

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: GASTROENTEROLOGIA

**MICOBACTERIOSE HEPÁTICA NA SÍNDROME DA  
IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA:  
ESTUDO DE CASOS-CONTROLES EM NECROPSIAS**

*Carlos Kupski*

PORTO ALEGRE  
1997

---

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: GASTROENTEROLOGIA

**MICOBACTERIOSE HEPÁTICA NA SÍNDROME DA  
IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA:  
ESTUDO DE CASOS-CONTROLES EM NECROPSIAS**

*Carlos Kupski*

Orientadora: Profa. Dra. Maria Isabel Albano Edelweiss

Co-Orientador: Prof. Dr. Cleber Dario Pinto Kruel

*Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Curso de Pós-Graduação em Medicina:  
Gastroenterologia, para obtenção do título  
de Mestre em Medicina.*

PORTO ALEGRE  
1997

---

## FICHA CATALOGRÁFICA

K96m Kupski, Carlos

Micobacteriose hepática na síndrome da imunodeficiência adquirida: estudo de casos-controles em necropsias / Carlos Kupski ; orient. Maria Isabel Albano Edelweiss ; co-orient. Cleber Dario Pinto Kruel. - Porto Alegre : UFRGS, 1997.

118f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Gastroenterologia.

1. Micobacteriose hepática. 2. Fígado : patologia. 3. Síndrome da imunodeficiência adquirida. I. Edelweiss, Maria Isabel Albano. II. Kruel, Cleber Dario Pinto. III. Título.

CDD 616.92

CDU 616.982.2-36 : 616.97(043.3)

## AGRADECIMENTOS

---

Gostaria de agradecer a todas as pessoas e instituições que contribuíram para que esta dissertação fosse concluída e, em especial,

à Profa. Dra. Maria Isabel Albano Edelweiss, por sua orientação, compreensão e incentivo para a realização deste trabalho e por, há mais de quatro anos, acompanhar minha formação médica, sempre disponível para ajudar nos momentos difíceis ( e nos fáceis também!);

ao Prof. Dr. Cleber Dario Pinto Kruehl, pela co-orientação e espírito científico, fundamentais nesta etapa que se encerra;

ao Prof. Dr. Luiz Edmundo Mazzoleni, meu primeiro e grande mestre, por sua capacidade e integridade profissional, estímulo acadêmico e amizade de longos anos, modelo permanente que tento seguir;

aos colegas do Serviço de Gastroenterologia do Hospital São Lucas da PUCRS, na pessoa do Prof. Dr. Raul Ritter dos Santos, pelo incentivo e por acreditarem no meu desenvolvimento profissional;

ao Prof. Dr. Leonel Lerner, exemplo de professor e médico, pelo estímulo e confiança;

ao Prof. Dr. Sérgio Gabriel Silva de Barros, pela cordial acolhida no Curso de Pós-Graduação em Gastroenterologia da UFRGS, possibilitando meu aprimoramento profissional;

à Profa. Dra. Norma Anair Possa Marroni e equipe, pelo constante incentivo à pesquisa e amizade, indispensáveis na minha formação;

aos acadêmicos Fernando Tettamanzy (PUCRS), Marcelo Bellon dos Santos, Fabiano Pacheco e Guilherme Becker Sander (UFRGS), pelo companheirismo e ajuda na difícil tarefa de revisão dos prontuários e coleta de material;

à Prof.a Maria do Horto Soares Motta, pela revisão ortográfica, tolerância e amabilidade;

à Clair Azevedo, pela seriedade e competência na organização do trabalho;

ao Grupo de Pesquisa e Pós Graduação da UFRGS, nas pessoas do Prof. José Roberto Goldim, pela orientação no projeto e análise de dados;

à Luciana Bertoldi Nucci, pelo auxílio estatístico.

# SUMÁRIO

---

LISTA DE QUADROS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

**1 - INTRODUÇÃO / 17**

**2 - REVISÃO DA LITERATURA / 20**

2.1 - **INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA / 20**

2.1.1 - Origem do HIV / 21

2.1.2 - Imunopatogênese / 21

2.1.3 - Curso / 22

2.1.4 - Situações de Risco para Transmissão / 22

2.1.5 - Testes de Sorologia e Virologia para o HIV / 23

2.1.6 - Vigilância Epidemiológica de Casos de SIDA / 24

2.1.7 - Incidência e Prevalência de Casos de SIDA / 27

2.1.8 - Terapêutica / 29

2.2 - **SIDA E O SISTEMA HEPATOBILIAR / 31**

2.2.1 - Infecções Oportunisticas / 31

2.2.1.1 - *Infecções Micobacterianas / 31*

2.2.1.2 - *Infecções Fúngicas / 33*

2.2.1.3 - *Infecções Virais / 35*

2.2.1.4 - *Infecções por Protozoários / 38*

2.2.2 - Malignidades / 38

2.2.3 - Drogas e Hepatotoxicidade / 40

2.3 - **MICOBACTERIOSE E SIDA / 40**

2.3.1 - Tuberculose / 40

2.3.1.1 - *Epidemiologia / 41*

2.3.1.2 - *Fisiopatogenia / 42*

2.3.1.3 - *Manifestações Clínicas / 42*

2.3.1.4 - *Diagnóstico / 43*

2.3.1.5 - *Tratamento / 46*

2.3.1.6 - *Profilaxia / 47*

2.3.2 - Micobacterioses Atípicas /	47
2.3.2.1 - <i>Epidemiologia</i> /	48
2.3.2.2 - <i>Fisiopatogenia</i> /	49
2.3.2.3 - <i>Manifestações Clínicas</i> /	50
2.3.2.4 - <i>Diagnóstico</i> /	50
2.3.2.5 - <i>Tratamento</i> /	51
2.3.2.6 - <i>Profilaxia</i> /	52

### **3 - OBJETIVOS / 54**

3.1 - GERAL / 54

3.2 - ESPECÍFICOS / 54

### **4 - MATERIAL E MÉTODOS / 56**

4.1 - DELINEAMENTO DO ESTUDO / 56

4.2 - POPULAÇÃO DE PESQUISA / 56

4.3 - POPULAÇÃO DE PESQUISA DELINEADA / 57

4.4 - VARIÁVEIS EM ESTUDO / 57

4.5 - ROTINA DE NECROPSIA / 57

4.6 - PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E HEMATOLÓGICO / 58

4.7 - PARÂMETROS HISTOLÓGICOS / 59

4.8 - ANÁLISE ESTATÍSTICA / 60

4.9 - ASPECTOS ÉTICOS / 60

### **5 - RESULTADOS / 62**

5.1 - ASPECTOS GERAIS / 62

### **6 - DISCUSSÃO / 82**

### **7 - CONCLUSÕES / 97**

### **8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS / 100**

### **ANEXOS**

## LISTA DE QUADROS

---

**QUADRO 1** - Sistema revisado de classificação da infecção pelo HIV / 24

**QUADRO 2** - Lista das condições que caracterizam a doença sintomática pelo  
HIV / 25

**QUADRO 3** - Doenças indicativas de SIDA / 25

**QUADRO 4** - Pontuação de sinais, sintomas e doenças com fins de notificação no  
Brasil / 26

**QUADRO 5** - Classificação das micobactérias atípicas / 48

**QUADRO 6** - Parâmetros Bioquímicos e Hematológico / 58

## LISTA DE FIGURAS

---

- FIGURA 1** - Número total acumulado de notificações e estimativa de casos de SIDA em adultos e crianças até o final de 1995 / 27
- FIGURA 2** - Estimativa global da distribuição e prevalência da SIDA em adultos por continente ou região até o final de 1995 / 28
- FIGURA 3.A** - Microfotografia de paciente sidético com micobacteriose hepática. Notam-se pequenos granulomas com necrose caseosa central (setas) e rarefação linfocitária na periferia (HE, 100x) / 68
- FIGURA 3.B** - Microfotografia em maior detalhe de fígado de paciente sidético com micobacteriose. Observam-se a presença de granuloma bem formado com células gigantes de Langhans e nódulo necrótico com raras células inflamatórias (HE, 400x) / 68



## LISTA DE TABELAS

---

- TABELA 1a** - Comparação entre as variáveis categóricas dos casos e dos controles do grupo 1 (período: 1986-1990) / 70
- TABELA 1b** - Comparação entre as variáveis contínuas dos casos e dos controles do grupo 1 (período: 1986-1990) / 71
- TABELA 2a** - Comparação entre as variáveis categóricas dos casos e dos controles do grupo 2 (período: 1991-1995) / 72
- TABELA 2b** - Comparação entre as variáveis contínuas dos casos e dos controles do grupo 2 (período: 1991-1995) / 73
- TABELA 3a** - Comparação entre as variáveis categóricas dos grupos 1 e 2 de casos / 74
- TABELA 3b** - Comparação entre as variáveis contínuas dos grupos 1 e 2 de casos / 75
- TABELA 4a** - Comparação entre as variáveis categóricas dos grupos 1 e 2 de controles / 76
- TABELA 4b** - Comparação entre as variáveis contínuas dos grupos 1 e 2 de controles / 77
- TABELA 5** - Freqüência de micobacteriose em vida de casos e controles / 78
- TABELA 6** - Freqüência de micobacteriose extra-hepática em necropsia de casos dos grupos 1 e 2 (períodos: 1986-1990; 1991-1995, respectivamente) / 79

**RESUMO**

---

## RESUMO

---

Pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida geralmente têm acometimento hepático por infecções oportunistas e/ou neoplasias. A micobacteriose hepática é a infecção que mais comumente afeta esses pacientes.

O objetivo do presente estudo é avaliar o perfil da micobacteriose hepática em pacientes sidéticos.

Um estudo de caso-controle com casos prevalentes foi delineado para avaliar os pacientes sidéticos submetidos a necropsia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, num período de 10 anos (1986 a 1995). Foram selecionados todos os casos de micobacteriose hepática. Igual número de controles de pacientes sidéticos sem micobacteriose hepática foi identificado, de forma sistemática e aleatória. Dados clínicos, laboratoriais e histológicos foram avaliados em dois períodos de tempo: grupo 1, anos de 1986 a 1990 e grupo 2, anos de 1991 a 1995. Análises estatísticas descritivas e aplicação dos testes de qui-quadrado e *t* de Student foram realizadas.

Casos e controles foram compostos de 47 necropsias cada um. A maioria dos pacientes com SIDA, tanto casos como controles, tinha idade entre 30 e 40 anos, pertencia ao sexo masculino e apresentava hepatomegalia. O risco de exposição classificado como sexual era o predominante. O tempo de duração da doença até o momento da necropsia foi significativamente maior no grupo 2, tanto dos casos como dos controles ( $p = 0,025$  e  $p = 0,028$ , respectivamente). Testes laboratoriais que indicam dano hepático (albumina, bilirrubinas, fostatase alcalina, gama GT, transaminases e tempo de protrombina) e achados histológicos (exceto os aspectos morfológicos específicos decorrentes da infecção por micobactérias) não foram significativamente diferentes entre casos e controles. Todos os casos

de micobacteriose hepática apresentavam bacilos ácido-álcool resistentes. Granuloma bem formado esteve presente em 85% dos casos de necropsias e nos 15% restantes, necrose caseosa e macrófagos. Não foi identificada a espécie de micobactéria envolvida na injúria hepática. O acometimento hepático nunca foi fato isolado, sendo o baço o órgão mais comumente associado.

Achados clínicos, laboratoriais e histológicos de pacientes sidéticos com micobacteriose hepática, exceto a presença do bacilo ácido-álcool resistente, não foram suficientes para diferenciar os casos dos controles.

## SUMMARY

---

## SUMMARY

---

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) often compromise the liver with opportunistic infections and neoplasms. Mycobacterial infection of the liver is the commonest infection diagnosed on liver biopsy in patients with AIDS.

The aim of the present study is to evaluate the profile of mycobacterial infection on the liver of AIDS patients.

A case-control study was designed to evaluate necropsies of AIDS patients deceased at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, during a 10 years period (1986-1995). All cases of AIDS with mycobacteria liver disease were selected. The same number of AIDS patients without mycobacterial infection were randomly and systematically selected to form the control group. Clinical, histological and liver function data were analysed to characterise their profile for two time intervals: group 1 from 1986 to 1990 and group 2 from 1991 to 1995. Statistical analysis was descriptive and employed chi-square and Student *t* test.

Cases and control were composed with 47 necropsies each. Most of the AIDS patients, cases and controls, were 30-40 years old, male, with sexual exposure being the main risk factor and hepatomegaly. The duration of the disease was significantly longer in group 2 in cases and controls comparing with group 1 ( $p = 0,025$  and  $p = 0.028$ , respectively). Liver related blood tests (albumin, bilirubin, alkaline phosphatase, gamma-GT, transaminases levels and prothombine time) and histological findings (except for the specific morphological aspects of mycobacterial infection) were not significantly different in cases and controls. All cases with mycobacterial liver disease had acid-fast bacilli on histology. A well formed granuloma was present in 85% of cases necropsies, while caseous necrosis and

macrophages with acid-fast bacilli were present in the remaining 15%. It was not possible to identify the *mycobacterium* species causing the disease. Liver involvement was never isolated and the spleen was the main organ with associated evidence of disease.

Clinical, laboratorial and histological data from AIDS patients with mycobacterial liver infection, proven by the presence of acid-fast bacilli, were not sufficient to differentiate cases and controls.

## 1 - INTRODUÇÃO

---



## 1 - INTRODUÇÃO

---

Pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) freqüentemente têm acometimento hepático. Cerca de 2/3 deles desenvolvem hepatomegalia e alterações nos níveis séricos de parâmetros bioquímicos que medem direta ou indiretamente a função hepática (SCHNEIDERMAN et al., 1987; EDWARDS et al., 1990). O dano hepático pode estar relacionado diretamente a infecções oportunistas ou a neoplasias, mas pode também vincular-se indiretamente como resultante de condições que afetam esses pacientes, tais como desnutrição, hipotensão, uso de medicamentos, sepse, alcoolismo, hepatites virais ou abuso de drogas intravenosas (GELB & MILLER, 1986; LIGHT, 1990; CAPPELL, 1991).

A incidência de micobacteriose tem aumentado em nosso meio, após o surgimento da SIDA, causada principalmente pelo *Mycobacterium tuberculosis* ou pelo complexo *Mycobacterium avium intracellulare* (MAI). A doença causada pelo *M. tuberculosis* ou pelo MAI que ocorre nos pacientes com SIDA é diferente da que acomete os imunocompetentes. Nos primeiros, a doença raramente está confinada aos pulmões e, muitas vezes, tem somente manifestações extrapulmonares, ao contrário do que se verifica nos pacientes imunocompetentes. Quando o fígado é infectado por micobactérias em pacientes com SIDA, este envolvimento é atípico (CAPPELL, 1991).

O MAI é o agente mais comumente relacionado a infecções oportunistas do fígado em sidéticos. Tais pacientes usualmente têm o diagnóstico de SIDA há meses, com múltiplas infecções oportunistas prévias, desenvolvendo tipicamente febre, mal-estar, anorexia, perda peso e diarreia (GELB & MILLER, 1986). Apresentam hepatoesplenomegalia e

leucopenia. Desenvolvem níveis elevados de fosfatase alcalina, moderados de transaminases e normais de bilirrubinas. O aumento da fosfatase alcalina pode decorrer da obstrução dos canalículos terminais da árvore biliar por infiltração granulomatosa. A micobactéria também pode ser encontrada no sangue, pulmão, trato digestivo, medula óssea e linfonodos. Os achados patológicos típicos são abundantes bacilos ácido-álcool resistentes (BAAR), com pouca organização granulomatosa, possivelmente associada à imunodeficiência (CAPPELL, 1991).

Pacientes sidéticos têm grande risco de desenvolver tuberculose, usualmente relacionada a uma reativação de uma infecção latente. A infecção tende a ser menos agressiva, e cerca de 50% dos casos desenvolvem tuberculose em outros sítios extrapulmonares, tais como linfonodos, medula óssea e sangue. A tuberculose hepática freqüentemente está associada à tuberculose miliar. O achado de granuloma caseoso é mais freqüente do que nos casos de infecção pelo MAI (BARNES et al., 1991).

Recentemente, a técnica de reação de cadeia de polimerase (*polymerase chain reaction*: PCR) veio somar meios de se detectar no tecido hepático, através da seqüência genética da bactéria, que tipo de micobactéria está implicada na infecção, proporcionando abordagens diagnóstica e terapêutica mais eficientes (EMLER et al., 1995; DIAZ et al., 1996).

A presente pesquisa revisou, com base nos dados de prontuário, os casos de micobacteriose hepática encontrados em necropsias realizadas pelo Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de 1986 a 1995.

## 2 - REVISÃO DA LITERATURA

---

## 2 - REVISÃO DA LITERATURA

---

### 2.1 - INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

A SIDA foi descrita como entidade clínica em 1981, nos Estados Unidos da América (EUA), a partir de casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* e de sarcoma de Kaposi em jovens homossexuais masculinos (GOTTLIEB et al., 1981; MASUR et al., 1981; SIEGAL et al., 1981). Até então, essas patologias eram raramente referidas e acometiam indivíduos gravemente imunocomprometidos por neoplasias e, no caso do sarcoma de Kaposi, homens idosos procedentes das regiões mediterrâneas. Além da associação com preferências sexuais, foram identificadas infecções oportunistas em usuários de drogas injetáveis e hemofílicos. Os portadores dessa imunodeficiência apresentavam uma inversão da relação dos linfócitos T auxiliares e supressores, em geral devido a uma diminuição importante do número de linfócitos T auxiliares. Além de homossexuais masculinos portadores de SIDA, usuários de drogas injetáveis e hemofílicos receptores de transfusões sanguíneas também tinham infecções oportunistas, configurando-se, assim, um grupo de risco para um agente transmissor. Em maio de 1983, foi anunciado o isolamento de um novo retrovírus pelo grupo de Montaigner, do Instituto Pasteur, Paris, em um paciente com suspeita de SIDA (BARRÉ-SINOUSI, 1983). Posteriormente, GALLO et al. (1983) demonstraram, por cultura de células linfóides, a associação da SIDA a um retrovírus denominado vírus da imunodeficiência humana, conhecido internacionalmente pela sigla HIV. Posteriormente, foram identificados, na África Ocidental, anticorpos anti-retrovírus em um segundo tipo de HIV, virologicamente distinto, denominado HIV-2.

### 2.1.1 - Origem do HIV

O primeiro caso de infecção pelo HIV em humanos ocorreu na África Central em 1959, baseado na detecção de anticorpos em sangue estocado. Também foi isolado nessa mesma área geográfica um vírus que pode ter sido o originador do HIV, sugerindo que o HIV infectava primatas não-humanos. Portanto, é possível que um reservatório de retrovírus em primatas da África Central seja a origem do HIV, os quais, de alguma maneira, teriam se transmitido para os humanos e, em decorrência de diversos processos migratórios, se disseminado pelo resto do mundo (ESSEX, 1997).

### 2.1.2 - Imunopatogênese

O HIV é um vírus do tipo RNA e é dessa forma que circula na corrente sanguínea (GALLO et al., 1984).

A imunopatogênese da infecção pelo HIV é extremamente complexa. Uma variedade de mecanismos imunológicos e virológicos contribui para a deterioração da função imunológica e progressão da infecção pelo HIV para a doença SIDA (PANTALEO et al., 1993). A identificação dos mecanismos imunopatogênicos é o resultado de avanços nas pesquisas sobre virologia, estando quatro deles bem estabelecidos no que diz respeito à progressão da infecção pelo HIV: (1) deficiência na eliminação do vírus após a infecção primária; (2) persistência da replicação viral em tecidos linfóides durante o curso da infecção – ao ingressar numa célula com receptor CD4, o vírus é transcrito na forma de DNA, pela ação da enzima transcriptase reversa. Na forma de DNA, integra-se ao genoma da célula do hospedeiro e, para poder completar seu ciclo, o vírus necessita ser liberado da célula hospedeira e o faz sendo transcrito novamente em RNA. Assim, com a liberação no espaço extracelular, encontra condições de infectar novas células CD4; (3) estimulação crônica do sistema imunológico, que pode causar ativação inapropriada do mesmo e progressiva exaus-

tão da resposta imunológica; e (4) destruição dos tecidos linfóides, que resulta em severos danos na capacidade de uma resposta imunológica efetiva contra a infecção pelo HIV, bem como contra outros patógenos (PANTALEO et al., 1997).

