacientes neste serviço foi de 5,7 anos (DIQ 2–10,4). Destes, 623 pacientes estavam em uso de terapia anti-retroviral.

A tabela 2 mostra a prevalência de tuberculose pulmonar e extrapulmonar nos pacientes do estudo.

Tabela 2: Prevalência de tuberculose entre os pacientes estudados

	Frequência	Percentual
TB Pulmonar	44	55
TB Miliar	14	17,5
TB Ganglionar	12	15
TB Pleural	5	6,25
TB Meníngea	2	2,5
TB Óssea	2	2,5
TB Pericárdica	1	1,25
Total	80	100

Tabela 3. Análise estatística dos fatores de riscos associados ao diagnóstico de tuberculose

Variável	Odds Ratio	IC 95%	P*
Sexo Masculino	1,48	0,94-2,3	0,053
Tempo infecção pelo HIV > 5 anos	1,35	0,9-2	0,19
Idade > 50 anos	0,7	0,46-1,1	0,11
Nadir CD4 < 200**	3,49	2-6	0,001
Tabagismo	1,57	1,09-2,6	0,043
Escolaridade > 8 anos	0,74	0,5-1,2	0,2

* teste de Fischer

** Nadir de CD4 confirmada na regressão logística ($p < 0,001$)

Dos pacientes estudados, 41% eram analfabetos ou tinham o ensino fundamental incompleto e 23,6% pacientes tinham o ensino médio completo.

Eram tabagistas ou ex-tabagistas 32,7% pacientes, destes, 14,5% pacientes tiveram diagnóstico de tuberculose.

No tratamento do HIV, as medicações de duplo análogos mais utilizadas foi a zidovudina e a lamivudina, correspondendo a 54,5%.

Dentre as medicações anti-retrovirais no momento do diagnóstico da TB, 37,7% dos pacientes faziam uso do efavirenz, 35% do lopinavir/ritonavir, 14,3% fizeram uso de atazanavir e 8,7% fizeram uso de nevirapina.

Todos os pacientes que foram diagnosticados com tuberculose e faziam uso de inibidores de protease, tiveram este foi substituído pelo efavirenz no momento do diagnóstico.

A quimioprofilaxia para tuberculose foi realizada em 48 pacientes (6,7%) em decorrência de um PPD maior do que 5 mm. Dos 80 pacientes com tuberculose apenas três haviam feito profilaxia com isoniazida. A mediana do valor mais baixo da contagem de linfócitos T CD4 foi de 191 células/ml (DIQ 69 - 299).

Discussão

A prevalência de tuberculose entre pacientes HIV positivos em nosso meio ainda permanece elevada. De acordo com dados da OMS, um em cada dez pessoas com tuberculose-infecção e com sistema imune normal irá desenvolver tuberculose-doença durante sua vida. Por outro lado, estima-se que um em cada dez pessoas co-infectadas por HIV e tuberculose irá desenvolver a doença a cada ano¹⁶.

No Brasil, de acordo com dados do Sinan, foram notificados em 2010, cerca de sete mil casos de co-infecção HIV/TB. No Espírito Santo, foram notificados, no mesmo ano, 93 casos⁵. Estes dados são preocupantes, uma vez que pacientes que possuem co-infecção TB/HIV têm maior probabilidade de apresentar um desfecho desfavorável ao tratamento da tuberculose⁵. Em nosso trabalho foram encontrados 80 casos de tuberculose, prévios ou durante período do estudo, correspondendo a 11,18% do total de 715 pacientes com diagnóstico de HIV.

No Brasil, foram notificados em 2010 aproximadamente oitenta e um mil casos de tuberculose, sendo, destes, dez mil casos de tuberculose extrapulmonar¹⁷.

Dos 80 casos encontrados de tuberculose em nosso trabalho, 36 casos, prevalência de 45%, eram de tuberculose extra-pulmonar. Nos pacientes co-infectados por HIV/TB a forma extra-pulmonar da tuberculose está freqüentemente presente, isso se deve à diminuição da resposta imune celular, facilitando a disseminação da TB para outros órgãos. Isso pode ser constatado pela maior freqüência da forma pulmonar em indivíduos com $CD4^+ > 200/mm^3$.¹⁸

As formas extra-pulmonares mais freqüentes são: pleural, linfática, osteoarticular, geniturinária e intestinal.¹⁹

Outro grande desafio é a dificuldade de diagnóstico da tuberculose extra-pulmonar, seja por se apresentar com sintomas inespecíficos, como febre, perda de peso, suor noturno, anorexia e/ou fraqueza, seja pela pouca experiência de parte dos médicos para sua identificação. Outro problema para a realização do diagnóstico de TB extra-pulmonar é a dificuldade ao acesso a bacterioscopia de qualidade, cultura e exames complementares especiais.