### 2.1.3 - Curso

Com base na duração da infecção pelo HIV e nos eventos imunológicos e virológicos dela decorrentes, podem-se delinear três grupos dominantes de pacientes, conforme a evolução da doença: (1) em torno de 80-90% dos infectados pelo HIV, a progressão da SIDA ocorre num período de 10 a 12 anos (PANTALEO et al., 1993); (2) 5-10% dos indivíduos infectados pelo HIV irão desenvolver rapidamente a doença, num período de 3 a 4 anos (PHAIR et al., 1994); e (3) cerca de 5% dos indivíduos infectados pelo HIV não apresentam sinais clínicos ou imunológicos da doença por um extenso período de tempo, indicando que a replicação viral continua persistentemente, mas num nível muito baixo (LIFSON et al., 1991; PANTALEO et al., 1995; CAO et al., 1995).

### 2.1.4 - Situações de Risco para Transmissão

A infecção pelo HIV atinge diferentes populações em distintas partes do mundo, com diferenças sociais e econômicas. Embora já tenha sido isolado em inúmeras secreções e excreções orgânicas bem como em órgãos do corpo humano, todas as evidências clínicas e epidemiológicas levam à conclusão de que o vírus somente é infectante no sangue e seus derivados, no esperma, na secreção vaginal e, possivelmente, no leite materno. Assim, limita-se o seu contágio aos casos de transmissão sexual (contato homo ou heterossexual com pessoa infectada), transfusão sanguínea (sangue e seus derivados, utilização de agu-

lhas e seringas contaminadas) e transmissão vertical. Esta última se dá durante a gravidez, no momento do parto ou no período de amamentação (CURRAN, 1996).

### 2.1.5 - Testes de Sorologia e Virologia para o HIV

O teste de escolha para o diagnóstico de infecção pelo HIV ou HIV-1 é a pesquisa de anticorpos anti-HIV usando a técnica de enzima imunoensaio (ELISA) combinada com o *Western Blot* para confirmar os resultados positivos. Outros testes, como pesquisa de antígeno p24, cultura viral e detecção de ácidos nucleicos (DNA e RNA) do vírus através da PCR, são raramente usados na rotina diagnóstica. Os exames que determinam o grau de comprometimento imunológico do portador HIV incluem contagem total e percentual de linfócitos CD4 e CD8 por citometria de fluxo, linfócitos LLA, dosagem de  $\beta$ 2 microglobulina, detecção do antígeno p24 e concentrações de neopterin sérica e urinária (METCALF et al., 1997).

Na infecção pelo HIV, a viremia é mantida por ciclos sucessivos de replicação viral. Assim, mais células CD4 se tornam infectadas. A quantificação do vírus – carga viral – representa um avanço importante no estadiamento inicial do paciente infectado (MELLORS et al., 1996). Estudo realizado por HO (1996) demonstrou que, após dez anos de acompanhamento de 180 indivíduos infectados com HIV, 62% com carga viral superior a 36.000 cópias de RNA/ml de plasma desenvolveram SIDA em cinco anos. Entretanto somente 8% dos indivíduos com menos de 4.000 de RNA viral/ml progrediram para SIDA em igual período de tempo.

## 2.1.6 - Vigilância Epidemiológica de Casos de SIDA

As condições definidas como caso foram criadas pelo *Center for Disease Control* (CDC) dos Estados Unidos no ano de 1981, com subseqüentes revisões nos anos de 1985, 1987 e 1993, sendo esta última atualmente a adotado por países desenvolvidos (BARCELLOS, 1996). Essas condições distinguem três tipos de indivíduos infectados pelo HIV, de acordo com os níveis de linfócitos CD4 (quadro 1): o primeiro com contagem igual ou superior a  $500/\text{mm}^3$ ; o segundo, entre 200 e  $499/\text{mm}^3$ ; e o terceiro com contagem abaixo de  $200/\text{mm}^3$ . Também distinguem-se três categorias clínicas: grupo A, que inclui a infecção assintomática, a infecção aguda pelo HIV e a linfadenopatia persistente generalizada; grupo B, composto pela doença sintomática pelo HIV (quadro 2); e grupo C, formado pelas doenças que dão indicação inequívoca de imunodeficiência (quadro 3). A classificação do CDC, para fins de notificação, considera como casos de SIDA todos os indivíduos que se enquadram no nível 3 e/ou no grupo C (quadro 1 - área hachurada). A Organização Mundial da Saúde (OMS) adota a definição do CDC, mas criou uma outra que pode ser usada paralelamente por países em desenvolvimento, com base em evidências clínicas e em locais onde não é possível fazer-se contagem do nível de CD4 (FERREIRA et al., 1996).

**QUADRO 1 - SISTEMA REVISADO DE CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV**

NÍVEIS DE CD4	CATEGORIAS CLÍNICAS		
	GRUPO A INFECÇÃO ASSINTOMÁTICA INFECÇÃO AGUDA	GRUPO B* INFECÇÃO SINTOMÁTICA	GRUPO C** DOENÇA INDICATIVA DE SIDA
1) $> 500/\mu\text{l}$	A1	B1	C1
2) $200-499/\mu\text{l}$	A2	B2	C2
3) $< 200/\mu\text{l}$	A3	B3	C3

Fonte: FERREIRA et al., 1996

\* quadro 2; \*\* quadro 3



## QUADRO 2 - LISTA DAS CONDIÇÕES QUE CARACTERIZAM A DOENÇA SINTOMÁTICA PELO HIV

Angiomatose bacilar
Candidíase orofaríngea
Candidíase vulvovaginal persistente freqüente ou com pouca resposta ao tratamento
Displasia cervical (moderada ou severa) / carcinoma cervical <i>in situ</i>
Sintomas constitucionais (febre ou diarreia com mais de um mês de duração)
Leucoplasia pilosa oral
<i>Herpes zoster</i> em dois episódios distintos ou envolvendo mais de um dermatoma
Púrpura trombocitopênica idiopática
Listeriose
Doença inflamatória pélvica (particularmente se acompanhada por abscesso tubo-ovariano)
Neuropatia periférica

Fonte: FERREIRA et al., 1996

## QUADRO 3 - DOENÇAS INDICATIVAS DE SIDA

Infecção bacteriana, múltipla ou recorrente, em crianças com menos de 13 anos de idade
Candidíase de brônquios, traquéia, pulmões e esôfago
Câncer cervical invasivo
Coccidioidomicose disseminada ou extrapulmonar
Criptosporidíase intestinal crônica (> 1 mês duração)
Doença por citomegalovírus (diferente de esplênica, ganglionar e hepática)
Retinite por citomegalovírus (com perda da visão)
Herpes simples: úlcera crônica (> 1 mês de duração), bronquite, pneumonite ou esofagite
Histoplasmose disseminada ou extrapulmonar
Isosporíase intestinal crônica (> 1 mês de duração)
Sarcoma de Kaposi
Pneumonia intersticial linfóide e/ou hiperplasia linfóide pulmonar
Linfoma de Burkitt
Linfoma imunoblástico
Linfoma primário de cérebro
Complexo <i>Mycobacterium avium</i> ou <i>M. kansasii</i> (disseminado ou extrapulmonar)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> pulmonar ou extrapulmonar
Outras espécies de <i>Mycobacterium</i>
Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>
Pneumonia recorrente
Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Septicemia recorrente por <i>Salmonella sp.</i>
Toxoplasmose cerebral
Síndrome de desgaste ( <i>wasting syndrome</i> ) pelo HIV

Fonte: FERREIRA et al., 1996

No Brasil, a definição de caso de SIDA data de 1992, sendo adotado um critério misto para a notificação obrigatória. São considerados casos de SIDA os indivíduos que preenchem os critérios clínicos do CDC (quadro 3) ou aqueles que, segundo uma pontuação baseada nos critérios de Caracas (quadro 4), somarem 10 pontos em função do conjunto de sinais e sintomas apresentados conforme o Programa Nacional de Controle DST/AIDS (BRASIL, 1992). Assim como em outros países, no Brasil não há um sistema de notificação compulsória de portadores do HIV.

**QUADRO 4 - PONTUAÇÃO DE SINAIS, SINTOMAS E DOENÇAS COM FINS DE NOTIFICAÇÃO NO BRASIL**

SINAIS/SINTOMAS/DOENÇAS	PONTOS
Sarcoma de Kaposi	10
Tuberculose disseminada/extrapulmonar/pulmonar não cavitária	10
Candidíase oral ou leucoplasia pilosa	05
Tuberculose pulmonar cavitária ou não especificada	05
<i>Herpes zoster</i> em indivíduos < 60 anos	05
Disfunção do sistema nervoso central	05
Diarréia > 1 mês de duração	02
Febre $\geq 38$ °C ou $\geq 1$ mês duração	02
Caquexia ou perda de peso > 10% do peso corporal	02
Astenia $\geq 1$ mês de duração	02
Dermatite persistente	02
Anemia* e/ou linfopenia** e /ou trombocitopenia***	02
Tosse persistente ou qualquer pneumonia, exceto tuberculose	02
Linfoadenopatia $\geq 1$ cm em 2 ou mais sítios extra-inguinais $\geq 1$ mês	02

\* hematócrito < 30% em homens e < 25% em mulheres; hemoglobina < 11g/dl em homens e < 10 g/dl em mulheres

\*\* linfócitos totais < 1000/mm<sup>3</sup>

\*\*\* contagem de plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>

Fonte: FERREIRA et al., 1996

### 2.1.7 - Incidência e Prevalência de Casos de SIDA

A primeira avaliação feita pelo CDC mostrava, entre 1º de junho de 1981 e 15 de setembro de 1982, 593 casos de SIDA com 243 (41%) óbitos (CENTER FOR DISEASE CONTROL, 1982).

Na primeira década da epidemia de SIDA, a maioria dos casos notificados era oriunda dos EUA, Europa, África e de alguns países da América Latina. Já na segunda década da doença, observaram-se aumento de infecções pelo HIV em países asiáticos, disseminação da infecção dos grandes centros urbanos para as zonas rurais e maior número de notificações provenientes dos países da América Latina (BARCELLOS, 1996).

De acordo com o Programa Global de SIDA da OMS, em 15 de dezembro de 1995 havia um total de 1.291.810 casos notificados, mas o número estimado situa-se em torno de 6 milhões em todo o mundo. Esse número representa cerca de quatro vezes o número real de notificações apresentadas aos órgãos competentes de cada país. Observa-se, assim, conforme dados das figuras 1 e 2, uma grande diferença entre o real número de casos para os efetivamente notificados, provavelmente em decorrência de subnotificação, falta de diagnóstico e atrasos estatísticos (MERTENS & PIOT, 1997).

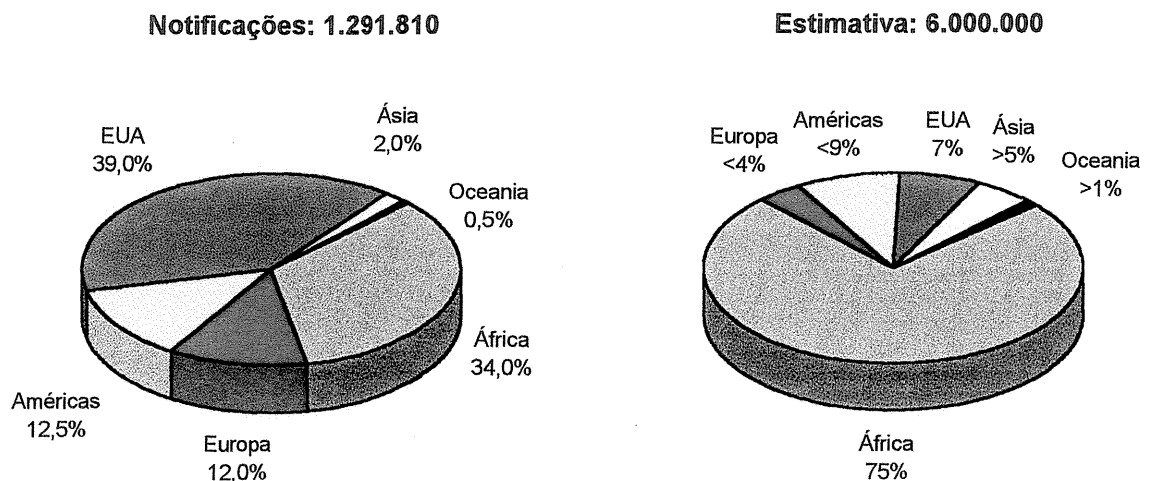


Fig. 1 - Número total acumulado de notificações e estimativa de casos de SIDA em adultos e crianças até o final de 1995 (MERTENS, 1997)

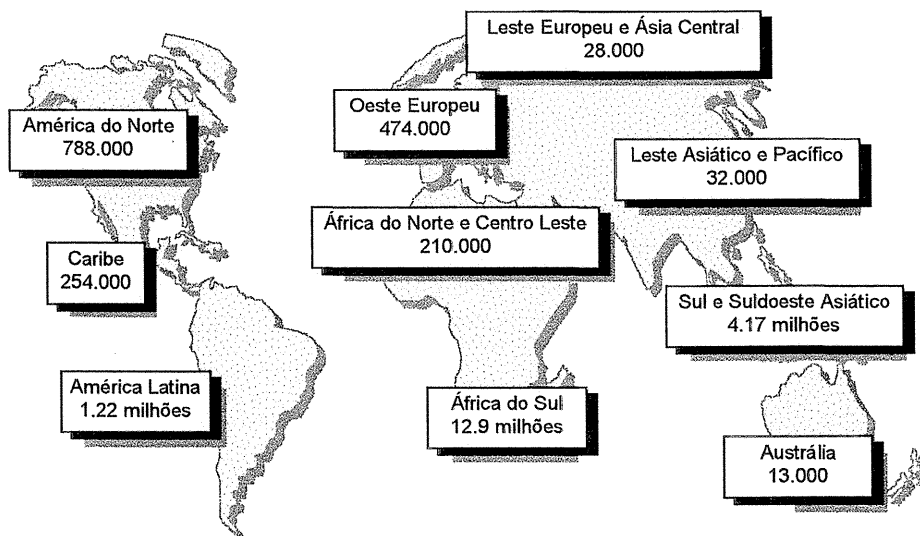


Fig. 2 - Estimativa global da distribuição e prevalência da SIDA em adultos por continente ou região até o final de 1995 (MERTENS, 1997)

No Brasil, os primeiros casos de SIDA foram descritos em São Paulo, no ano de 1982, e publicados no ano seguinte (AMATO NETO et al., 1983).

Conforme dados obtidos no Boletim Epidemiológico/AIDS (BASTOS & BARCELOS, 1996) do Ministério da Saúde, o número de notificações até 02/03/1996 foi de 79.908, com 40.165 (50,3%) casos de óbitos conhecidos. A distribuição por faixa etária demonstra que cerca de 44% dos casos situam-se entre 25 e 34 anos. A distribuição da incidência (taxa por 100.000 habitantes) por município mostra que a cidade de Itajaí (SC) apresenta o maior coeficiente (488,7) de casos de SIDA, até a data desse último boletim.

Segundo dados da Secretaria da Saúde e Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul publicados no Boletim Epidemiológico (AIDS NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL, 1996), o número total de notificações no período de 1983 até setembro de 1996 foi de 5.243 casos. Anualmente, a taxa de crescimento de incidência é maior em relação à do ano

anterior, influenciada pelo aumento do número de notificações. Até 30 de setembro de 1996, foram notificados 905 casos novos de SIDA. No ano de 1995, a incidência foi de 953 e, em 1994, de 847.

A tendência de crescimento proporcional no número de casos novos no sexo feminino, que vem ocorrendo ultimamente, é cada vez mais clara. Nos últimos anos verificou-se uma diminuição na razão de casos femininos para masculinos (idade superior a 15 anos) – 8/1 em 1990; 3/1 em 1995, e até o terceiro semestre do ano de 1996, 2,5/1.

Quanto à situação de risco para a infecção pelo HIV, há uma tendência de um crescimento gradativo de casos novos entre usuários masculinos de drogas injetáveis que compartilham seringas e agulhas. No sexo feminino, a situação de maior risco continua sendo a relação heterossexual, o que acarreta também numa maior transmissão materno-fetal (vertical).

A distribuição por faixa etária está estreitamente relacionada às formas de transmissão da SIDA. Atualmente, as principais formas de transmissão são relação sexual e uso de drogas injetáveis, e não transfusão sangüínea e de hemoderivados como inicialmente. Nos três primeiros trimestres de 1996, a incidência de casos foi de cerca de 50% na faixa etária de 20-34 anos para ambos os sexos.

Quanto à distribuição geográfica em nosso Estado, mantém-se a mesma tendência nos últimos anos, isto é, um crescimento entre indivíduos residentes em centros urbanos do interior – geralmente em cidades universitárias.

### 2.1.8 - Terapêutica

**Profilaxia das infecções oportunistas** – Pacientes que apresentarem parâmetros de progressão da doença, em especial o aparecimento de candidíase oral, conta-

gem de linfócitos CD4 < 200/mm<sup>3</sup> ou linfócitos totais < 1000/mm<sup>3</sup>, deverão fazer profilaxia para pneumonia por *Pneumocystis carinii* com trimetoprim + sulfametoxazol, três vezes por semana, dapsona, ou nebulização com pentamidina. Pacientes em acompanhamento clínico que apresentarem resposta cutânea igual ou superior a 5 mm à injeção de tuberculina ou com lesões cicatriciais no radiograma de tórax deverão ser submetidos a quimioprofilaxia com isoniazida (FERREIRA et al., 1996).

**Uso de antivirais específicos** – A zidovudina (AZT) foi o primeiro composto antiviral a se mostrar eficaz no tratamento da infecção pelo HIV, atuando como inibidor da transcriptase reversa. Entretanto, hoje em dia, é reconhecido que sua eficácia é limitada e que há o risco de surgimento de cepas resistentes após seis meses de uso. Outros anti-retrovirais inibidores da transcriptase reversa e derivados de nucleosídeos, como a didanosina (DDI), a zalcitabina (DDC) e a estavudina (D4T), também demonstraram benefício clínico no combate à infecção pelo HIV, tanto em monoterapia como em associações. Atualmente, outros pontos de ataque no ciclo reprodutivo do vírus foram identificados como efetivos no controle da doença, mediante inibidores da protease que têm a capacidade de bloquear estágios avançados do ciclo de replicação do vírus (FERREIRA et al., 1996).

As recomendações terapêuticas variam conforme a situação clínica. Entretanto é de senso comum, no momento, utilizar a combinação de dois inibidores da transcriptase reversa, associados ou não a um potente inibidor da protease. A abordagem terapêutica inicial, bem como mudanças no esquema de tratamento, devem ser feitas a partir do quadro clínico, da contagem de células CD4 e da carga viral (CARPENTER et al., 1996).

## 2.2 - SIDA E O SISTEMA HEPATOBILIAR

A infecção pelo HIV frequentemente está relacionada a patologias no sistema hepatobiliar. O fígado – a maior porção do sistema reticuloendotelial – é um potencial sítio de mudanças celulares relacionadas à infecção pelo HIV e à replicação do HIV, sendo alvo de infecções oportunistas (BONACINI, 1992). Cerca de 2/3 dos pacientes com SIDA desenvolvem, no curso da doença, hepatomegalia e anormalidades nos parâmetros bioquímicos da função hepática (SCHNEIDERMAN et al., 1987; EDWARDS et al., 1990). A injúria hepática pode estar relacionada diretamente com infecções oportunistas que acometem o fígado, associadas à SIDA. De outra forma, o dano hepático também pode estar vinculado indiretamente e agravado como resultado de inúmeras situações, tais como má nutrição, hipotensão, administração de medicamentos, septicemia, alcoolismo, hepatites virais prévias ou uso de drogas injetáveis (GELB & MILLER, 1986; CAPPELL, 1991).

A biópsia hepática pode ser de importante valor quando se investiga um paciente sidético debilitado ou que apresente febre de origem desconhecida. Infecções oportunistas têm sido identificadas em até 54% desses pacientes submetidos à biópsia (CAVICCHI et al., 1995).