A contagem dos linfócitos T CD4 define o estágio de imunossupressão dos pacientes. Em estudo de casos em onze estados brasileiros, observou-se que um CD4 basal menor que $200/\text{mm}^3$ representa um risco 2,5 vezes maior de se manifestar tuberculose doença, constatando uma forte associação entre tuberculose e nadir de CD4 abaixo de 200 células/ml.²⁰

Observou-se uma forte associação entre tuberculose e com o valor da contagem de linfócitos CD4 abaixo de 200 células/ml com OR de 3,488 (IC95% 2,01 a 604; $p < 0,000$) e com tabagismo ($p < 0,043$). Foi observada uma tendência de maior frequência no sexo masculino, OR de 1,54 (IC 95% 0,93-2,54; $p < 0,053$).

Sabe-se que a realização de PPD anual ainda é bem inferior à demanda real deste exame no Brasil. Um dos motivos alegados pelos pacientes é a dificuldade logística de disponibilidade do PPD próximo à moradia ou do trabalho. É muito importante facilitar o acesso do PPD para estes pacientes e também estimular o tratamento para a infecção latente com isoniazida, uma vez que já foi demonstrada a eficácia desta conduta em nosso meio. Golub e col mostraram redução de 75% no risco de desenvolver tuberculose em pacientes co-infectados HIV/TB no Rio de Janeiro quando estes foram tratados com isoniazida e HAART²¹.

Em nosso estudo foi indicado profilaxia para tuberculose em 48 pacientes (6,7%) com base no resultado do PPD e apenas 3 dos pacientes que fizeram profilaxia com isoniazida desenvolveram tuberculose-doença.

Em um estudo de coorte de 1080 pacientes co-infectados com tuberculose e HIV no Rio de Janeiro em 2008, Golub mostrou que 8,9% tiveram recorrência da tuberculose, fato que foi associado à aderência ruim ao tratamento da infecção inicial²².

Em relação ao tabagismo, foi encontrada uma prevalência de 32,7% neste estudo. Esta associação entre o tabagismo e o HIV é observada em outros estudos mostrando prevalências de tabagismo em pacientes HIV+ variando de 31% a 88%²³.

A TB é reconhecidamente uma doença cujo controle depende de intervenções sociais, econômicas e ambientais²⁴. No Brasil, em 2008, 17,2% da população de 15 anos ou mais de idade eram tabagistas²⁵. Já a prevalência de tabagismo

entre os pacientes com tuberculose é bem superior, estimada em 52%²⁶. O tabagismo pode estar associado à maior taxa de recidiva de TB e também no maior tempo de conversão da baciloscopia²⁶. Neste sentido, o controle do tabagismo é de suma importância para prevenção da TB, pois a inalação da fumaça do tabaco é um fator de risco para esta doença²⁷. Foi estimado que mais de 20% da incidência de TB podem ser atribuída ao tabagismo ativo²⁴. A inalação da fumaça do cigarro pode alterar os mecanismos de defesa do aparelho respiratório, reduzindo, assim, a concentração de oxigênio sanguíneo, colaborando, portanto, para a gravidade das lesões necrotizantes e tornando mais lenta a cicatrização, o que pode gerar sequelas pulmonares mais extensas²⁸. Em nosso estudo, entre os pacientes que tiveram diagnóstico de tuberculose, 34 pacientes eram tabagistas.

Interações medicamentosas e tolerabilidade são pontos importantes a serem consideradas do tratamento do paciente co-infectado por HIV/TB. Nesses pacientes ainda é recomendado o uso de efavirenz fazer parte da TARV quando se faz necessário o uso da rifampicina. No entanto, alguns estudos demonstram que os dados são conflitantes sobre o efeito da co-administração de efavirenz e rifampicina²⁹.

Dois óbitos foram registrados em decorrência da tuberculose em nosso estudo, já no Brasil, o número de casos notificado em 2010, foi de aproximadamente quatro mil⁵. É importante ressaltar que o número de óbitos que ocorrem em decorrência da tuberculose está provavelmente subestimado, já que muitos pacientes procuram serviço médico tardiamente, evoluindo ao óbito antes mesmo de serem diagnosticados.

Conclusão

É elevada a prevalência de tuberculose entre pacientes HIV positivos em nosso meio, com nítida associação com valor da contagem de linfócitos T CD4 abaixo de 200 células/ml.

Não foram observadas associações com escolaridade, idade, forma de transmissão ou carga viral do HIV. Dois óbitos foram registrados em decorrência da tuberculose. O teste de regressão logística confirmou somente a associação de tuberculose com nadir de CD4 abaixo de 200 células/ml.