### 2.2.1 - Infecções Oportunistas

#### 2.2.1.1 - Infecções *Micobacterianas*

***Mycobacterium avium intracellulare* (MAI)** – O complexo MAI representa a infecção oportunistas que mais comumente acomete o fígado dos pacientes com SIDA. Geralmente, pacientes com MAI têm história de SIDA há vários meses, com múltiplas infecções oportunistas prévias (HAWKINS et al., 1986). O quadro clínico costuma incluir febre,

mal-estar, anorexia e diarreia como resultantes de um envolvimento sistêmico da doença associados a hepatoesplenomegalia com leucopenia (SCHNEIDERMAN et al., 1988). É comum observarem-se níveis séricos elevados de fosfatase alcalina, moderados de alanino aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) e praticamente normais de bilirrubinas (SCHNEIDERMAN et al., 1987; CAPPELL, 1991). O aumento da fosfatase alcalina ocorre provavelmente por obstrução dos canalículos biliares por infiltração granulomatosa e, infreqüentemente, por obstrução extra-hepática (GLASGOW et al., 1985). Biópsia hepática deve ser realizada, bem como cultura para a micobactéria. Os achados anatomopatológicos tipicamente encontrados são abundantes BAARs, com uma pequena resposta de organização granulomatosa, provavelmente associada à deficiente resposta celular da imunodeficiência (WELCH et al., 1984; LIGHT, 1990; HAVLIK et al., 1993). Apesar de vários esquemas terapêuticos propostos, como o uso de antimicrobianos como amicacina + etambutol + rifampicina (JORUP-RÖNSTRÖN et al., 1993), claritromicina (DAUTZENBERGER et al., 1995), rifampicina + etambutol + claritromicina (SHAFRAN et al., 1996), devido ao avançado estágio de imunodeficiência destes pacientes, a infecção é de mau prognóstico (GREENE et al., 1982; HAWKINS et al., 1986).

***Mycobacterium tuberculosis*** – Pacientes portadores de SIDA têm um risco significativamente aumentado de desenvolver tuberculose, com freqüência por reativação de uma infecção latente (BRAUN et al., 1989; BARNES et al., 1991). Os grupos étnicos de maior risco são negros e hispânicos (CENTER FOR DISEASE CONTROL, 1988; ONORATO et al., 1992). Em cerca de 50% dos casos de infecção há acometimento extrapulmonar, muitas vezes envolvendo linfonodos periféricos, medula óssea e sangue (SUNDERAM et al., 1986). Os achados clínicos geralmente são febre, sudorese noturna, perda de peso, tosse não produtiva, dor torácica, dispnéia, linfadenopatias e hepatoesplenomegalia. A terapêutica anti-biótica inclui isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida, com boa resposta clínica (CHAISSON & SLUTKIN, 1989). O acometimento hepático pela tuberculose em pacientes não sidéticos em geral é por tuberculose miliar. Nos pacientes com SIDA, a tuberculose, ao con-



trário da infecção pelo complexo MAI, tende a formar granuloma bem definido (LANE et al., 1989; ONORATO et al., 1992), por usualmente ocorrer antes de um estágio avançado de imunodepressão. Outras alterações histológicas descritas incluem hiperplasia das células de Kupffer, necrose focal, processo inflamatório sinusoidal, dilatação sinusoidal e, raramente, peliose hepática (CAPPELL, 1991). Outra forma de acometimento hepático nos pacientes com SIDA pode ser a resultante de abscessos viscerais que envolvem o fígado secundariamente. Esta é uma forma de tuberculose que representa severa imunodeficiência (BARBER, 1990).

**Outras micobactérias atípicas** – Além do complexo MAI, raramente o fígado é acometido por outras micobacterioses atípicas, que ocorrem em pacientes com avançada imunodeficiência. Raros são os relatos na literatura do envolvimento hepático por *Mycobacterium xenopi* e *Mycobacterium kansasii* (CAPPELL, 1991).

#### 2.2.1.2 - Infecções Fúngicas

***Pneumocystis carinii*** – A pneumonia pelo *Pneumocystis carinii* é a mais comum infecção oportunística associada à SIDA. O quadro clínico se manifesta por febre, tosse não produtiva, dispnéia, taquipnéia e estertores pulmonares. A radiografia pulmonar evidencia um infiltrado intersticial difuso. Pacientes sidéticos com episódio de infecção por *Pneumocystis carinii* podem apresentar elevação do nível de fosfatase alcalina e aminotransferases com importante hipoalbuminemia associada, resultantes da infecção hepática. O tratamento é feito com trimetoprim + sulfametoxazol ou pentamidina, que é uma droga hepatotóxica (POBLETE et al., 1989).

***Cryptococcus neoformans*** – Este fungo geralmente está associado a meningoencefalite e infecção pulmonar. Nos pacientes sidéticos, o acometimento hepático se dá por disseminação hematogênica, raramente formando granulomas. A terapêutica inclui anfotericina B, flucitosina e fluconazol. Pacientes com SIDA e criptococose hepática geralmente recidivam após a terapêutica inicial, necessitando de esquema de prevenção (ENG et al., 1986).

***Candida albicans*** – O envolvimento hepático da candidíase ocorre comumente em pacientes imunodeprimidos que recebem drogas citotóxicas como tratamento de leucemias e linfomas (THALER et al., 1988). O dano hepático se manifesta por icterícia e elevação das enzimas, que prontamente revertem com a interrupção das drogas. Quanto à candidíase hepatobiliar nos pacientes sidéticos, poucas informações estão descritas, estando geralmente associada a um quadro de disseminação sistêmica (HARON et al., 1987).

***Histoplasma capsulatum*** – Pacientes com SIDA costumam apresentar histoplasmose hepática como manifestação de uma doença disseminada. O quadro clínico compreende febre crônica, mal-estar e perda de peso. Em cerca de 50% dos casos observa-se hepatoesplenomegalia, associada a linfadenopatias e lesões cutâneas. Os valores normais de fosfatase alcalina, ALT e AST aumentam cerca de duas vezes, elevando-se ainda mais no caso de doença terminal (MANDELL et al., 1986). Os pacientes sidéticos desenvolvem uma mínima resposta granulomatosa, e o isolamento do fungo requer cultura por seis semanas. A terapêutica com anfotericina B é a recomendada, porém com grande probabilidade de recidiva da doença (CAPPELL, 1991).

**Outras formas mais raras** – *Sporothrix schenckii*, *Coccidioides immitis* e *Aspergillus sp.* representam formas mais raras de infecções fúngicas que acometem o fígado, geralmente associadas a estágios avançados de SIDA (CAPPELL, 1991).

### 2.2.1.3 - Infecções Virais

**HIV** – O fígado pode ser afetado diretamente pelo HIV. Tanto os macrófagos hepáticos, incluindo as células de Kupffer, como as células do endotélio sinusoidal, expressas pelo CD4, podem estar afetadas (SCOAZEC & FELDMANN, 1990). A proteína p24, parte integrante do vírus, já foi demonstrada imunoistoquimicamente nas células de Kupffer e nas células endoteliais (HOUSETT et al, 1990). As primeiras, segundo estudo de CAO et al. (1992), podem atuar como reservatório e local de replicação do HIV, mas não nas células do epitélio biliar.

**Cytomegalovirus** – O citomegalovírus (CMV) é um agente causador de doença subclínica em adultos saudáveis. A infecção pelo CMV pode ficar latente após a primeira infecção e recorrer com a imunodepressão. Ocasionalmente, os pacientes desenvolvem febre, hepatomegalia e leve aumento do nível de fosfatase alcalina e aminotransferases. Estudo de MINTZ et al. (1983) demonstrou que a quase totalidade de homossexuais masculinos apresentava títulos sorológicos por infecção prévia ao CMV. Quanto ao comprometimento hepático, as manifestações ocorrem em nível de parâmetros bioquímicos como uma moderada elevação do nível sérico de fosfatase alcalina e aminotransferases (SCHNEIDERMAN et al., 1987). A análise histológica evidencia inclusões citomegálicas intranucleares ou intracitoplasmáticas circunscritas por um halo claro, produzindo uma aparência de “olho de boi”, acometendo os hepatócitos, células do endotélio vascular e células epiteliais dos ductos biliares. Granulomas podem ocorrer ocasionalmente (GLASGOW et al., 1985). A localização do CMV na região periampular pode causar irregularidade na drenagem biliar bem como dilatação da via biliar e, por processo crônico fibrosante, levar a uma colangite esclerosante. Outras anormalidades colangiográficas são estenose de papila e estenose de colédoco. Pacientes sidéticos também podem fazer uma colecistite acalculosa secundária ao CMV, que pode estar associada a outros microorganismos, tais como *Cryptosporidium* e *Candida albicans*. O CMV pode ser cultivado a partir da urina, sangue ou de tecidos, espe-

cialmente da mucosa retal. A terapêutica é com ganciclovir ou foscarnet (SCHNEIDERMAN et al., 1987; LANE et al., 1989; EDWARDS et al., 1990; KOTLER, 1997).

**Herpes simplex** – O comprometimento hepático pelo herpes simples (HS) representa uma infecção disseminada em pacientes imunodeprimidos. Geralmente, os pacientes têm lesões orais e genitais do tipo vesicular, em diferentes estágios. Hepatomegalia com um aumento significativo das aminotransferases (100 a 1000 vezes acima do normal) e com fosfatase alcalina e bilirrubinas praticamente normais fazem parte da apresentação clínica mais comumente encontrada. O exame histológico do fígado revela necrose hepatocitária com inflamação mínima. O núcleo dos hepatócitos também pode se apresentar com aspecto de “vidro fosco” (CHASE et al., 1987). Formas mais graves podem acometer os pacientes com SIDA, como o caso de uma necropsia de um paciente sidético que morreu por choque séptico, com quadro clínico de febre, icterícia, hepatomegalia e úlceras genitais, e que revelou infecção hepática com maciça necrose e hemorragia (CAPPELL, 1991). O diagnóstico da infecção pelo HS se faz pela pesquisa de anticorpos no soro, podendo o vírus também ser cultivado na urina, sangue, lesões mucocutâneas ou tecido hepático. A terapêutica é com aciclovir ou vidarabim (KOTLER, 1997). Cerca de 95% dos homossexuais masculinos apresentam sorologia positiva por infecção prévia ao HS.

**Hepatite A** – O vírus da hepatite A (HVA) é transmitido por via fecal-oral, sendo responsável por hepatites agudas, mas não crônicas. Embora a alta prevalência de infecção pelo HVA ocorra em países em desenvolvimento, foi observada grande prevalência da infecção em homossexuais promíscuos e usuários de drogas injetáveis em países desenvolvidos ocidentais. Alta soroprevalência (cerca 30%) de anticorpos contra HVA foi constatada em homossexuais masculinos em comparação com heterossexuais. Também está relatada a superinfecção fulminante pelo HVA em usuários de drogas injetáveis com doença crônica do fígado. Os episódios agudos de infecção pelo HVA tendem a ser mais severos nos homossexuais masculinos e usuários de drogas injetáveis, provavelmente por apresentarem doença hepática crônica subjacente (REDDY & JEFFERS, 1993).

**Hepatite B** – O vírus da hepatite B (HBV) tem transmissão parenteral, por contaminação de agulhas e por via sexual, a partir do contato com indivíduos infectados. Assim, usuários de drogas injetáveis e homossexuais constituem um grupo com alto risco para desenvolver infecção pelo HBV. Cerca de 90% dos pacientes com SIDA apresentam sorologia que evidencia infecção pelo HBV. Destes, 10-20% são portadores crônicos. Pacientes sidéticos que desenvolvem infecção aguda pelo HBV têm risco maior de se tornar portadores crônicos, por um aumento da viremia pelo HBV (CAPPELL, 1991; REDDY & JEFFERS, 1993). Entretanto o HBV é transmitido de maneira mais fácil que o HIV, provavelmente refletindo que seus níveis de viremia são bem maiores nos fluidos corporais do que os do HIV. Estudo de KINGSLEY et al. (1990) estimou que a transmissão do HBV é 8,6 vezes maior que a do HIV.

**Hepatite C** – Ao contrário do HBV, o vírus da hepatite C (HCV) é de transmissão preferencialmente parenteral e por isso é mais freqüente em usuários de drogas injetáveis do que em homossexuais. A influência do HIV na história natural da hepatite crônica pelo HCV ainda não está bem estabelecida como a do HBV (CAPPELL, 1991; REDDY & JEFFERS, 1993).

**Hepatite D** – O vírus da hepatite D (HDV) é um vírus hepatotrópico RNA dependente do HBV. Em relação a pacientes sidéticos, relato de caso demonstra a reativação do HDV após a infecção pelo HIV (CAPPELL, 1991; REDDY & JEFFERS, 1993).

**Hepatitis E e G** – Ainda não se dispõe de dados epidemiológicos na literatura em relação a sua associação com o HIV.

**Epstein-Barr Virus** – O vírus Epstein-Barr tem sido associado a casos de hepatite crônica em crianças sidéticas. Aparentemente, não é causa de doença hepática em adultos (KAMANI et al., 1988).

### 2.2.1.4 - Infecções por Protozoários

***Cryptosporidium*** - Em pacientes sidéticos, o *Cryptosporidium* é responsável por diarreia crônica. Pode infectar o aparelho digestivo desde o estômago até o reto. A biópsia revela o microorganismo ao longo da superfície da mucosa. Não há terapêutica efetiva contra o *Cryptosporidium*. Pacientes com SIDA desenvolvem infecções da vesícula e árvore biliar associadas a colestase, colangite aguda ou crônica e colecistite acalculosa. O acometimento hepatobiliar geralmente se dá numa fase terminal de doença, e é freqüente a concomitância com infecção pelo CMV (KOTLER, 1997).

***Microsporidia*** - Pacientes imunodeprimidos são particularmente susceptíveis à infecção por este protozoário, que pode acometer o intestino delgado e o fígado, se manifestando por diarreia e hepatite. Apresentam marcada elevação de bilirrubinas, fosfatase alcalina e leve elevação de aminotransferases, representando um perfil colestático. Na histologia hepática, pode ocorrer granuloma nos espaços portais (CAPPELL, 1991).

***Isospora belli*** - A isosporíase no sistema hepatobiliar está relacionada a casos de colecistite acalculosa, sendo provavelmente causadora de colangiopatias (KOTLER, 1997).

**Outras formas mais raras** - Há relatos na literatura de envolvimento hepático como parte de doença sistêmicas por toxoplasmose e leishmaniose.

### 2.2.2 - Malignidades

**Sarcoma de Kaposi** - O sarcoma de Kaposi (SK) é malignidade comumente associada à SIDA (CURRAN, 1996), manifestando-se tipicamente por lesões cutâneas, sob

forma de nódulos violáceos, indolores, palpáveis e com cerca de 1 cm de diâmetro. Cerca de 1/3 dos pacientes com SK apresenta envolvimento hepático, em achados de necropsia. O exame histológico revela lesões multifocais, predominantemente portais. Entretanto também podem ocorrer lesões subcapsulares, hilares e dilatações sinusoidais (GLASGOW et al., 1985; SCHNEIDERMAN et al., 1987, 1988).

**Linfoma** – Pacientes sidéticos apresentam alto risco para o desenvolvimento de linfoma não-Hodgkin. O linfoma origina-se das células B (KOTLER, 1997), iniciando-se, em geral, por persistente linfadenopatia generalizada e podendo, posteriormente, acometer fígado, sistema nervoso central e reto. O acometimento hepático raramente é primário, estando, de regra, associado a envolvimento de outros órgãos. O quadro clínico inclui febre, sudorese noturna e marcada hiperbilirrubinemia. O estudo por imagens demonstra múltiplas lesões no parênquima hepático. O prognóstico é reservado, apesar da terapêutica quimioterápica.

**Outras malignidades** – O fígado pode ser sítio de metástase de outras neoplasias como carcinoma anal, epidermóide pulmonar e renal; adenocarcinoma de pulmão e de cólon; melanoma e outros, provavelmente pela rápida disseminação que ocorre secundariamente à imunodeficiência (KOTLER, 1997).

***Peliosis hepatis*** – A infecção pelo HIV está associada a dilatações da luz sinusoidal, formando cavidades com filetes de sangue. Essas lesões podem estar relacionadas a infecções oportunistas, a neoplasias ou diretamente ao HIV. DU MAYNE (1985) especula que as alterações vasculares sejam transitórias anteriormente às mudanças que ocorrem no SK, razão pela qual a *peliosis hepatis* foi incluída nesta seção.

### 2.2.3 - Drogas e Hepatotoxicidade

A hepatotoxicidade é comum após o uso de determinados agentes no tratamento do HIV e de suas complicações. Os agentes anti-retrovirais, como a zidovudina, podem causar uma hepatite colestática aguda (DUBIN & BRAFFMAN, 1989). A didadosina está associada a esteatose micro e macrovesicular, necrose hepatocelular, colestase e fibrose (KEW et al., 1991). Os agentes antimicrobianos – antibióticos, antifúngicos e tuberculostáticos – também estão associados à hepatotoxicidade e, por vezes, a terapêutica necessita ser modificada (SMALL et al., 1991).

## 2.3 - MICOBACTERIOSE E SIDA

### 2.3.1 - Tuberculose

A tuberculose é uma doença infecciosa causada quase que exclusivamente pelo *Mycobacterium tuberculosis*, BAAR positivo, cujas características incluem: (1) capacidade de permanecer em estado de latência entre a infecção inicial e a doença; (2) predomínio de doença pulmonar; e (3) resposta granulomatosa associada a intensa reação inflamatória com dano tecidual (ISEMAN, 1996). O *Mycobacterium bovis* raramente causa tuberculose humana, em decorrência da introdução de técnicas de pasteurização do leite e do sacrifício de animais infectados (PALOMBINI et al., 1996).

A infecção pelo HIV e a SIDA determinaram um acentuado aumento no número de casos de infecções pelo bacilo da tuberculose. A principal defesa na tuberculose é a imunidade celular. Os macrófagos alveolares ativados por linfócitos T, através de mediadores químicos como as interleucinas, fagocitam as micobacterias. Algumas delas, contudo,



não são destruídas e permanecem por anos num estágio de latência, dentro de granulomas fibrosados após o comprometimento inicial. O equilíbrio entre o sistema imunológico competente e o bacilo da tuberculose determina que a maioria (cerca de 90%) dos indivíduos desenvolva apenas o complexo primário. No entanto, quando há imunodepressão, pode ocorrer a reativação das lesões quiescentes. Assim, como consequência, os pacientes sidéticos têm uma probabilidade significativamente maior de apresentar tuberculose que a população em geral (SEVERO et al., 1993).

### *2.3.1.1 - Epidemiologia*

A partir da associação da infecção pelo HIV e tuberculose, os dados epidemiológicos a respeito desta última se modificaram, principalmente nos países desenvolvidos. Nos EUA, por exemplo, até o ano de 1985, com o sucesso dos programas de erradicação do bacilo, os índices de morbidade da doença decresceram em cerca de 5-6% ao ano. A partir de então, a taxa de incidência anual se elevou de forma significativa, chegando a 26.673 casos no ano 1992. O ano de 1993 foi o primeiro em que houve um declínio no número de casos novos, embora a incidência fosse em torno de 14% maior que os casos registrados até 1985 (ISEMAN, 1996).

Estudos epidemiológicos citados na revisão publicada por BARNES et al. (1991) mostram que a hipótese de que a epidemia pelo HIV fez ressurgir a tuberculose nos EUA parece ser verdadeira por várias razões. Primeiro, em estados e cidades onde há um grande número de casos de SIDA também se registra um aumento nos de tuberculose. Segundo, o grupo demográfico com alta prevalência de SIDA é o mesmo da tuberculose (isto é, negros e hispânicos com idades entre 25 e 44 anos). Terceiro, houve um aumento dos casos de tuberculose extrapulmonar, refletindo a alta incidência dessa forma da doença em

pacientes sidéticos. Quarto, a incidência de tuberculose em pacientes sidéticos é quase 500 vezes superior à verificada na população em geral (SELWYN et al., 1989).

No Brasil, acredita-se que também houve um aumento no número de casos de tuberculose associada à infecção pelo HIV, principalmente nos grandes centros urbanos, onde tanto a SIDA como a tuberculose são mais prevalentes (SEVERO et al., 1993).

No Rio Grande do Sul, segundo dados fornecidos da Secretaria da Saúde e Meio Ambiente (não publicados), de 1986 a 1995 o coeficiente de notificações do Programa de Controle da Tuberculose manteve-se em torno de 50 a 60 por 100.00 habitantes. Entretanto, não há dados sobre o percentual em pacientes sidéticos.

### *2.3.1.2 - Fisiopatogenia*

Os indivíduos infectados pelo HIV têm um risco aumentado de desenvolver tuberculose, basicamente por dois mecanismos: reativação de uma infecção latente ou falha em conter a infecção primária, levando a uma progressão rápida. Ambas são conseqüência de uma falha na imunidade celular e/ou na função dos macrófagos, facilitando, assim, o desenvolvimento da doença ativa como resultado da infecção pelo HIV (RIGSBY & FRIEDLAND, 1997).

### *2.3.1.3 - Manifestações Clínicas*

Na fase inicial da imunodepressão, a tuberculose se apresenta de forma semelhante à dos pacientes imunocompetentes, basicamente como tuberculose pulmonar. Os

sintomas clássicos incluem: tosse, inicialmente seca e progressivamente com volumes de secreção purulenta e também com raias de sangue ou francamente hemoptóica; febre, que pode variar do subnormal até elevações extremas de temperatura; e sudorese noturna. Outras características são mal-estar, fadiga, perda de peso, dor torácica e dispnéia (ISEMAN, 1996). Na progressão da deficiência imunológica, surgem formas atípicas e/ou graves da micobacteriose, como a tuberculose de disseminação hematogênica e os casos de tuberculose extrapulmonar. Cerca 25-70% dos casos de SIDA associada a tuberculose incluem um sítio de manifestação extrapulmonar (CHAISSON & SLUTKIN, 1989). Como regra, o diagnóstico de tuberculose antecede o de SIDA em torno de seis meses. Quando a tuberculose ocorre antes de outras infecções oportunistas, 75-100% dos pacientes têm tuberculose pulmonar. As formas mais freqüentes de tuberculose extrapulmonar são as linfadenites e a disseminada (miliar). Também pode ocorrer o envolvimento do sistema nervoso central, medula óssea, trato genitourinário, tecido ósseo, trato gastrointestinal, fígado, pele, pericárdio, olhos e faringe (CHAISSON & SLUTKIN, 1989; BARNES et al., 1991; ISEMAN, 1996; RIGSBY & FRIEDLAND, 1997).

#### *2.3.1.4 - Diagnóstico*

**Radiografia de tórax** – As alterações radiológicas acompanham o estado imunológico do paciente. Nos somente infectados, mas sem imunodeficiência significativa, as lesões radiológicas são semelhantes às encontradas nos pacientes imunocompetentes: lesões cavitárias habitadas pelo bacilo, localizadas nos segmentos apical e posterior dos lobos superiores e/ou segmento superior dos lobos inferiores. No entanto, nos pacientes com o sistema imunológico seriamente comprometido, surgem manifestações atípicas, com o envolvimento dos gânglios mediastinais, da pleura e do interstício pulmonar. Em cerca de

12% dos casos com isolamento da micobactéria no escarro ou no lavado brônquico, a radiografia não mostra alterações (PITCHENIK & RUBINSON, 1995).

**Teste tuberculínico (reação de Mantoux)** – O teste cutâneo deve ser realizado em todo paciente infectado com o HIV e com suspeita de tuberculose. Também deve ser feito nos não vacinados com BCG, com vistas à quimioprofilaxia. Embora muitos pacientes com avançada infecção pelo HIV possam ser anergênicos, 30-50% dos sidéticos apresentam uma reação de endureção superior a 10 mm ao derivado protéico purificado (PPD). Em pacientes com infecção pelo HIV e suspeita de tuberculose e que apresentem uma reação ao PPD acima de 5 mm, essa endureção deve ser considerada como indicativa de infecção tuberculosa (CHAISSON & SLUTKIN, 1989; SEVERO et al., 1993).

**Microbiologia** – O diagnóstico da tuberculose pulmonar, em adultos, fundamenta-se na pesquisa do BAAR no escarro, por meio de técnicas de coloração como a de Ziehl-Neelsen (coloração a quente) e a de Kinyoun (coloração a frio), sendo a primeira a mais usada. Quando não for possível a obtenção de escarro, deve-se recolher material por lavado broncoalveolar e/ou por biópsia brônquica (KRONBAUER et al. 1996). É imprescindível, porém, a realização da cultura desses materiais para a identificação correta do espécie. Um fator limitante é o longo tempo de incubação. Contudo, o sistema radiométrico automático – denominado BACTEC® – para a detecção de crescimento da micobactéria em meio líquido pode fornecer resultados positivos no prazo de uma semana, dependendo da amostra (KRONBAUER et al., 1996), mas geralmente o faz em 3-8 semanas (RIGSBY & FRIEDLAND, 1997). Também podem ser cultivados sangue, medula óssea, gânglios linfáticos e fígado. Entretanto, na cultura de um granuloma hepático, por exemplo, a positividade é extremamente baixa – menos de 10% em algumas séries (DIAZ et al., 1996).

**Histologia** – Os achados no material de sidéticos com tuberculose são diversos. Pode não haver a formação de granuloma ou este ser incompleto e sem necrose. Em

menos de  $\frac{1}{3}$  dos casos é encontrado o granuloma característico com fibrose, necrose e histiócitos epitelióides (LANE et al., 1989; SEVERO et al., 1993). Também pode ocorrer a formação de abscessos (MORENO et al., 1988). No fígado, é possível encontrar, em até 50% dos casos, granuloma caseoso (DIAZ et al., 1996).

**Imunologia** – O uso do sorodiagnóstico pela técnica de ELISA para detectar anticorpos micobacterianos não é um método adequado para o diagnóstico de tuberculose em sidéticos, em grande parte pela deficiência da imunidade celular e pelo envolvimento funcional da imunidade humoral nesses pacientes (SEVERO et al., 1993).

**Biologia molecular** – As técnicas de biologia molecular são direcionadas para a detecção de ácidos nucléicos (DNA ou RNA). Uma delas é a PCR, uma reação de amplificação de ácidos nucléicos, análoga à que ocorre em organismos vivos. A reação do DNA, por exemplo, se dá em cinco etapas distintas (PODZORSKI, 1995):

*1ª - desnaturação:* nesta primeira fase, ocorre a separação da dupla hélice do ácido nucléico por desnaturação, o que é necessário para que o DNA fique disponível para a etapa seguinte;

*2ª - hibridização:* nesta fase da técnica reúne-se um segmento específico de DNA conhecido (*primer*) com o DNA que se deseja identificar (DNA alvo). Da estreita afinidade entre o *primer* e o segmento de DNA alvo resulta a alta especificidade do método. Não ocorre a hibridização quando não há o DNA alvo presente na amostra;

*3ª - ação da polimerase:* a partir da ligação do *primer* com o DNA alvo, entra em ação a enzima *Taq* polimerase, fazendo a ligação de bases que resultarão em uma nova molécula de DNA, complementar àquela ligada ao *primer*. Assim, após as três etapas iniciais, obtém-se duplicado o DNA alvo;

4ª - *amplificação*: com sucessivas repetições do ciclo descrito, pode-se multiplicar milhões de vezes o número de cópias de DNA presentes na amostra clínica;

5ª - *detecção do ácido nucléico formado*: uma das maneiras de reconhecer o DNA é por sondas, que são fragmentos de DNA capazes de ligar-se ao DNA formado. A coloração formada é proporcional à quantidade de DNA presente e é lida em espectrofotômetro.

A PCR para a detecção do *Mycobacterium tuberculosis* tem se mostrado útil no diagnóstico da tuberculose. Estudo de SMITH et al. (1996) mostrou uma sensibilidade de 40% e uma especificidade de 80% no diagnóstico de tuberculose em crianças. Pesquisa realizada por DIAZ et al. (1996) demonstrou que a sensibilidade do PCR no diagnóstico de granuloma hepático para *Mycobacterium tuberculosis* foi de 58%, e a especificidade, de 96%.

### 2.3.1.5 - Tratamento

As drogas tuberculostáticas clássicas são extremamente efetivas no tratamento da tuberculose em pacientes sidéticos. A maioria dos *Mycobacterium tuberculosis* são sensíveis ao esquema de primeira linha preconizado. O regime terapêutico recomendado é isoniazida (300 mg/d), rifampicina (600 mg/d; 450 mg/d para pessoas com peso abaixo de 50 kg) e pirazinamida (20-30 mg/kg/d). Esse esquema deve ser usado nos dois primeiros meses de tratamento, seguindo-se, após, somente com isoniazida e rifampicina até se completarem nove meses. O CDC e a *American Thoracic Society* recomendam que esse tempo de duração seja prolongado até seis meses além da negatificação da cultura em pacientes sidéticos com tuberculose pulmonar (CHAISSON & SLUTKIN, 1989; SEVERO et al., 1993; RIGSBY & FRIEDLAND, 1997).

Em geral, os tuberculostáticos são bem tolerados, mas não se pode deixar de monitorizar o risco de reações adversas (hepáticas, hematológicas e dermatológicas). Tal controle, contudo, com frequência mostra-se difícil nos pacientes sidéticos, uma vez que as reações podem ser confundidas com manifestações de outras doenças, com as que ocorrem com o uso de outros fármacos ou com a própria tuberculose (CHAISSON & SLUTKIN, 1989; ISEMAN, 1996).

### 2.3.1.6 - Profilaxia

Em pacientes não-vacinados com BCG recomenda-se o teste tuberculínico, com vistas à quimioprofilaxia com isoniazida. Entretanto um teste negativo não exclui a infecção tuberculosa, pois a reação pode estar diminuída em razão da imunodepressão. Portanto, segundo SEVERO et al. (1993), tratando-se de paciente proveniente de área de alta prevalência de tuberculose, história de contato com tuberculose pulmonar ou com risco maior de exposição, a isoniazida pode indicada independentemente do resultado da reação de Mantoux.

### 2.3.2 - Micobacterioses Atípicas

Após a descoberta do *Mycobacterium tuberculosis*, em 1882, e do *Mycobacterium bovis*, em 1898, foram isoladas inúmeras outras micobactérias, a começar pelo agente etiológico da hanseníase, o *Mycobacterium leprae* (WOLINSKY, 1979). Por apresentarem diferenças laboratoriais com relação às anteriores, foram denominadas micobactérias atípicas. Com base na velocidade de crescimento e na presença ou ausência de pigmentação em

meio de cultura, foram classificadas por Timpe e Runyon em quatro grupos (quadro 5) (YOUNG, 1994).

**QUADRO 5 - CLASSIFICAÇÃO DAS MICOBACTÉRIAS ATÍPICAS**

Fotocromógenas: colônias pigmentadas de cor amarela , quando à luz	<i>M. kansasii</i> <i>M. marinum</i>
Escotocromógenas: colônias pigmentadas de cor amarelo-laranja, quando no escuro	<i>M. scrofulaceum</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. xenopi</i>
Não-cromogênicas: colônias não-pigmentadas	<i>M. avium</i> <i>M. intracellulare</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. haemophilum</i>
Crescimento rápido: menos de sete dias	<i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i>

Fonte: YOUNG, 1994

Da mesma forma que na tuberculose, a SIDA também determinou um aumento na incidência de doenças causadas por micobactérias atípicas, que anteriormente eram raras e acometiam pacientes com malignidades hematológicas, pneumopatias crônicas ou que estavam em uso de medicações imunossupressoras (ISEMAN, 1989). O complexo MAI é o mais comumente implicado em infecção disseminada e bacteremia associada à SIDA (ZABOWSKI et al., 1982; GREENE et al., 1982). Assim sendo, as seções a seguir tratarão exclusivamente da associação do complexo MAI e SIDA.

### 2.3.2.1 -Epidemiologia

Dentre as infecções por micobactérias atípicas em sidéticos, cerca de 96% são causadas pelo complexo MAI. As outras micobactérias, como *M. xenopi* e *M. kansasii*, esporadicamente são responsáveis por infecções oportunistas (HORSBURGH JR. & SELIK, 1989; CAPPELL, 1991).



A bacteremia pelo complexo MAI aumenta exponencialmente conforme o estado imunológico. Em pacientes com contagem sérica de linfócitos CD4 abaixo de  $10/\text{mm}^3$ , a probabilidade de bacteremia pelo complexo MAI é de aproximadamente 80% (BERMUDEZ et al., 1992; YOUNG, 1994).

No Brasil, não se dispõe de dados sobre a real incidência e prevalência de micobactérias atípicas.

No Rio Grande do Sul, onde as micobactérias atípicas não são endêmicas, de acordo com os resultados obtidos no Instituto de Pesquisas Biológicas da Secretaria da Saúde e Meio Ambiente, cerca de 23% de 22 culturas positivas em pacientes sidéticos foram por micobactérias atípicas (SEVERO et al., 1993).

### *2.3.2.2 - Fisiopatogenia*

A infecção pelo complexo MAI é geralmente tardia no curso da infecção pelo HIV, em média de 7 a 15 meses após o diagnóstico de SIDA (HORSBURGH JR, 1991). A contaminação ocorre por inalação ou ingestão primária da micobactéria a partir do meio ambiente, sendo a via oral a forma mais freqüente. A colonização ocorre inicialmente nos tratos gastrointestinal e respiratório, locais onde pode haver um episódio agudo de infecção. Posteriormente, dá-se a disseminação hematogênica e, desta forma, pode-se encontrar a micobactéria em diferentes sítios, como medula óssea, sangue, fígado, gânglios linfáticos, cérebro, meninges, líquor, pele, rins e muitos outros (GRAY & RABENECK, 1989; SEVERO et al., 1993).

### 2.3.2.3 - *Manifestações Clínicas*

O quadro clínico da doença pelo complexo MAI em pacientes sidéticos difere do daqueles sem SIDA, os quais, em geral, são idosos e apresentam doença pulmonar crônica, com tosse, febrícula e uma difusa pneumonite ou um quadro clínico semelhante ao de tuberculose pulmonar (HORSBURGH, 1989; YOUNG, 1994).

Nos pacientes sidéticos, raramente ocorre doença se a contagem de linfócitos CD4 estiver acima de 200 células/mm<sup>3</sup>. Tipicamente, a infecção pelo complexo MAI acontece como infecção oportunistica tardia. Os sintomas podem ser classificados em dois grupos distintos, conforme a imunodeficiência: precoce e tardio. No grupo de sintomas precoces – contagem de linfócitos CD4 > 100 células/mm<sup>3</sup> – ocorrem febrícula, linfadenopatia e infiltrado pulmonar. No grupo de sintomas tardios – contagem de linfócitos CD4 < 100 células/mm<sup>3</sup> – as manifestações são de fadiga, mal-estar, hipertermia, sudorese noturna, perda de peso, diarreia, organomegalias, dor abdominal e anorexia (YOUNG, 1994). Neste último grupo o prognóstico é bem mais reservado, e geralmente a infecção ocorre na fase terminal da doença.

### 2.3.2.4 - *Diagnóstico*

**Testes Laboratoriais** – Os achados de laboratório mais comumente encontrados, principalmente no grupo com sintomas tardios, incluem anemia, neutropenia e elevação de enzimas hepáticas – principalmente fosfatase alcalina. A presença de colônias não-pigmentadas e a cultura (3 a 4 semanas) de tecidos, principalmente do trato digestivo, constituem as técnicas microbiológicas ideais para identificar o complexo MAI. Os testes de niacina e nitrato são negativos (RIZZON et al., 1993; YOUNG, 1994).

**Teste tuberculínico** – O teste padronizado costuma ser negativo ou fracamente positivo. Mesmo quando efetuado com tuberculina específica para micobactérias atípicas, não permite um diagnóstico de certeza pela ocorrência de reações cruzadas entre as diversas espécies (RIZZON et al., 1993).

**Radiologia** – Os achados radiológicos do tórax incluem cavidades de paredes finas e bem delimitadas, com pequena reação inflamatória ao redor e espessamento pleural adjacente. Nos pacientes com importante imunodepressão, os achados são mais escassos (SEVERO et al., 1993).

**Histologia** – As alterações histopatológicas em geral são pobres. Ocorre uma reação inflamatória mínima, sem necrose e com pouca formação granulomatosa. No entanto a reação pode lembrar a observada na hanseníase virchowiana, com numerosos macrófagos intumescidos, todos contendo grande número de BAARs (WALLACE & HANNAH, 1988; YOUNG, 1994).

**Biologia molecular** – Assim como na tuberculose, a utilização da técnica do PCR para a seqüência genética do complexo MAI é de importante valor diagnóstico. A sensibilidade do método varia de 66% a 93%, mas com especificidade em torno de 100% (RIZZON et al., 1993; EMLER et al., 1995).

#### *2.3.2.5 - Tratamento*

Segundo DAUTZENBERG et al. (1993 e 1995), JURUP-RÖNSTRÖM et al. (1993) e SHAFRAN et al. (1996), a terapêutica deve ser reservada para os pacientes com micobacteriose sintomática, representada pela bacteremia provocada pelo complexo MAI. A melhor abordagem terapêutica recomenda a associação de quatro a cinco fármacos, entre eles rifabutina, clofazimina, ciprofloxacina, amicacina, rifampicina, etambutol, claritromicina e azitromicina.

### 2.3.2.6 - Profilaxia

De acordo com PIERCE et al. (1996), a quimioprofilaxia com um único agente, por exemplo, rifabutina, claritromicina ou azitromicina, foi efetiva para a prevenção da bacteremia causada pelo complexo MAI. O estudo de HAVLIR et al. (1996) constatou que a combinação de rifabutina e azitromicina foi mais efetiva quando comparada com o uso de apenas uma dessas drogas, mas a tolerância foi menor. Nenhum agente foi totalmente eficaz. Portanto, ainda não existem medidas profiláticas bem estabelecidas.

### 3 - OBJETIVOS

---

## 3 - OBJETIVOS

---

### 3.1 - GERAL

Estabelecer o perfil demográfico e clínico dos pacientes sidéticos com micobacteriose hepática e compará-los com controles, a partir de achados de necropsias realizadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, num período de dez anos.

### 3.2 - ESPECÍFICOS

- traçar o perfil hepático, por meio de dados bioquímicos e hematológico, das alterações nas enzimas e na função hepática desses pacientes;
- descrever os achados hepáticos de necropsia, macroscópicos e microscópicos, dos casos de micobacteriose e controles.

## 4 - MATERIAL E MÉTODOS

---

## **4 - MATERIAL E MÉTODOS**

---

### **4.1 - DELINEAMENTO DO ESTUDO**

O trabalho constitui-se em um estudo de caso-controle com casos prevalentes, em que o desfecho é o diagnóstico histológico de micobacteriose hepática em achados de necropsia de pacientes com SIDA, sendo fatores em estudo as características do perfil hepático e dados clínicos.

### **4.2 - POPULAÇÃO DE PESQUISA**

Compõem a população todos os pacientes com SIDA necropsiados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo Serviço de Patologia no período de janeiro de 1986 a dezembro de 1995.



### 4.3 - POPULAÇÃO DE PESQUISA DELINEADA

A população em estudo compô-se de prontuário de todos os casos, a partir de 1986 até 1995, em cuja revisão foram identificados os com diagnóstico histológico de micobacteriose hepática. Além disto, foram coletados dados de igual número de controles – sem o diagnóstico histológico de micobacteriose hepática – selecionados por técnica de amostragem sistemática aleatória, do total de necropsias de pacientes sidéticos nesse período de dez anos. Os casos e controles foram divididos em dois grupos: grupo 1, período de 1986 a 1990; grupo 2, de 1991 a 1995.

### 4.4 - VARIÁVEIS EM ESTUDO

O instrumento de pesquisa foi a coleta de dados de prontuário conforme protocolo padronizado (Anexo 1), analisando-se os seguintes dados: idade, sexo, grupo de risco, tempo de doença, uso de tuberculostáticos, órgãos acometidos por micobacteriose em vida, dosagem sérica de ALT, AST, gama GT (gama glutamil transpeptidase), fosfatase alcalina, albumina, bilirrubinas, tempo de protrombina. No achados de necropsia, foram avaliados o peso do fígado, aspectos da histologia hepática e o acometimento de outros órgão por micobacteriose.

### 4.5 - ROTINA DE NECROPSIA

Todo indivíduo encaminhado ao Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre para realizar necropsia é submetido a uma mesma rotina. Inicialmente, é identificado com número próprio do Serviço. A retirada dos órgãos é feita por um médico resi-

dente que, após a evisceração completa dos órgãos, pesa e retira parte dos tecidos para fixação, armazenando em formalina a 10%. Nesse momento, é emitido um laudo macroscópico e preenchido o atestado de óbito. A seguir, é feito o processamento histológico até a inclusão do material em parafina, o qual é cortado em micrótomo rotativo a 5 micrometros e confeccionadas lâminas que são coradas por hematoxilina-eosina (HE). Com a lâmina pronta, é feito a leitura histológica por um patologista do Serviço, que emite um laudo final sobre os achados microscópicos da necropsia.

#### 4.6 - PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E HEMATOLÓGICO

Os parâmetros laboratoriais do perfil hepático foram realizados pelo Serviços de Bioquímica e Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, cujos dados de método, equipamento e valores de referência encontram-se no quadro 6.