Referências

1. NUNN, A. S. et al. AIDS treatment in Brazil: impacts and challenges. **Health Affair**, v.28, n.4, p. 1103–1113, 2009.
2. MUNIZ, J. N. et al. Epidemiological aspects of human immunodeficiency virus/tuberculosis co-infection in Ribeirão Preto, Brazil from 1998 to 2003. **J Bras Pneumol**, v. 32, n. 6, p. 529-34, 2006.
3. UNAIDS. World AIDS Day Report, 2011. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216_WorldAIDSday_report_2011_en.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2012.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Situação da Tuberculose no Brasil. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/apres_padrao_pnct_2011.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2012.
5. BRASIL. Secretaria de vigilância em saúde. Ministério da saúde. Boletim Epidemiológico – Especial Tuberculose, 2012. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/bolepi_v43_especial_tb_correto.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2012.
6. SILVEIRA, J. M. et al. Prevalência e fatores associados à tuberculose em pacientes soropositivos para o vírus da imunodeficiência humana em centro de referência para tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida na região sul do Rio Grande do Sul. **J Bras Pneumol**, v.32, n.1, p. 48-55, 2006.
7. GETAHUN, H. et al. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. **Clin Infect Dis**, v. 50, n. 3, p.S201–S207, 2010.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico, AIDS & DST, 2010. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2010/45974/vers_o_final_15923.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2012.

9. SANTOS JUNIOR, J. D. O.; PEREIRA, B. B. Estudo dinâmico da mortalidade por tuberculose no Estado de São Paulo, Brasil: uma abordagem bayesiana. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n.7, p.1415-1422, jul, 2011.
10. MALTA, M. et al. Patient-provider communication and reproductive health among HIV-positive women in Rio de Janeiro, Brazil. **Patient Education and Counseling**, v. 81, n. 3, p. 476-482, 2010.
11. DAFTARY, A. HIV and tuberculosis: The construction and management of double stigma. **Soc Sci Med**, v. 74, n. 10, p. 1512-9, 2012.
12. LAWN, S. D. et al. Antiretroviral Therapy for Control of the HIV-associated Tuberculosis Epidemic in Resource-Limited Settings. **Clin Chest Med**, v. 30, n. 4, p. 685-699, December, 2009.
13. RIBEIRO, S. A. et al. Estudo caso - controle de indicadores de abandono e doentes com tuberculose. **J Pneum**, v.26, n. 6, p. 291-6, 2000.
14. PAIXÃO, L. M. M.; GONTIJO, E. D. Perfil de casos de tuberculose notificados e fatores associados ao abandono. **Rev Saúde Pública**, Belo Horizonte (MG), v. 41, n. 2, p. 205-13, Abr, 2007.
15. JAMAL, L. F.; MOHERDAUI, F. Tuberculosis and HIV infection in Brazil: magnitude of the problem and strategies for control. **Rev Saúde Pública**, v. 41, n. 1, p. 104-110, 2007.
16. MAARTENS, G.; WILKINSON, R. J. Tuberculosis. **The Lancet**, v. 370, n. 9604, P. 2030-2043, Dec, 2007.
17. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis control: WHO report 2011. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Acesso em: 24 jun 2012.
18. ZUMLA, A. et al. Impact of HIV infections on tuberculosis. **Postgrad Med J**, v.76, n. 895, p. 259 – 268, 2000.

19. LOPES, A. J. et al. Tuberculose extrapulmonar: aspectos clínicos e de imagem. **Pulmão RJ**, v. 15, n. 4, p. 253-261, 2006.
20. MIRANDA, A. et al. Impact of Antiretroviral Therapy on the Incidence of Tuberculosis: The Brazilian Experience, 1995–2001. **PLoS ONE**, v. 2, n. 9, p. e826, 2007.
21. GOLUB, J. E. et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. **AIDS**, v. 21, n. 11, p. 1441-1448, 2007.
22. GOLUB, J. E. et al. Recurrent tuberculosis in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. **AIDS**, v. 22, n. 18, p. 2527–2533, 2008.
23. WEWERS, M. D. et al. Cigarette smoking in HIV infection induces a suppressive inflammatory environment in the lung. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 158 n.5, p. 1543-9, 1998.
24. LÖNNROTH, K.; RAVIGLIONE, M. Global Epidemiology of Tuberculosis: Prospects for Control. **Semin Respir Crit Care Med**, v. 29, n.5, p. 481-91, 2008.
25. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. VIGITEL Brasil 2011: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Ago/22/vigitel_2011_final_0812.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2012.
26. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. III Diretrizes para Tuberculose. **J Bras Pneumol**, v. 35, n.10, p. 1018-1048, 2009.
27. WORLD HEALTH ORGANIZATION. A WHO/The Union Monograph on TB and tobacco control: joining efforts to control two related global epidemics. Disponível em: <http://www.who.int/tobacco/resources/publications/tb_tobac_monograph.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2012.
28. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil.

Disponível em:
<[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual de recomendacoes controle tb novo.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_controle_tb_novo.pdf)>. Acesso em: 27 ago. 2012.

29. THOMPSON, M. A. et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection. **JAMA**, v. 308, N. 4, p. 387-402, 2012.