**QUADRO 6 - PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E HEMATOLÓGICO**

PARÂMETROS	MÉTODO	EQUIPAMENTO	VALORES DE REFERÊNCIA (SORO)
Albumina	colorimétrico	Cobas Mira-Roche	3,5 - 5,0 g/dl
ALT	ultravioleta	Cobas Mira-Roche	até 22 U/l
AST	ultravioleta	Cobas Mira-Roche	até 18 U/l
Bilirrubina direta	colorimétrico	Cobas Mira-Roche	até 0,2 mg/dl
Bilirrubina total	colorimétrico	Cobas Mira-Roche	até 1,2 mg/dl
Fosfatase alcalina	colorimétrico	espectrofotômetro	13 - 43 U/l
Gama GT	colorimétrico	Centrifichem System 400	homens: 6 - 28 U/l mulheres: 4 - 18 U/l
Tempo de protrombina	coagulométrico	MLA - Electra 800	70 - 100%

## 4.7 - PARÂMETROS HISTOLÓGICOS

Para o estudo histológico foram analisados os seguintes parâmetros, divididos em 7 grupos:

- **Normal:** tecido hepático com estrutura preservada.
- **Lesões degenerativas:** alterações regressivas celulares que incluem lesões citoplasmáticas, como esteatose em vários graus; lesões completas da célula, como necrose hepatocitária; outras alterações regressivas inespecíficas.
- **Inflamações inespecíficas:** presença de infiltrado inflamatório nos espaços porta ou intraparenquimatosos sem agente etiológico definido.
- **Inflamações específicas:** causadas por agentes infecciosos bem definidos, como (a) micobacterias e (b) outros agentes citomegalovírus, cândida, criptococos e histoplasma.
- **Alterações circulatórias:** presença de hemácias dentro dos espaços vasculares dilatados, como congestão.
- **Neoplasias:** presença de hemangioma cavernoso ou sarcoma de Kaposi.
- **Outras alterações hepáticas:** hiperplasia das células de Kupffer decorrente do aumento do número dessas células nos sinusóides, colestase, hepatite crônica, fibrose e cirrose.

#### 4.8 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Realizou-se análise descritiva, com tabelas e gráficos das características dos casos de micobacteriose hepática e dos controles. Além disso, análise estatística comparativa entre casos e controles, usando-se o qui-quadrado para as variáveis categóricas ou o teste exato de Fisher para as de menor número, e o teste *t* de Student para as variáveis contínuas. O nível de significância utilizado foi de 5%.

#### 4.9 - ASPECTOS ÉTICOS

A presente pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS), em 09 de janeiro de 1997, com o número 96287 (Anexo 2). Foi preenchido um "Termo de Compromisso para Uso de Dados".

## 5 - RESULTADOS

---

## 5 - RESULTADOS

---

### 5.1 - Aspectos Gerais

Durante o período de 1986 a 1995, foram identificados 47 casos de micobacteriose hepática em pacientes sidéticos encaminhados para realização de necropsia no Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de um total de 355 necropsias de sidéticos. Igual número de controles foi selecionado nesse período, de uma forma sistemática: intervalos de 7 em 7, sendo que o primeiro foi sorteado entre os sete primeiros. A descrição individual de casos e controles estão no Anexo 3.

Os casos e os controles foram divididos em dois grupos conforme a época da realização da necropsia: grupo 1, de 1986 a 1990; grupo 2, de 1991 a 1995.

Nas variáveis categóricas desses casos e controles – sexo, grupo de risco, dosagem sérica de albumina, ALT, AST, bilirrubina direta, bilirrubina total, fosfatase alcalina, gama GT, tempo de protrombina – foram aplicados o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Nas variáveis contínuas – idade, tempo de doença e peso do fígado na necropsia – o teste empregado foi o *t* de Student.

Esses resultados foram analisados da seguinte forma:

- comparação entre casos e controles do grupo 1 (tabelas 1.a e 1.b);
- comparação entre casos e controles do grupo 2 (tabelas 2.a e 2.b);
- comparação entre grupos 1 e 2 de casos (tabelas 3.a e 3.b);
- comparação entre grupos 1 e 2 de controles (tabelas 4.a e 4.b).

Por ter sido avaliada apenas nos casos, na variável uso de tuberculostáticos foi realizada somente análise descritiva.

Para as variáveis micobacteriose em vida (tabela 5), micobacteriose extra-hepática em necropsia (tabela 6) e histologia hepática (tabela 7), também não foram efetuados testes estatísticos – apenas análise descritiva expressa por frequência – por terem sido consideradas como variáveis de respostas múltiplas.

## IDADE

A idade variou de 18 a 57 anos nos casos e de 26 a 58 anos nos controles. Não houve diferença entre as médias de idade dos casos e dos controles do grupo 1 (33 *versus* 38 anos – tabela 1.b). No grupo 2, a média de idade e o desvio padrão dos casos foi de  $30,0 \pm 7,8$  anos ao passo que nos controles foram de  $34,7 \pm 6,3$  anos (tabela 2.b), apresentando assim, uma diferença estatisticamente significativa entre casos e controles ( $p = 0,032$ ). Na análise dos casos entre si nos grupos 1 e 2, bem como dos controles, não houve diferenças.

## SEXO

Houve predomínio do sexo masculino tanto nos casos como nos controles dos grupos 1 e 2 (tabelas 1.a e 2.a), com diferença estatisticamente significativa no percentual de homens do grupo 1 (100%) em relação ao dos homens do grupo 2 (81%) dos controles ( $p = 0,03355$ ), conforme dados da tabela 4.a.

## GRUPO DE RISCO

Os grupos de risco foram categorizados em sexual, sangüíneo, ambos e desconhecido. Na análise dos casos e controles, tanto nos grupos 1 e 2 bem como na comparação entre ambos, houve predomínio do risco sexual, cujos valores variaram de 47,6 - 66,7%; entretanto, sem diferença estatística em relação às demais categorias. No grupo sexual foram incluídos homossexuais, bissexuais, heterossexuais e parceiros HIV positivo (tabelas 1.a, 2.a, 3.a e 4.a).

## TEMPO DE DOENÇA

O tempo de doença foi expresso em meses, representando o período em que o paciente passou a apresentar alguma patologia associada ao HIV até o momento da necropsia. Nos grupos 1 e 2 não houve diferença entre o tempo de doença dos casos e dos controles (tabelas 1.b e 2.b). No entanto, quando analisados separadamente casos e controles quanto ao momento da necropsia, isto é, grupos 1 e 2, observa-se que houve uma diferença estatisticamente significativa entre o tempo de doença dos casos do grupo 1 (6 meses) em relação ao do grupo 2 (14,4 meses), conforme dados da tabela 3.b ( $p = 0,025$ ). Essa diferença também ocorreu nos controles (tabela 4.b): o tempo de doença do grupo 1 foi de 9,5 meses e no grupo 2, de 18,7 meses ( $p = 0,028$ ).



## MICOBACTERIOSE EM VIDA

Identificaram-se os relatos de micobacteriose em vida em 28 dos casos, acometendo diferentes órgãos. No grupo controle, somente 2 pacientes apresentavam história de micobacteriose. Conforme dados da tabela 5, no grupo de casos o órgão mais frequentemente acometido foi o pulmão (27,5%), seguido por linfonodos (11,8%). Entretanto, em cerca de 45% dos casos não havia relatos referentes a micobacteriose em vida (não informado), e nos controles, essa ausência de informação chegou a 96%.

## USO DE TUBERCULOSTÁTICOS

A maioria dos casos, cerca de 63%, não tinha registro de uso de tuberculostáticos. Somente 37% dos pacientes com micobacteriose hepática estavam em uso de drogas tuberculostáticas, no período imediatamente anterior ao óbito, por pelo menos 30 dias.

## ALBUMINA

A grande maioria (88,2%), tanto dos casos como dos controles, em ambos os grupos apresentava valores séricos de albumina abaixo do normal (tabelas 1.a e 2.a)

## ALT

Cerca de metade dos pacientes apresentava esta enzima elevada (acima de 22U/l); entretanto, os valores não diferenciaram os casos dos controles, tanto no grupo 1 quanto no 2, nem quando comparados entre si (tabelas 1.a, 2.a, 3.a e 4.a).

## **AST**

Esta enzima se apresentou elevada de forma estatisticamente significativa nos casos do grupo 2 quando comparada à dos controles (tabela 2.a); assim, 70% dos casos tinham valores superiores a 18 U/l, enquanto somente 35% dos controles os tinham ( $p = 0,02667$ ). Na análise dos controles (tabela 4.a) também houve diferença entre os grupos 1 e 2: onde 68,4% do grupo 1 apresentavam valores acima do normal contra 35% do grupo 2 ( $p = 0,03688$ ).

## **BILIRRUBINA TOTAL E BILIRRUBINA DIRETA**

Quanto à bilirrubina total, a maioria dos pacientes apresentava valores dentro da normalidade, sem diferenças entre casos e controles (tabelas 1.a e 2.a). A bilirrubina direta dos controles do grupo 2 estava elevada em cerca de 56%, mas sem diferença estatística (tabela 2.a).

## **FOSFATASE ALCALINA**

Observou-se que 66,7 - 88,9%, tanto de casos quanto de controles, apresentavam valores acima do normal, porém sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos 1 e 2 (tabelas 1.a e 2.a).

## **GAMA GT**

Apesar do pequeno número de casos e controles em que esta enzima foi solicitada, quase a totalidade dos pacientes apresentava valores acima do normal (28 U/l para o sexo masculino); entretanto não houve diferença entre os grupos 1 e 2. Convém salientar que todos os pacientes eram homens (tabelas 1.a e 2.a).

## TEMPO DE PROTROMBINA

Houve uma distribuição homogênea entre os valores abaixo e acima de 70% do tempo de protrombina, tanto nos casos como nos controles (tabelas 1.a e 2.a).

## PESO DO FÍGADO

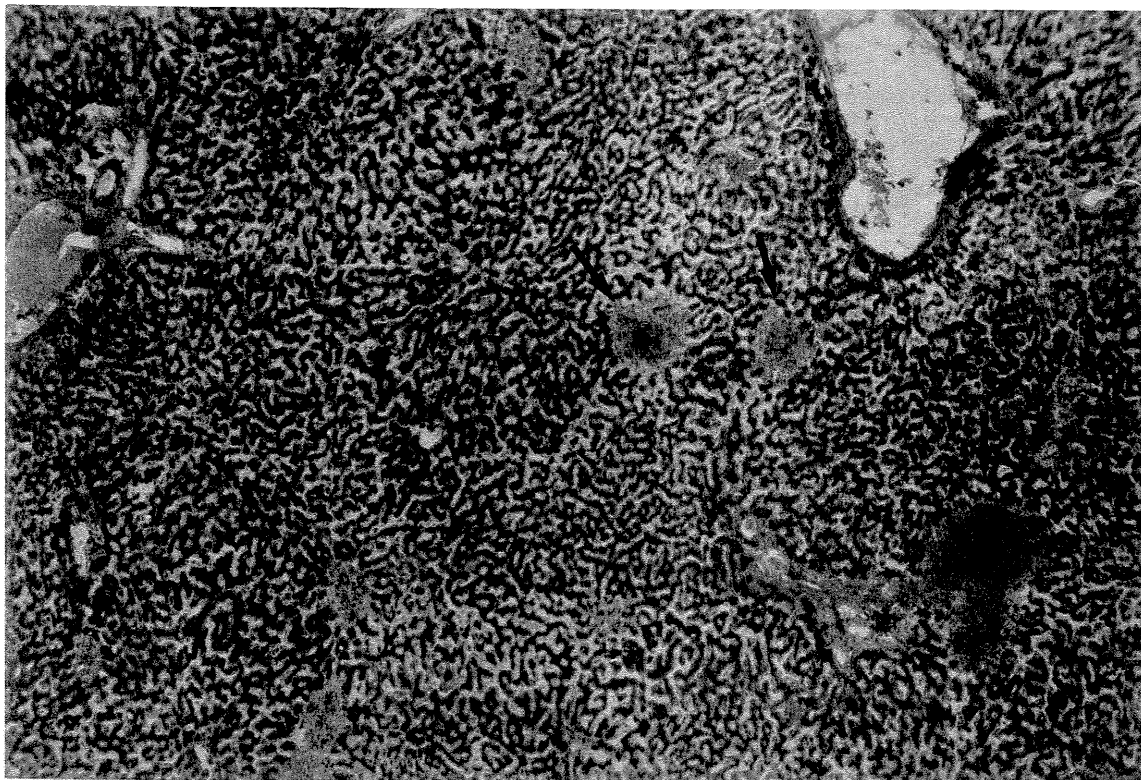
O peso hepático no momento da necropsia apresentou em média, no grupo 1, 2153 g nos casos e 2035,8 g nos controles ( tabela 1.b). No grupo 2, a média ponderal foi de 2117,6 g nos casos e de 1940 g nos controles (tabela 2.b). Na análise desses dados, não se observaram diferenças estatisticamente significativas. O mesmo ocorreu quando analisados separadamente casos e controles (tabelas 3.b e 4.b).

## MICOBACTERIOSE EXTRA-HEPÁTICA EM NECROPSIA

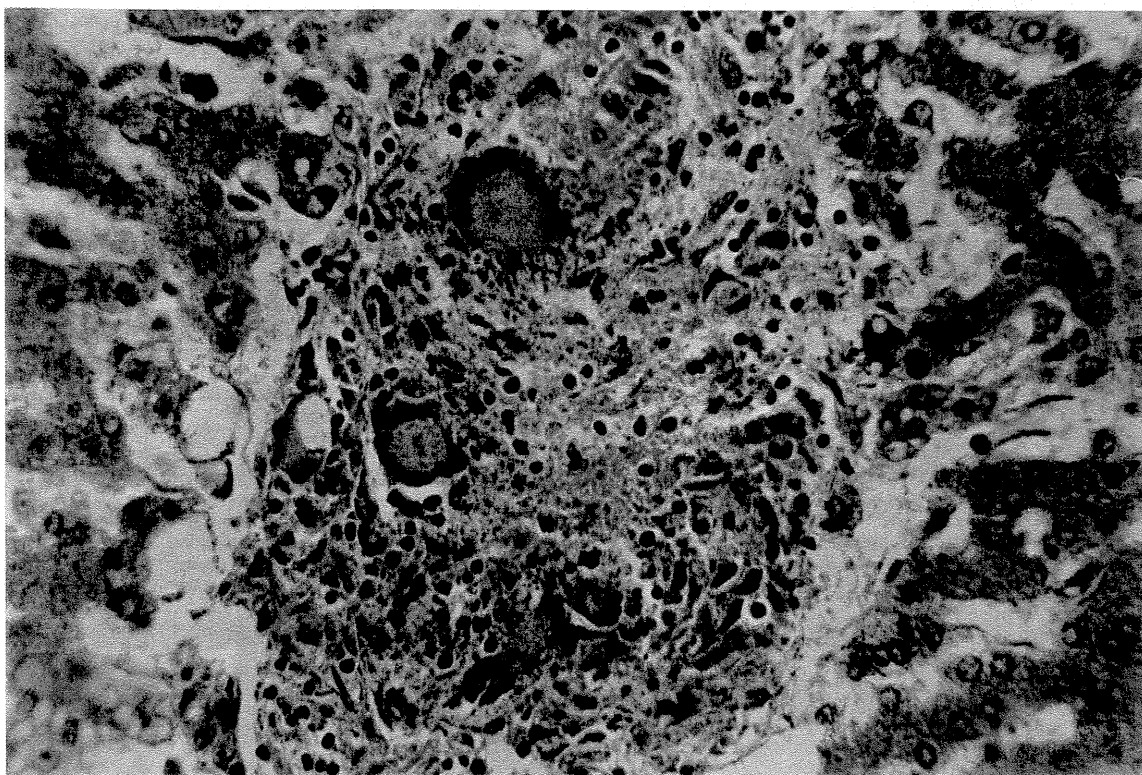
A freqüência de micobacteriose em outros órgãos, além do fígado, encontrada na necropsia dos casos está indicada na tabela 6. Cabe salientar que o acometimento hepático nunca foi fato isolado. No grupo 1, o baço é o órgão que está mais freqüentemente acometido (23,7%), seguido por linfonodos (21,5%), pulmão (20,4%), rins (10,8%) e intestinos (9,7%). No grupo 2, o baço também é o órgão mais comumente associado a micobacteriose hepática (22,6%), seguido por pulmão (21,5%), linfonodos (19,4%), rins (11,8%) e intestinos (10,8%). Tanto no grupo 1 como no 2, as freqüências acima expressam a associação da micobacteriose hepática com outros órgãos; entretanto não consideram a presença de micobacteriose em outros órgãos concomitantemente.

## HISTOLOGIA

A distribuição geral por freqüência das alterações histológicas encontradas no fígado dos casos e dos controles está descrita na tabela 7. As alterações histológicas de micobacteriose hepática, como granuloma caseoso, necrose caseosa e macrófagos, todos com BAARs positivos, não estão incluídas nessa tabela por terem constituído critérios de definição de caso no delineamento deste estudo (figuras 3.a e 3.b).



**FIGURA 3.A** - Microfotografia de paciente sidético com micobacteriose hepática. Notam-se pequenos granulomas com necrose caseosa central (setas) e rarefação linfocitária na periferia (HE, 100x)



**FIGURA 3.B** - Microfotografia em maior detalhe de fígado de paciente sidético com micobacteriose. Observam-se a presença de granuloma bem formado com células gigantes de Langhans e nódulo necrótico com raras células inflamatórias (HE, 400x)

As lesões degenerativas, que incluem esteatose e necrose hepatocitária, representam cerca de 56% das alterações encontradas nos casos de micobacteriose hepática, enquanto nos controles este índice é de aproximadamente 35%.

As inflamações inespecíficas, dos tipos crônica difusa e infiltrado mononuclear e difuso estão presentes em torno de 16% tanto nos casos como nos controles.

As alterações circulatórias, como a congestão, encontram-se em 17% dos casos e em 28% dos controles.

Inflamações específicas por outros agentes, além das micobactérias, estão presentes em 2% dos casos (um paciente com CMV) e em 9% dos controles (cinco com criptococos, um com cândida e um com histoplasma).

A taxa de neoplasias foi extremamente baixa nos dois grupos, casos e controles, girando em torno de 2%.

Histologia hepática com estrutura preservada não foi encontrada em nenhum caso de micobacteriose, ao passo que, nos controles, cerca de 2% eram normais quanto à morfologia.

Outros diagnósticos somaram 6% nos casos e 9% nos controles, como, por exemplo, cirrose, colestase, hepatite crônica e hiperplasia das células de Kupffer.

Na análise das alterações histológicas no fígado de casos e de controles dos grupos 1 e 2, separadamente, as frequências acima se mantiveram.

As frequências descritas neste item representam o percentual de respostas, podendo o mesmo paciente, tanto dos casos como dos controles, apresentar mais de um diagnóstico histológico.

**TABELA 1.a** - COMPARAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS CATEGÓRICAS DOS CASOS E DOS CONTROLES DO GRUPO 1 (PERÍODO: 1986-1990)

VARIÁVEIS CATEGÓRICAS		CASOS a n (%)	CONTROLES b n (%)	SIGNIFICÂNCIA
SEXO	M	20 (87,0)	26 (100)	0,09612
	F	3 (13,0)	-	
GRUPO DE RISCO	sexual	15 (65,2)	17 (65,4)	0,13892
	sangüíneo	1 (4,3)	5 (19,2)	
	ambos	5 (21,7)	1 (3,8)	
	desconhecido	2 (8,7)	3 (11,5)	
ALBUMINA	< 3,5	17 (89,5)	18 (90,0)	1,00000
	3,5 - 5,5	2 (10,5)	2 (10,0)	
ALT	≤ 22	12 (60,0)	10 (50,0)	0,52501
	> 22	8 (40,0)	10 (50,0)	
AST	≤ 18	5 (25,0)	6 (31,6)	0,64813
	> 18	15 (75,0)	13 (68,4)	
BILIRRUBINA DIRETA	≤ 0,2	15 (75,0)	10 (52,6)	0,14552
	> 0,2	5 (25,0)	9 (47,4)	
BILIRRUBINA TOTAL	≤ 1,2	15 (75,0)	17 (89,5)	0,40748
	> 1,2	5 (25,0)	2 (10,5)	
FOSFATASE ALCALINA	13 - 43	5 (26,3)	5 (27,8)	1,00000
	> 43	14 (73,7)	13 (72,2)	
GAMA GT	≤ 28	1 (16,7)	1 (14,3)	1,00000
	> 28	5 (83,3)	6 (85,7)	
TEMPO DE PROTOMBINA	< 70%	6 (40,0)	8 (57,1)	0,35592
	≥ 70%	9 (60,0)	6 (42,9)	

a: total = 23 casos

b: total = 26 controles

**TABELA 1.b** - COMPARAÇÃO ENTRE AS VARÁVEIS CONTÍNUAS DOS CASOS E DOS CONTROLES DO GRUPO 1 (PERÍODO: 1986-1990)

VARIÁVEIS CONTÍNUAS	CASOS			CONTROLES			SIGNIFICÂNCIA
	n	$\bar{M}$	$\pm$ DP	n	$\bar{M}$	$\pm$ DP	
IDADE (ANOS)	23	33,2	10,7	26	37,9	9,2	0,104
TEMPO DE DOENÇA (MESES)	22	6,0	5,1	25	9,5	6,8	0,054
PESO DO FÍGADO (GRAMAS)	23	2153,0	637,9	26	2035,8	429,0	0,449

**TABELA 2.a** - COMPARAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS CATEGÓRICAS DOS CASOS E DOS CONTROLES DO GRUPO 2 (PERÍODO: 1991-1995)

VARIÁVEIS CATEGÓRICAS		CASOS <b>a</b> n (%)	CONTROLES <b>b</b> n (%)	SIGNIFICÂNCIA
SEXO	M	20 (83,3)	17 (81,0)	1,00000
	F	4 (16,7)	4 (19,0)	
GRUPO DE RISCO	sexual	16 (66,7)	10 (47,6)	0,34619
	sangüíneo	4 (16,7)	4 (19,0)	
	ambos	–	2 (9,5)	
	desconhecido	4 (16,7)	5 (25,8)	
ALBUMINA	< 3,5	16 (100)	15 (88,2)	0,48485
	3,5 - 5,5	–	2 (11,8)	
ALT	≤ 22	11 (55,0)	12 (60,0)	0,74908
	> 22	9 (45,0)	8 (40,0)	
AST	≤ 18	6 (30,0)	13 (65,0)	0,02667*
	> 18	14 (70,0)	7 (35,0)	
BILIRRUBINA DIRETA	≤ 0,2	12 (63,2)	8 (44,4)	0,25360
	> 0,2	7 (36,8)	10 (55,6)	
BILIRRUBINA TOTAL	≤ 1,2	14 (73,7)	16 (88,9)	0,40479
	> 1,2	5 (26,3)	2 (11,1)	
FOSFATASE ALCALINA	13 - 43	2 (11,1)	5 (33,3)	0,20278
	> 43	16 (88,9)	10 (66,7)	
GAMA GT	≤ 28	–	–	–
	> 28	7 (100)	4 (100)	
TEMPO DE PROTOMBINA	< 70%	9 (64,3)	6 (50,0)	0,46233
	≥ 70%	5 (35,7)	6 (50,0)	

a: total = 24 casos

b: total = 21 controles

\* p significativo



**TABELA 2.b** - COMPARAÇÃO ENTRE AS VARÁVEIS CONTÍNUAS DOS CASOS E DOS CONTROLES DO GRUPO 2 (PERÍODO: 1991-1995)

VARIÁVEIS CONTÍNUAS	CASOS			CONTROLES			SIGNIFICÂNCIA
	n	$\bar{M}$	$\pm$ DP	n	$\bar{M}$	$\pm$ DP	
IDADE (ANOS)	24	30,0	7,8	21	34,7	6,3	0,032*
TEMPO DE DOENÇA (MESES)	23	14,4	16,1	20	18,7	16,5	0,397
PESO DO FÍGADO (GRAMAS)	17	2117,6	540,0	19	1940,0	514,4	0,319

\* p significativo

TABELA 3.a - COMPARAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS CATEGÓRICAS DOS GRUPOS 1 E 2 DE CASOS

VARIÁVEIS CATEGÓRICAS		CASOS - GRUPO 1 n (%)	CASOS - GRUPO 2 n (%)	SIGNIFICÂNCIA
SEXO	M	20 (87,0)	20 (83,3)	1,00000
	F	3 (13,0)	4 (16,7)	
GRUPO DE RISCO	sexual	15 (65,2)	16 (66,7)	0,05805
	sangüíneo	1 (4,3)	4 (16,7)	
	ambos	5 (21,7)	-	
	desconhecido	2 (8,7)	4 (16,7)	
ALBUMINA	< 3,5	17 (89,5)	16 (100)	0,48908
	3,5 - 5,5	2 (10,5)	-	
ALT	≤ 22	12 (60,0)	11 (55,0)	0,74908
	> 22	8 (40,0)	9 (45,0)	
AST	≤ 18	5 (25,0)	6 (30,0)	0,72326
	> 18	15 (75,0)	14 (70,0)	
BILIRRUBINA DIRETA	≤ 0,2	15 (75,0)	12 (63,2)	0,42319
	> 0,2	5 (25,0)	7 (36,8)	
BILIRRUBINA TOTAL	≤ 1,2	15 (75,0)	14 (73,7)	1,00000
	> 1,2	5 (25,0)	5 (26,3)	
FOSFATASE ALCALINA	13 - 43	5 (26,3)	2 (11,1)	0,40479
	> 43	14 (73,7)	16 (88,9)	
GAMA GT	≤ 28	1 (16,7)	-	0,46154
	> 28	5 (83,3)	7 (100)	
TEMPO DE PROTOMBINA	< 70%	6 (40,0)	9 (64,3)	0,19093
	≥ 70%	9 (60,0)	5 (35,7)	

Grupo 1 = 23 casos

Grupo 2 = 24 casos

**TABELA 3.b** - COMPARAÇÃO ENTRE AS VARÁVEIS CONTÍNUAS DOS GRUPOS 1 E 2 DE CASOS

VARIÁVEIS CONTÍNUAS	CASOS - GRUPO 1			CASOS - GRUPO 2			SIGNIFICÂNCIA
	n	$\bar{M}$	$\pm$ DP	n	$\bar{M}$	$\pm$ DP	
IDADE (ANOS)	23	33,2	10,7	24	30,0	7,8	0,242
TEMPO DE DOENÇA (MESES)	22	6,0	5,1	23	14,4	16,1	0,025*
PESO DO FÍGADO (GRAMAS)	23	2153,0	637,9	17	2117,6	540,0	0,854

\* p significativo

**TABELA 4.a** - COMPARAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS CATEGÓRICAS DOS GRUPOS 1 E 2 DE CONTROLES

VARIÁVEIS CATEGÓRICAS		CONTROLES - GRUPO 1 n (%)	CONTROLES - GRUPO 2 n (%)	SIGNIFICÂNCIA
SEXO	M	26 (100)	17 (81,0)	0,03355*
	F	-	4 (19,0)	
GRUPO DE RISCO	sexual	17 (65,4)	10 (47,6)	0,52162
	sangüíneo	5 (19,2)	4 (19,0)	
	ambos	1 (3,8)	2 (11,8)	
	desconhecido	3 (11,5)	5 (23,8)	
ALBUMINA	< 3,5	18 (90,0)	15 (88,2)	1,00000
	3,5 - 5,5	2 (10,0)	2 (11,8)	
ALT	≤ 22	10 (50,0)	12 (60,0)	0,52501
	> 22	10 (50,0)	8 (40,0)	
AST	≤ 18	6 (31,6)	13 (65,0)	0,03688*
	> 18	13 (68,4)	7 (35,0)	
BILIRRUBINA DIRETA	≤ 0,2	10 (52,6)	8 (44,4)	0,61848
	> 0,2	9 (47,4)	10 (55,6)	
BILIRRUBINA TOTAL	≤ 1,2	17 (89,7)	16 (88,9)	1,00000
	> 1,2	2 (10,5)	2 (11,1)	
FOSFATASE ALCALINA	13 - 43	5 (27,8)	5 (33,3)	1,00000
	> 43	13 (72,2)	10 (66,7)	
GAMA GT	≤ 28	1 (14,3)	-	1,00000
	> 28	6 (85,7)	4 (100)	
TEMPO DE PROTOMBINA	< 70%	8 (57,1)	6 (50,0)	0,71570
	≥ 70%	6 (42,9)	6 (50,0)	

Grupo 1 = 26 controles

Grupo 2 = 21 controles

\* p significativo

**TABELA 4.b** - COMPARAÇÃO ENTRE AS VARÁVEIS CONTÍNUAS DOS GRUPOS 1 E 2 DE CONTROLES

VARIÁVEIS CONTÍNUAS	CONTROLES - GRUPO 1			CONTROLES - GRUPO 2			SIGNIFICÂNCIA
	n	$\bar{M}$	$\pm$ DP	n	$\bar{M}$	$\pm$ DP	
IDADE (ANOS)	26	37,9	9,2	21	34,7	6,3	0,180
TEMPO DE DOENÇA (MESES)	25	9,5	6,8	20	18,7	16,5	0,028*
PESO DO FÍGADO (GRAMAS)	26	2035,8	429,0	19	1940,0	514,4	0,500

\* p significativo

**TABELA 5 - FREQUÊNCIA DE MICOBACTERIOSE EM VIDA DE CASOS E CONTROLES**

APRESENTAÇÃO	CASO n (%)	CONTROLE n (%)
Pulmonar	14 (27,5)	01 (02,1)
Linfonodal	06 (11,8)	01 (02,1)
Intestinal	04 (07,8)	–
Óssea	01 (02,0)	–
Pericárdica	01 (02,0)	–
Miliar	01 (02,0)	–
Medular óssea	01 (02,0)	–
Não informada	23 (45,1)	45 (95,7)

**TABELA 6 - FREQUÊNCIA DE MICOBACTERIOSE EXTRA-HEPÁTICA EM NECROPSIA DE CASOS DOS GRUPOS 1 E 2 (PERÍODOS: 1986-1990; 1991-1995, RESPECTIVAMENTE)**

SÍTIO	CASOS - GRUPO 1 n (%)	CASOS - GRUPO 2 n (%)
Baço	22 (23,7)	21 (22,6)
Linfonodos	20 (21,5)	18 (19,4)
Pulmão	19 (20,4)	20 (21,5)
Rins	10 (10,8)	11 (11,8)
Intestinos	09 (09,7)	10 (10,8)
Supra-renais	05 (05,4)	04 (04,3)
Medula óssea	03 (03,2)	-
Bexiga	01 (01,1)	-
Tireóide	01 (01,1)	03 (03,2)
Pâncreas	01 (01,1)	01 (01,1)
Pleura	01 (01,1)	-
Hipófise	01 (01,1)	-
Coração	-	01 (01,1)
Pericárdio	-	01 (01,1)
Próstata	-	02 (02,2)
Diafragma	-	01 (01,1)

**TABELA 7 - FREQUÊNCIA GERAL DE ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS NO FÍGADO DE CASOS E CONTROLES**

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA	CASOS n (%)	CONTROLES n (%)
Normal	–	02 (02,4)
Lesões degenerativas	27 (56,3)	29 (34,9)
Inflamações inespecíficas	08 (16,7)	13 (15,7)
Alterações circulatórias	08 (16,7)	23 (27,7)
Inflamações específicas	01 (02,1)	07 (08,4)
Neoplasias	01 (02,1)	02 (02,4)
Outros	03 (06,3)	07 (08,4)



## 6 - DISCUSSÃO

---

## 6 - DISCUSSÃO

---

O acometimento hepático por micobactérias em pacientes sidéticos não ocorre isoladamente, fazendo parte de um quadro sistêmico, multiorgânico e que nem sempre apresenta manifestações clínico-laboratoriais bem evidentes. Assim, o diagnóstico de micobacteriose hepática é difícil e muitas vezes não é realizado no paciente vivo.

O fígado é um órgão do sistema reticuloendotelial com grande reserva funcional e capacidade de regeneração. É um potencial sítio de infecção pelo HIV bem como de replicação pelo vírus ou susceptível a infecções oportunistas e neoplasias (MCNAIR et al., 1994).

A SIDA, na sua fase terminal, mostra um acometimento hepático diversificado e amplo, sendo as infecções oportunistas um padrão importante que contribui para a falência multiorgânica nesses pacientes (CAPPELL, 1991).

A micobacteriose na fase inicial de imunodepressão, tanto em pacientes sidéticos como em não-sidéticos, compromete o parênquima pulmonar e linfonodos, com quadro clínico característico, principalmente naqueles infectados pela *M. tuberculosis* (ISEMAN, 1996). Quando há envolvimento hepático, o quadro clínico habitual nem sempre é tão bem manifesto (CAPPELL, 1991). Numa fase avançada de imunossupressão, o complexo MAI torna-se o agente mais comumente presente no fígado desses pacientes (GELB & MILLER, 1986; YOUNG, 1994).

O presente trabalho estudou um grupo de pacientes sidéticos submetidos a necropsia no Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, cujo diagnóstico anatomopatológico evidenciou acometimento do fígado por micobacteriose. Foram revisados aspectos clínicos e laboratoriais constantes dos prontuários desses pacientes e achados de necropsia, comparando-os com um grupo de sidéticos também submetidos a necropsia no mesmo período, mas sem o diagnóstico de micobacteriose hepática. Com isso, pretendeu-se traçar um perfil hepático dessa patologia nos sidéticos.

Este estudo foi delineado a partir de um desfecho, qual seja, o diagnóstico anatomopatológico de micobacteriose hepática, e teve como fatores os aspectos clínicos, laboratoriais e histológicos do fígado desses pacientes. Houve uma divisão temporal conforme o momento da necropsia: grupo 1, que compreende o período de 1985 a 1990, e grupo 2, período de 1990 a 1995. As finalidades desta divisão foram a de fazer uma distribuição o mais homogênea possível dos casos e controles, avaliar a experiência dos patologistas na descrição dos achados anatomopatológicos dos casos de micobacteriose hepática com o decorrer do tempo e delimitar um provável marcador na evolução da SIDA no nosso meio: a disponibilidade do uso de agentes anti-virais.

No período de tempo estabelecido no estudo, isto é, 10 anos (1986 a 1995), o número total de necropsias realizadas pelo Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi de aproximadamente 2000 conforme levantamento de registros desse serviço, sendo cerca de 18% em sidéticos. Foram identificados 47 casos de micobacteriose hepática nesses pacientes, o que representa 13,2% do total de necropsias em sidéticos. Nos EUA, a estimativa de micobacteriose em sidéticos é superior a 10% (RIGSBY & FRIEDLAND, 1997). A micobacteriose foi o agente que mais freqüentemente acometeu o fígado, entre as inúmeras patologias infecciosas ou neoplásicas constantes nos laudos emitidos por esse serviço. Esse dado foi também encontrado por SCHNEIDERMAN et al. (1987) que, ao revisarem o espectro de alterações hepáticas associadas à SIDA, identificaram em

um total de 85 casos avaliados, a micobacteriose como a patologia mais freqüente (16,5%), tanto entre as infecções oportunistas como entre as neoplasias.

Quanto à faixa etária, tanto os casos quanto os controles tinham idade entre 18 e 60 anos. Como não houve um pareamento de casos e controles por idade, houve diferença significativa entre as idades dos casos em relação à dos controles do grupo de sidéticos submetidos a necropsia no período de 1991 a 1995 (grupo 2), sendo mais jovens os casos de micobacteriose hepática do que os controles ( $p = 0,032$ ). Tal fato sugere que o óbito por micobacteriose hepática acomete sidéticos mais jovens do que os que morrem por outras enfermidades decorrentes da SIDA. A idade média dos casos e dos controles de ambos os grupos situou-se na 4ª década de vida. Este predomínio de pacientes nessa faixa etária demonstra que a SIDA é uma enfermidade que acomete indivíduos que se encontram, pelo menos teoricamente, no auge do desenvolvimento e com um grande potencial, tanto profissional como intelectual. Com isso, há uma grande perda para a sociedade de pessoas ativas, capazes de influenciar o desenvolvimento sócio-econômico de um país (GOUREVITCH, 1996).

Quanto ao sexo, houve predomínio de pacientes masculinos entre os acometidos por micobacteriose hepática, refletindo, em consonância com dados da literatura, um maior número de indivíduos do sexo masculinos com SIDA e, por conseguinte, mais sujeitos às infecções oportunistas a ela associadas (MERTENS & PIOT, 1997). O vírus do HIV penetra mais facilmente pela mucosa retal do que pela genital, o que pode ser explicado pela maior fragilidade da mucosa retal e, portanto, mais sujeita a microtraumatismos. Assim, o risco de contrair o vírus é maior em homens homossexuais do que em mulheres (FERREIRA et al., 1996). Conforme dados da Secretaria de Saúde e Meio Ambiente do nosso Estado, o número de casos de SIDA notificados entre 1983 e 1996 foi de 5.598, sendo o gênero masculino responsável por cerca de 78%. Observou-se, na presente pesquisa, que, nos controles, houve uma diferença na proporção de indivíduos do sexo masculino do grupo 1 (1986 a 1990) em relação aos do grupo 2 (1991 a 1995), com o surgimento de casos de

SIDA em mulheres neste último grupo ( $p = 0,03355$ ). Este dado vem reforçar observações de que nos últimos anos houve uma tendência de crescimento de casos novos em gênero feminino. No ano de 1995 a proporção foi de 1 mulher com SIDA para cada 3 homens com a doença no Rio Grande do Sul (AIDS NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL, 1996). No Brasil (BASTOS & BARCELOS, 1996), verificam-se resultados semelhantes quanto à decrescente proporção entre o sexo masculino e o feminino. Nos EUA, segundo dados publicados por GOUREVITCH (1996), nos anos de 1981 a 1987 as mulheres representavam cerca de 8% dos casos de SIDA, elevando-se esse percentual para 18% em 1994. Portanto, a SIDA não representa mais apenas uma enfermidade que acomete os homens homossexuais, inicialmente descrita como uma “peste gay”. As mulheres estão cada vez mais infectadas pelo vírus e com chance de serem também transmissoras.

Nas categorias de risco para adquirir o HIV – denominadas de grupos de risco – observou-se um predomínio, tanto nos grupos de casos como nos controles, do risco sexual, chegando este a cerca 67%. Nessa classe estão incluídos homossexuais masculinos (grupo predominante – cerca de 60%), bissexuais, heterossexuais e parceiros portadores de HIV. Tais dados reforçam os registros na literatura, segundo os quais cerca de 51% dos primeiros 500.000 casos de SIDA nos EUA eram constituídos por homossexuais masculinos (CENTER FOR DISEASE CONTROL, 1995). As considerações apresentadas por MERTENS & PIOT (1997) sobre modos de transmissão do HIV apontam que a transmissão sexual representa cerca de  $\frac{3}{4}$  de todos os infectados pelo vírus no mundo, fazendo com que a SIDA seja classificada como uma doença sexualmente transmissível. O homossexual masculino representa, dentro do grupo sexual, o principal afetado pelo HIV pelos motivos anteriormente comentados (FERREIRA et al., 1996). Segundo os dados apresentados no Boletim Epidemiológico/AIDS do Ministério da Saúde do Brasil (BASTOS & BARCELOS, 1996) bem como os divulgados em 1996 pela Secretaria da Saúde e Meio Ambiente do Rio Grande do Sul (AIDS NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL, 1996), a situação de risco sexual continua sendo a mais prevalente no sexo masculino. Quanto ao sexo feminino, pelo pequeno

número visto no presente trabalho, não foi possível definir grupos de risco adequadamente. Não se observou uma diferença entre casos de micobacteriose hepática e controles quanto ao grupo de risco, demonstrando que o fator de risco de transmissão não conseguiu diferenciar as micobacterioses de outras enfermidades que acometem o paciente sidético. As publicações de SCHNEIDERMAN et al. (1987 e 1988) reforçam esse achado. As taxas de risco desconhecido aqui encontradas oscilaram entre 10 a 20%, indo ao encontro do que está registrado na literatura (GOUREVITCH, 1996).

O tempo de doença se estende desde o momento em que houve o relato de alguma manifestação clínica da SIDA até o óbito. Os pacientes do primeiro período (grupo 1 – anos de 1986 a 1990) apresentavam um tempo de doença menor estatisticamente significativo em relação aos do grupo do segundo período (grupo 2 – anos de 1991 a 1995), tanto nos casos de micobacteriose hepática quanto nos controles ( $p = 0,025$  e  $p = 0,028$ , respectivamente). Esse fato provavelmente esteja relacionado a várias razões: (1) pouco conhecimento da SIDA e suas manifestações no primeiro período; (2) poucas opções terapêuticas na abordagem dessas manifestações; (3) a impressão inicial de que o HIV não poderia ser combatido e (4) a possibilidade atual de uso de associação de fármacos antivirais. Relatos da literatura, como os de MCNAIR et al. (1994), YOUNG (1994) e RIGSBY & FRIEDLAND (1997), consideraram que o dano hepático provocado pelas micobactérias pode ocorrer em um estágio inicial da doença – usualmente pela *M. tuberculosis* – ou após um período prolongado de imunossupressão, estando em geral presente, nesta última situação, a infecção por micobactérias atípicas, principalmente o complexo MAI. Assim, pacientes com maior tempo de doença e com importante imunossupressão estariam mais sujeitos a micobacterioses atípicas. Convém salientar que os pacientes não-sidéticos, mas acometidos por malignidades hematológicas, portadores de pneumopatias crônicas ou em uso de medicações imunossupressoras, também estão mais sujeitos a infecções por micobactérias atípicas (ISEMAN, 1989). Não foi possível estabelecer, neste trabalho, um paralelo entre

tempo de doença e tipo de micobacteriose, pois os dados de histologia não identificaram a espécie de micobactéria associada à lesão do parênquima hepático.

Quanto à frequência de micobacteriose em vida, quando relatada no prontuário dos casos e controles, constatou-se que o envolvimento pulmonar representou o maior número de casos (cerca de 30%), sem se deixar de comentar, porém, a presença de sítios extrapulmonares, como linfonodos, intestino, osso, pericárdio e medula óssea (tabela 5). Esses dados são corroborados pelos da literatura, pois autores como BARNES et al. (1991), e SEVERO et al. (1993) e RIGSBY & FRIEDLAND (1997) comentam que o envolvimento extrapulmonar da micobacteriose nos pacientes sidéticos é bastante elevado, chegando até 70% dos casos e ocorrendo mais comumente em pacientes seriamente imunodeprimidos.

Quanto ao uso de tuberculostáticos, cerca de 37% dos casos estavam em uso desse tipo de fármaco no período imediatamente anterior ao óbito, o que leva a questionar a correta identificação da espécie de micobacteriose e a eficácia de tais medicamentos. Isto reforça os achados de LIGHT (1990), CAPPELL (1991) e MCNAIR et al. (1996), segundo os quais a imunossupressão do sidético proporciona o aparecimento de micobacterioses atípicas – principalmente o complexo MAI – as quais, apesar de terem por vezes manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas semelhantes, requerem abordagem terapêutica completamente distinta.

No presente trabalho, os parâmetros bioquímicos revelaram, por vezes, achados superponíveis aos da literatura.

A albumina, quantitativamente a mais importante proteína do plasma, é sintetizada exclusivamente pelo fígado. Sua síntese é regulada por mudanças no estado nutricional, pressão osmótica, inflamação sistêmica e hormônios. A hipoalbuminemia pode representar a possibilidade de hepatites crônicas, pois tende a ser normal em quadros agudos. Grande ingestão de álcool, processos inflamatórios crônicos e má nutrição protéica também podem inibir a síntese da albumina. Portanto, esta proteína não representa exclu-

sivamente uma doença hepática (KAPLAN, 1993). No presente estudo, a albumina esteve abaixo do valor considerado normal na maioria dos pacientes, tanto dos casos como dos controles, revelando um provável grau de desnutrição que é pertinente à doença SIDA e não uma exclusividade das micobacterioses. Esta consideração também foi feita por SCHNEIDERMANN et al. (1987) que estudaram as doenças hepáticas em pacientes sidéticos, cuja maioria também apresentava níveis de albumina abaixo do normal, independentemente da etiologia da doença hepática.

A ALT é uma enzima citossólica presente no fígado e que é liberada quando há uma agressão hepática, traduzindo-se por aumento de um nível sérico, que é mais elevado nas hepatites agudas (SHERLOCK & DOOLEY, 1997). A ALT esteve dentro da normalidade em cerca de 50% tanto dos casos como dos controles, não representando um marcador importante para definir a implicação da micobacteriose no fígado. Como a micobacteriose hepática não representa uma entidade de caráter agudo, parte da inespecificidade da ALT pode ser explicada. Entretanto, é bom salientar que nos casos em que ocorre falência hepática total com necrose, a ALT não apresenta níveis séricos elevados (KAPLAN, 1993; SHERLOCK & DOOLEY, 1997).

A AST é uma enzima mitocondrial encontrada no fígado e, em grande quantidade, no coração, no sistema musculoesquelético e nos rins, e sua elevação traduz uma agressão a esses órgãos. Desse modo, é menos específica para avaliar dano hepático que a ALT (SHERLOCK & DOOLEY, 1997). No presente trabalho, o nível sérico da AST foi significativamente mais elevado no grupo 2 (período: 1991 a 1995) de casos do que no de controles ( $p = 0,02667$ ), o que vem a ratificar os achados de SCHNEIDERMAN et al. (1987). Entretanto, também foi observado um aumento significativo entre os grupos 1 e 2 dos controles, traduzindo provavelmente dano tecidual não apenas de natureza hepática. Assim, esta enzima também não pôde ser considerada como um identificador da micobacteriose hepática.



A maior parte da bilirrubina produzida diariamente é proveniente da hemoglobina. No fígado, ela é captada, conjugada a proteínas e excretada na forma de bilirrubina direta ou conjugada (KAPLAN, 1993). A maioria dos resultados da dosagem sérica das bilirrubinas, tanto a direta como a total, não apresentava valores acima do normal para casos e controles. Tal fato reforça os achados de SCHNEIDERMAN et al. (1987), que demonstraram que, apesar da ocorrência de hiperbilirrubinemia em pacientes sidéticos com doença hepática, a maior parte apresentava bilirrubinas dentro da normalidade.

A fosfatase alcalina é uma enzima presente em vários tecidos, como no hepático, ósseo, placentário e renal. No tecido hepático, aumenta nos processos colestáticos, mas de forma menos intensa quando células hepáticas são lesadas. Para distingui-la das outras fosfatases alcalinas (óssea, placentária e renal), é necessário fracioná-la em isoenzima, o que rotineiramente não é feito (KAPLAN, 1993). Os achados do presente trabalho evidenciaram que a fosfatase alcalina, apesar de elevada em mais de 2/3 dos pacientes, não diferenciou casos dos controles. Na situação de micobacteriose hepática é esperado o aumento sérico da fosfatase alcalina, provavelmente decorrente da obstrução dos canaisículos terminais da árvore biliar por infiltração granulomatosa, conforme os relatos de CAPPELL (1991) e MCNAIR et al. (1994). Contudo, nesta pesquisa não houve uma distinção entre casos e controles na verificação dos valores da fosfatase alcalina, sugerindo que outros fatores poderiam estar acometendo o fígado dos controles, não se podendo esquecer que a separação em isoenzimas não foi realizada.

A gama GT localiza-se na membrana celular do parênquima de vários órgãos, incluindo rins, pâncreas, fígado, baço, coração e vesículas seminais. Segundo KAPLAN (1993), a gama GT exerce um papel importante no transporte de aminoácidos nas membranas celulares. Esta enzima aumenta seu nível sérico nos processos colestáticos e na injúria tecidual do parênquima hepático (SHERLOCK & DOOLEY, 1997). Entretanto, no estudo ora apresentado, além não haver diferença entre casos e controles, poucos eram os pacientes que tinham

registro do valor desse marcador, razão pela qual não se podem fazer considerações de ordem estatística.

O tempo de protrombina é um dos testes de rotina mais adequados para detectar defeito de coagulação em pacientes com doença hepatobiliar. Também é um excelente marcador de necrose hepatocitária e de prognóstico (SHERLOCK & DOOLEY, 1997). Entretanto, não é específico para doença hepática, podendo ter seu valor prolongado ou percentualmente diminuído em vários defeitos congênitos da coagulação ou em adquiridos, como na ingestão de drogas que afetam o complexo protrombina. É um fator vitamina K-dependente (KAPLAN, 1993). Na análise dos resultados do tempo de protrombina dos casos e controles deste estudo, observou-se que cerca da metade dos pacientes apresentava, antes da necropsia, índices de coagulação considerados satisfatórios, indicando uma certa reserva funcional desses pacientes, apesar da severidade da SIDA. Assim, o comprometimento hepático por micobacterias pode não refletir uma perda funcional na totalidade dos casos.

Sabe-se que o peso do fígado de um adulto sadio varia de 1.200 a 1.500 g. No grupo de pacientes sidéticos com micobacteriose hepática bem como nos controles, a média ponderal foi de aproximadamente 2.000 g sem, no entanto, diferenciar os casos dos controles. EDWARDS et al. (1990) e SHERLOCK & DOOLEY (1997) confirmam que cerca de 2/3 dos pacientes sidéticos apresentam hepatomegalia. Esse aumento do peso provavelmente resulte do envolvimento de uma doença disseminada nesses pacientes ou de alterações hemodinâmicas que modificam a estrutura do parênquima hepático no momento do óbito, ocasionando a hepatomegalia. A favor dessa hipótese, invoca-se a descrição de ROBBINS et al. (1984) que relatam alterações morfológicas no fígado, que podem ocorrer após a morte. Dependendo do método para preservação do órgão, pode surgir uma autólise *post mortem*, que se traduz por um amolecimento progressivo e desintegração enzimática das células na ausência completa de alterações inflamatórias reacionais.

Na análise dos dados referentes aos achados de micobacteriose extra-hepática na necropsia de casos e controles (tabela 6), verificou-se amplo envolvimento de outros órgãos além do pulmão, reforçando o comprometimento miliar dessa enfermidade (BARNES et al., 1991). Todos os casos de micobacteriose hepática apresentavam, concomitantemente, o envolvimento de no mínimo um outro órgão, o que pode sugerir que tal patologia no fígado não é fato isolado, assim como descreveu CAPPELL (1991). Convém salientar que, em pacientes não-sidéticos, o acometimento hepático na micobacteriose também não ocorre isoladamente, sendo secundário, principalmente, a uma disseminação hematogênica (ROBBINS et al., 1984).

As alterações histológicas no parênquima hepático decorrentes da micobacteriose foram classificadas em sete grupos de forma a uniformizar os parâmetros encontrados e que representavam achados morfológicamente equivalentes ou relacionados a um mesmo processo de lesão. As freqüências foram descritas (tabela 7) em percentual de respostas, podendo o mesmo paciente apresentar mais de um diagnóstico histológico. Assim, deixou-se de fazer testes estatísticos, por terem sido consideradas variáveis de respostas múltiplas.

Os achados histológicos dos casos de micobacteriose hepática incluíam todas as alterações decorrentes dessa patologia, como presença de granuloma bem definido, necrose caseosa ou macrófagos, todos com BAARs positivos. A identificação histológica do granuloma bem formado foi feita em 40 dos casos (85%), sendo encontrados nos sete restantes, apenas necrose caseosa e macrófagos. A formação granulomatosa bem definida permite considerar que o agente implicado seja o *M. tuberculosis*, pois a micobacteriose pelo complexo MAI raramente produz um granuloma bem formado. Por outro lado, os sete casos em que não houve formação granulomatosa induzem a pensar em micobacterioses atípicas, provavelmente pelo complexo MAI, por ser ele responsável por 96% dos casos (ZABOWSKI et al., 1982; GREENE et al., 1982; CAPPELL, 1991). Entretanto, os resultados quanto à presença de granulomas diferem do relatado por SCHNEIDERMAN et al. (1987),

LIGHT ( 1990) e DIAZ et al. (1996), em que somente cerca de 50% dos casos micobacteriose hepática em sidéticos apresentavam granuloma. Cabe salientar que nesses estudos o agente mais comumente encontrado foi o complexo MAI associado a micobacteriose hepática em sidéticos, diagnosticado por cultura. Portanto, ao se compararem os achados aqui apresentados, sem a realização da cultura, com os da literatura, fica-se com a impressão de que a maior freqüência de formação granulomatosa no nosso meio se deva a que o *M. tuberculosis* seja o agente mais implicado nas micobacterioses hepáticas em pacientes sidéticos. Também convém salientar que todos os casos que estavam usando tuberculostáticos no período anterior ao óbito apresentavam formação granulomatosa na histologia hepática, o que gera os seguintes questionamentos: (1) estaria incorreto o diagnóstico de tuberculose em vida?, (2) tratar-se-ia de diagnóstico tardio? (3) seria inefetivo o esquema terapêutico? e (4) qual seria a real adesão ao tratamento pelos pacientes?

As freqüências de lesões degenerativas (esteatose, necrose hepatocitária), inflamações inespecíficas e alterações circulatórias indicadas na tabela 7 não distinguem so casos dos controles, reforçando os relatos de SCHNEIDERMAN et al. (1987) e de SHERLOCK & DOOLEY (1997) de que essas alterações histológicas são comuns aos pacientes sidéticos, não sendo possível determinar um fator isolado como patognomônico. Não é conveniente esquecer que o dano hepático pode ser resultante de outras condições que afetam indiretamente esses pacientes, tais como desnutrição, hipotensão, uso de medicamentos, sepse, alcoolismo, hepatites virais ou abuso de drogas intravenosas (GELB & MILLER, 1986; LIGHT, 1990; CAPPELL, 1991).

A contagem de linfócitos CD4 por citometria de fluxo e a quantificação do vírus são métodos atuais que traçam um perfil imunológico do paciente infectado pelo HIV, podendo determinar o grau de imunodepressão (MELLORS et al., 1996). Sabe-se que, quanto mais baixa a imunidade, maior é o risco de infecções por micobactérias atípicas (CAPPELL, 1991; ONORATO et al., 1992; HAVLIK et al., 1993). No presente estudo não havia registros destes dois fatores de prognóstico – contagem de CD4 e carga viral.

Dentre os aspectos observados nesta pesquisa sobre casos de micobacteriose hepática, chama a atenção a pouca ajuda dos exames que avaliam a estrutura e a função hepática na tentativa de orientar uma hipótese diagnóstica. Os achados anatomopatológicos identificam os BAARs, sem, no entanto, esclarecer a espécie. Para tanto necessitar-se-ia da cultura desse material, mas o grande fator limitante é o tempo para o diagnóstico, que muitas vezes só ocorre em *post mortem*. Assim, deve-se considerar que, para um diagnóstico mais preciso sobre a espécie de micobactérias que afeta os pacientes e, principalmente, os sidéticos, técnicas mais avançadas devem ser desenvolvidas. A proposta de fazer a PCR no tecido hepático desses pacientes ainda em vida é pertinente, a fim de determinar com maior exatidão a espécie da micobactéria e, por conseguinte, tentar alterar o curso da doença com administração de terapêutica específica. Teoricamente, esse método permite um diagnóstico direto e rápido, eliminando a necessidade da cultura do microorganismo. Na prática, um fator limitante para o uso da técnica é a baixa sensibilidade e especificidade detectada por determinados laboratórios; entretanto, em alguns, os valores superam os 85% (RIGSBY & FRIEDLAND, 1997). No transcorrer deste estudo, foi testado de forma experimental a técnica da PCR no tecido hepático armazenado em bloco de parafina para tentar identificar a espécie; entretanto, os resultados não foram satisfatórios por dificuldades técnicas na detecção de ácidos nucleicos. Tais entraves podem ter decorrido de vários fatores, como o armazenamento do tecido hepático em formol muito ácido ou em blocos com parafina muito quente, o tempo prolongado de armazenamento, o uso de *primers* inadequados, ou pessoal técnico pouco treinado. Esse fato deveria estimular realização de estudos prospectivos pelo Serviço de Patologia, com a coleta de material a fresco e encaminhamento para a realização da técnica da PCR, a fim de tentar identificar a micobactéria específica. O estudo de DIAZ et al. (1996) demonstrou que a PCR para a detecção de *M. tuberculosis* em granuloma hepático apresentou uma sensibilidade de 58% e uma especificidade de 96%, contribuindo, assim, para o diagnóstico de tuberculose hepática.

Estudos com pacientes sidéticos que apresentam febre de origem obscura, não avaliada neste trabalho por falta de dados clínicos e por se tratar de um estudo retrospectivo, poderiam ser feitos com a coleta de tecido hepático por punção biópsia, realizando-se análise histológica do material e pesquisa de micobactérias pela técnica da PCR. Neste sentido, há vários relatos na literatura sobre o assunto, como os conduzidos por CAVICCHI et al. (1995), LOZANO et al. (1996), ROGER et al. (1996) e POLES et al. (1996), que demonstraram o valor da biópsia hepática nos pacientes sidéticos com alterações de enzimas hepáticas e febre de origem desconhecida, com resultados positivos na identificação do agente implicado em torno de 54 a 69% dos casos. Convém salientar que nesses quatro estudos as micobactérias foram os patógenos mais freqüentes, mas nem sempre foi determinada a espécie implicada. Contra a posição de biopsiar o fígado de sidéticos com febre de origem obscura, o trabalho de ROGER et al. (1996) considera que se deve, preferencialmente, utilizar métodos não-invasivos no diagnóstico de infecção por micobactérias. Entretanto, esse mesmo autor, bem como POLES et al. (1996), concluem que é inquestionável o valor da biópsia hepática quando é imperativo um diagnóstico ainda não realizado e cuja terapêutica irá mudar o prognóstico desses pacientes. Essa conduta certamente se aplica aos casos de micobacteriose, em que o diagnóstico de um maior número de casos em vida proporcionaria uma abordagem terapêutica mais precoce, tratando os casos de micobacteriose tuberculosa ou atípica conforme protocolos padronizados, com chances de prolongar a expectativa de sobrevida bem como sua qualidade.

Ao longo dos últimos anos, é inegável que as observações feitas a partir da necropsia de pacientes que morreram em diferentes estágios evolutivos da infecção pelo HIV, confrontadas com as informações dadas por biópsias e observações clínicas, permitiram conhecer melhor a patologia geral da doença e descobrir a complexidade das lesões em diferentes órgãos. Atualmente, a necropsia de pacientes sidéticos justifica-se na presença de uma situação complexa, na qual o clínico não tenha conseguido elucidar todos os problemas supostos por meio dos métodos de investigação complementar (EDELWEISS, 1994).

Às dificuldades no diagnóstico da micobacteriose hepática em vida dos pacientes sidéticos, soma-se uma outra, que os portadores de SIDA ainda sofrem – o preconceito. É lamentável que determinadas pessoas ou grupos sociais ainda não despertaram para o conhecimento e entendimento dessa doença, pois seus posicionamentos prejudicam ainda mais a abordagem desses doentes. É vergonhoso que um Estado como o Rio Grande do Sul, tradicionalmente pioneiro em programas de saúde e com a melhor expectativa de vida do país, tenha se exposto em âmbito nacional com base na matéria publicada na revista Veja, de 28 de maio deste ano, segundo a qual a Procuradoria Geral do Estado do Rio Grande do Sul assim se manifestou contra a ação de doentes de SIDA que reivindicariam medicamentos gratuitamente: “O contaminado poderá morrer mais rapidamente sem o medicamento, mas certamente morrerá de qualquer forma. A sobrevivência em nada contribuirá para a sociedade, à qual representa risco de disseminação da doença. “

No futuro, melhor conhecida e entendida, a SIDA há de ser tratada de forma mais adequada, aumentando assim a expectativa e a qualidade de vida de seus portadores, chegando-se até mesmo à cura, a exemplo do que ocorreu no passado com doenças como lepra, sífilis e a própria tuberculose.

## **7 - CONCLUSÕES**

---



## 7 - CONCLUSÕES

Os dados do presente trabalho permitem concluir que o perfil dos pacientes com SIDA, submetidos a necropsia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e com o diagnóstico histológico de micobacteriose hepática, apresenta a configuração abaixo.

- A maioria dos pacientes pertencia ao sexo masculino, encontrando-se, no momento do óbito, na quarta década de vida. O grupo de risco ao qual pertenciam, na maior parte dos casos, estava relacionado à transmissão sexual, com predomínio de homossexuais masculinos. O grupo de pacientes pertencentes ao primeiro período de tempo proposto pelo trabalho (grupo 1: período de 1986 a 1990) apresentava um tempo de doença, do ponto de vista estatístico, significativamente menor que o do segundo (grupo 2: período de 1991 a 1995). Cerca de 55% eram portadores de micobacteriose em outros órgãos antes do óbito, sendo o envolvimento pulmonar o mais freqüente. Menos da metade dos pacientes (37%) estava em uso de tuberculostáticos no período imediatamente anterior ao óbito.

- As alterações enzimáticas (albumina, ALT, AST, bilirrubinas, fosfatase alcalina e gama GT) e funcional (tempo de protrombina) do parênquima hepático não foram suficientemente importantes a ponto de diferenciar os casos de micobacteriose hepática dos controles.

- Após a necropsia, a média ponderal do fígado evidenciou hepatomegalia, tanto nos casos quanto nos controles. A micobacteriose hepática sempre se apresentou com o comprometimento de outros órgãos, sendo o baço o mais comumente associado. Granuloma BAAR positivo ocorreu na maioria dos casos (85%), sem definir, contudo, a espécie im-

plicada na patogênese. Outras alterações histológicas, como lesões degenerativas, inflamações inespecíficas, alterações circulatórias e neoplasias, estavam presentes em todos os sidéticos, sem, no entanto, diferenciar casos de controles.

## 8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

## 8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- AIDS no Estado do Rio Grande do Sul. **Bol Epidemiol**, Porto Alegre, v.7, p.5-16, 1996.
- AMATO NETO, V. et al. Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS): descrição do primeiro caso autóctone do Brasil e estudo imunológico. **Rev Paul Med**, São Paulo, v.101, p.165-168, 1983.
- BARBER, T.W., CRAVEN, D.E., McCABE, W.R. Bacteremia due to mycobacterium tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. **Medicine**, Baltimore, v.69, p. 375-383, 1990.
- BARCELLOS N.T. A epidemia da AIDS - medidas de controle. In: SOARES, Paulo R.B. et al. **Infecções Clínico-cirúrgicas em Ginecologia**, Porto Alegre: Artes Médicas, 1996. p. 148-161.
- BARNES, P.F. et al. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. **N Engl J Med**, Boston, v.324, p.1644-1650, 1991.
- BARRÉ-SINOUSSIF, F., CHERMANN, J.C., REY, F. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). **Science**, Washington, v.220, p.868-871, 1983.
- BASTOS, F.I., BARCELOS, C. Contribuição à análise dos padrões de difusão da AIDS no Brasil. **Boletim Epidemiológico AIDS**, Brasília, v.9, p.1-22, 1996.
- BERMUDEZ, L.E. et al. An animal model of mycobacterium avium complex disseminated infection after colonization of the intestinal tract. **J Infect Dis**, Chicago, v.165, p.75-79, 1992.

- BONACINI, M. Hepatobiliary complications in patients with human immunodeficiency virus infection. **Am J Med**, Newton, v.92, p.404-411, 1992.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Revisão da definição nacional de casos de AIDS em adultos**. Brasília: Programa Nacional Controle de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. 1992.
- BRAUN, M.M. et al. Increasing incidence of tuberculosis in a prison inmate population: Association with HIV infection. **JAMA**, Chicago, v.261, p. 393-397, 1989.
- CAO, Y. et al. Identification and quantitation of HIV-1 in the liver of patients with AIDS. **AIDS**, Philadelphia, v.6, p.65-70, 1992.
- CAO, Y. et al. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. **N Engl J Med**, Boston, v.332, p.201-208, 1995.
- CAPPELL, M.S. Hepatobiliary manifestations of the Acquired Immune Deficiency Syndrome. **Am J Gastroenterol**, Baltimore, v.86, p. 1-15, 1991.
- CARPENTER, C.C.J. et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an international panel. **JAMA**, Chicago, v.276, p.146-154, 1996.
- CAVICCHI, M. et al. Value of liver biopsy for the rapid diagnosis of infection in human immunodeficiency virus-infected patients who have unexplained fever and elevated serum levels of alkaline phosphatase or  $\gamma$ -Glutamyl transferase. **Clin Infect Dis**, Chicago, v.20, p.606-610, 1995.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL. Update an acquired immune deficiency syndrome (AIDS) - United States. **MMWR**, Atlanta, v.24, p.507-514, 1982.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL. Department of Health and Human Services. Leads from the MMWR. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome - New York City. **JAMA**, Chicago, v.259, p.338-345, 1988.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. **MMWR**, Atlanta, v.41, p.1-19, 1992.

- CENTER FOR DISEASE CONTROL. Summary of Notiable Diseases, United States, 1992. **MMWR**, Atlanta, v.42, p.1-10, 1993.
- CENTER FOR DISEASE CONTROL. First 500,000 AIDS cases-United States. **MMWR**, Atlanta, v.44, p.849-853, 1995.
- CHAISSON, R.E., SLUTKIN, G. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infections. **J Infect Dis**, Chicago, v.159, p. 96-100, 1989.
- CHASE, R.A. et al. Herpes simplex viral hepatitis in adults: two case reports and review of the literature. **Rev Infect Dis**, Houston, v.9, p.329-333, 1987.
- CURRAN, James W. Epidemiology of HIV infection and AIDS. In: BENNETT, J. Claude, PLUM, Fred. **Cecil Textbook of Medicine**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. p.1846-1851.
- DAUTZENBERG, B. et al. Clarithromycin and other antimicrobial agents in the treatment of disseminated *mycobacterium avium* infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. **Arch Intern Med**, Chicago, v.153, p.368-372, 1993.
- DAUTZENBERG, B. et al. Clarithromycin in the treatment of *mycobacterium avium* lung infections in patients without AIDS. **Chest**, Northbrook, v.107, p.1035-1040, 1995.
- DIAZ, M.L. et al. Polymerase chain reaction for the detection of *mycobacterium tuberculosis* DNA in tissue and assessment of its utility in the diagnosi of hepatic granulomas. **J Lab Clin Med**, St. Louis, v. 127, p.359-363, 1996.
- DU MAYNE, J.F.D. Hepatic vascular lesions in AIDS. **JAMA**, Chicago, v.254, p. 53-54, 1985.
- DUBIN, G., BRAFFMAN, M.N. Zidovudine - induced hepatotoxicity. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v.100, p.85-86, 1989.
- EDELWEISS, M.I.A. Necropsias na síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). Devemos continuar a fazê-las? **Rev HCPA**, Porto Alegre, v.14, p.98-101, 1994.
- EDWARDS, P. et al. The gastrointestinal manifestations of AIDS. **Aust NZ J Med**, Balgowlah, v.20, p.141-148, 1990.

- EMLER, S. et al. Growth-deficient mycobacteria in patients with AIDS: diagnosis by analysis of DNA amplified from blood or tissue. **Clin Infect Dis**, Chicago, v.20, p.772-775, 1995.
- ENG, R.H. et al. Cryptococcal infections in patients with acquired immune deficiency syndrome. **Am J Med**, Newton, v.81, p.19-23, 1986.
- ESSEX, M.E. Origin of acquired immunodeficiency syndrome. In: DeVITA JR, Vincent T., HELLMANN, Samuel, ROSENBERG, Steven A. **AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention**. Boston: Lippincott-Raven, 1997. p.3-14.
- FERREIRA, J., GERBASE, A.C., BARCELOS, N.T.. AIDS e Infecção pelo HIV. In: DUNCAN, Bruce, SCHMIDT, Maria I., GIUGLIANI, Elsa R.J. **Medicina Ambulatorial: Condutas Clínicas em Atenção Primária**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1996. p. 373-382.
- GALLO, R.C. et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. **Science**, Washington, v.224, p.500-505, 1984.
- GALLO, R.C. et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, Washington, v.220, p.865-872, 1983.
- GELB, A., MILLER, S. AIDS and gastroenterology. **Am J Gastroenterol**, Baltimore, v.81, n.619-622, 1986.
- GLASGOW, B.J. et al. Clinical and pathologic findings of the liver in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Am J Clin Pathol**, Philadelphia, v.83, p.582-588, 1985.
- GOTTLIEB, M.S. et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. **N Engl J Med**, Boston, v.305, p.1425, 1981.
- GOUREVITCH, M.N. The epidemiology of HIV and AIDS. In: GOLD, J.W.M. et al. **Medical Clinics of North America**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. p.1223-1237.

- GRAY, J.R., RABENECK, L. Atypical mycobacterial infection of the gastrointestinal tract in AIDS patients. **Am J Gastroenterol**, Baltimore, v.84, p.1521-1524, 1989.
- GREENE, J.B. et al. *Mycobacterium avium-intracellulare*: A cause of disseminated life-threatening infection in homosexuals and drug abusers. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v.97, p.539-546, 1982.
- HARON, E. et al. Hepatic candidiasis: An increasing problem in immunocompromised patients. **Am J Med**, Newton, v.83, p.17-26, 1987.
- HAVLIK, J.A. et al. A prospective evaluation of *mycobacterium avium* complex colonization of the respiratory and gastrointestinal tracts of persons with human immunodeficiency virus infection. **J Infect Dis**, Chicago, v.168, p.1045-1048, 1993.
- HAVLIR, D.V. et al. Prophylaxis against disseminated *mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. **N Engl J Med**, Boston, v.335, p.392-398, 1996.
- HAWKINS, C.C. et al. *Mycobacterium avium* complex infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v.105, p.184-188, 1986.
- HO, D.D. Viral counts in HIV infections. **Science**, Washington, v.272, p.1124-1125, 1996.
- HORSBURGH JR, C.R. *Mycobacterium avium* complex infections in the acquired immunodeficiency syndrome. **N Engl J Med**, Boston, v.324, p.1332-1338, 1991.
- HORSBURGH JR, C.R., SELIK, R.M. The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Am Rev Resp Dis**, New York, v.139, p.4-7, 1989.
- HOUSSETT, C. et al. Immunohistochemical evidence for human immunodeficiency-1 infection of kupffer cells. **Hum Pathol**, Philadelphia, v.21, p.404-408, 1990.
- ISEMAN, M.D. *Mycobacterium avium* complex and the normal host. **N Engl J Med**, Boston, v.321, p.896-898, 1989.
- ISEMAN, M. D. Tuberculosis. In: BENNETT, J. Claude, PLUM, Fred. **Cecil Textbook of Medicine**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. p.1683-1689.



- JORUP-RÖNSTRÖM, C., JULANDER, I., PETRINI, B. Efficacy of triple drug regimen of amikacin, ethambutol and rifabutin in AIDS patients with symptomatic *Mycobacterium avium* complex infection. **J Infect**, London, v.26, p.67-70, 1993.
- KAMANI, N. et al. Pediatric acquired immunodeficiency syndrome related complex: Clinical and immunological features. **Pediatr Infect Dis J**, Baltimore, v.7, p.383-388, 1988.
- KAPLAN, Marshall M. In: SCHIFF, Leon, SCHIFF, Eugene R. **Diseases of the liver**. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1993, p.108-144.
- KEW, L.K. et al. Fulminant hepatic failure associated with 2'3' - dihydroxyinosine (ddI). **Ann Intern Med**, Philadelphia, v.115, p.283-284, 1991.
- KINGSLEY, L.A. et al. Sexual Transmission efficiency of hepatitis B virus among homosexual men. **JAMA**, Chicago, v.264, p. 230-234, 1990.
- KOTLER, D.P. Gastrointestinal manifestations of human immunodeficiency virus infections. In: DeVITA, Vincent T.. **AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention**. Boston: Lippincott-Raven, 1997, p.365-391.
- KRONBAUER, A.L., DIAS, C., D'AZEVEDO, P.A. Diagnóstico laboratorial da tuberculose: revisão dos métodos diagnósticos atuais. **Revista Amrigs**, Porto Alegre, v.40, p.159-165, 1996.
- LANE, G.P., LUCAS, C.R., SMALLWOOD, R.A. The gastrointestinal and hepatic manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome. **Med J Austr**, Sydney, v.150, p.139-143, 1989.
- LIFSON, A.R. et al. Long-term human immunodeficiency virus infection in asymptomatic homosexual and bisexual men with normal CD4 lymphocyte counts: immunologic and virologic characteristics. **J Infect Dis**, Chicago, v.163, p.959-965, 1991.
- LIGHT, R.W. Hepatic mycobacterial disease and AIDS. **Hepatology**, Philadelphia, v.11, p.506-507, 1990.

- LOZANO, F. et al. Prospective evaluation of fever of unknown origin in patients infected with the human immunodeficiency virus. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, Wiesbaden, v.15, p.705-711, 1996.
- MASUR, H. et al. An outbreak of community-acquired *pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. **N Engl J Med**, Boston, v.305, p.1431-1438, 1981.
- McNAIR, A. et al. Liver disease and AIDS. In: BRODER, Samuel. **Textbook of AIDS Medicine**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994. p.581-595.
- MELLORS, J.W. et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. **Science**, Washington, v.272, p.1167-1170, 1996.
- MENDELL, W., GOLDBERG, D.M., NEU, H.C. Histoplasmosis in patients with the acquired deficiency syndrome. **Am J Med**, Newton, v.81, p.974-978, 1986.
- MERTENS, T., PIOT, P. Global aspects of human immunodeficiency virus epidemiology: General Considerations. In: DeVITA JR, Vincent T., HELLMANN, Samuel, ROSENBERG, Steven A. **AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention**. Boston: Lippincott-Raven, 1997. p.103-118.
- METCALF, J.A., DAVEY JR, R.T., LANE, H.C. Acquired immunodeficiency syndrome: serologic and virologic tests. In: DeVITA JR, Vincent T., HELLMANN, Samuel, ROSENBERG, Steven A. **AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention**. Boston: Lippincott-Raven, 1997. p. 177-195.
- MINTZ, L. et al. *Cytomegalovirus* infections in homosexual man: an epidemiological study. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v.99, p.326-329, 1983.
- MORENO, S. et al. *Mycobacterium tuberculosis* visceral abscesses in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Ann Intern Med**, Philadelphia, v.109, p.437-442, 1988.

- ONORATO, I.M. et al. Prevalence of human immunodeficiency virus infection among patients attending tuberculosis clinics in the United States. **J Infect Dis**, Chicago, v.165, p.87-92, 1992.
- PALOMBINI, B.C., HETZEL, J.C., DA SILVA, L.C.C., Tuberculose. In: DUNCAN, Bruce, SCHMIDT, Maria I., GIUGLIANI, Elsa R.J. **Medicina Ambulatorial: Conduas Clínicas em Atenção Primária**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1996. p. 352-358.
- PANTALEO, G. et al. Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. **N Engl J Med**, Boston, v.332, p.209-216, 1995.
- PANTALEO, G. et al. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. In: DeVITA JR, Vincent T., HELLMANN, Samuel, ROSENBERG, Steven A. **AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention**. Boston: Lippincott-Raven, 1997. p. 75-88.
- PANTALEO, G., GRAZIOSI, C., FAUCI, A.S. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. **N Engl J Med**, Boston, v.328, p.327-335, 1993.
- PHAIR, J.P. Keynote address: variations in the natural history of HIV infection. **AIDS Res Human Retroviruses**, New York, v.10, p.883-885, 1994.
- PIERCE, M. et al. *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. **N Engl J Med**, Boston, v.335, p.384-391, 1996.
- PITCHENIK, A.E., ROBINSON, H.A. The radiographic appearance of tuberculosis in patient with acquired immuno deficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS. **Am Rev Respir Dis**, San Francisco, v.131, p.393-396, 1985.
- POBLETE, . et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminat
- R.B. et al. Pneumocystis carinii hepatitis in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Ann Intern Med**, Philadelphia, v.110, p.737-738, 1989.
- PODZORSKI, R.P., PERSING, D.H. Molecular detection and identification of microorganisms. In: MURRAY, P. **Manual of Clinical Microbiology**. Washington: 1995, p.130-157.

- POLES, M.A. et al. Liver biopsy findings in 501 patients with human immunodeficiency virus (HIV). **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol**, New York, v.11, p.170-177, 1996.
- REDDY, K.R., JEFFERS, L.J. Acquired immunodeficiency syndrome and the liver. Diseases of the liver. In: SCHIFF, Leon, SCHIFF, Eugene R. **Diseases of the liver**. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1993, p.1362-1372.
- RIGSBY, M.O., FRIEDLAND, G. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. In: DeVITA, Vincent T. **AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention**. Boston: Lippincott-Raven, 1997. p.245-257.
- RIZZON, C.F.C. et al. Micobactérias atípicas. In: PICON, Pedro D., RIZZON, Carlos F.C., OTT, Werner, P. **Tuberculose: epidemiologia, diagnóstico e tratamento em clínica e saúde pública**. Rio de Janeiro: MEDSI, 1993. p.607-617.
- ROBBINS, S.L.,COTRAN, R.S., KUMAR, V. (ed.). **Pathologic basis of disease**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1984.
- ROGER, P.M. et al. Comparative profitability of hepatic biopsy and microbiological tests in patients with HIV infection. **Presse Med**, Paris, v.25, p.1147-1151, 1996.
- SALTZMAN, B.R. et al. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. **JAMA**, Chicago, v.256, p.390-391, 1986.
- SCHNEIDERMAN, D.J. Hepatobiliary abnormalities of AIDS. **Gastroenterol Clin North Am**, Philadelphia, v.17, p.615-30, 1988.
- SCHNEIDERMAN, D.J., et al. Hepatic disease in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Hepatology**, Philadelphia, v.7, p.925-930, 1987.
- SCOAZEC, J.Y., FELDMANN, G. Both macrophages and endothelial cells of the human hepatic sinusoid express the CD4 molecule, a receptor for the human immunodeficiency virus (see comments). **Hepatology**, Philadelphia, v.13, p.1265, 1990.

- SELWYN, P.A. et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. **N Engl J Med**, Boston, v.320, p. 545-550, 1989.
- SEVERO, L.C. et al. Micobacteriose e SIDA. In: PICON, Pedro D., RIZZON, Carlos F.C., OTT, Werner P. **Tuberculose: epidemiologia, diagnóstico e tratamento em clínica e saúde pública**. Rio de Janeiro: MEDSI, 1993. p.619-630.
- SHAFRAN, S.D. et al. A compaison of two regiments for the treatment of *mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: Rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. **N Engl J Med**, Boston, v.335, p.377-383, 1996.
- SHERLOCK, S., DOOLEY, J. (ed.) **Disease of the Liver and Biliary System**. London: Blackwell Scientific, 1997.
- SIEGAL, F.P. et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianual ulcerative herpes simplex lesions. **N Engl J Med**, Boston, v.305, p. 1439-1444, 1981.
- SMALL, P.M. et al. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infections. **N Engl J Med**, Boston, v.324, p.289-294, 1991.
- SUNDERAM, G. et al. Tuberculosis as a manifestation of the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). **JAMA**, Chicago, v.253, p.362-366, 1986.
- THALER, M. et al. Hepatic candidiasis in cancer patients: The evolving picture of the syndrome. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v.108, p.88-100, 1988.
- WALLACE, J.M., HANNAH, J.B. *Mycobacterium avium* complex infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. A clinico-pathologic study. **Chest**, Northbrook, v.93, p.926-932, 1988.
- WELCH, K. et al. Autopsy findings in the acquired immune deficiency syndrome. **JAMA**, Chicago, v.252, p.1152-1159, 1984.

- WOLINSKY, E. Nontuberculosis *mycobacterium* and associated diseases. **Am Rev Respir Dis**, San Francisco, v.119, p.107-159, 1979.
- YOUNG, L.S. Atypical Mycobacteria. In: BRODER, Samuel. **Textbook of AIDS Medicine**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994. p.283-294.
- ZABOWSKI, P. et al. Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency. **JAMA**, Chicago, v.248, p.2980-2982, 1982.

**ANEXOS**

---

**PROTOCOLO-PERFIL DA MICOBACTERIOSE HEPÁTICA EM PACIENTES  
SIDÉTICOS: ACHADOS DE NECROPSIA**

**DR. CARLOS KUPSKI**

Identificação		
Idade (em anos)		
Sexo		
Tempo de doença (em meses)		
Grupo de risco		
Drogas		
<i>Mycobacterium</i> em vida		
<i>Mycobacterium</i> em necropsia		
Albumina		
ALT		
AST		
Bilirrubina direta		
Bilirrubina total		
Fosfatase alcalina		
Gama GT		
Tempo de protrombina		
Peso (em grama)		
Histologia		





**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
**GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
**COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE**

**RESOLUÇÃO**

A Coordenadora do GPPG, no uso de suas atribuições aprovou "AD REFERENDUM" o projeto:

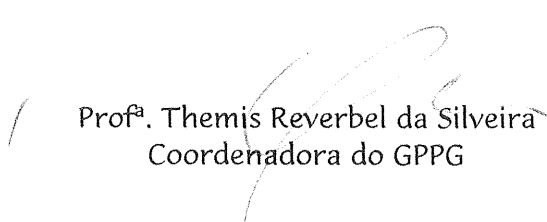
**Número:** 96287

**Título:** "PERFIL DA MICOBACTERIOSE HEPÁTICA NA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA, ACHADOS DE NECRÓPSIA".

**Autores:** Carlos Kupski, Maria Isabel Edelweiss, Cleber Dario Pinto Kruel, Luiz E. Mazzoleni.

O mesmo está em condições de ser aprovado por estar adequado ética e metodologicamente às Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde).

Porto Alegre, 09 de janeiro de 1997.

  
Prof<sup>a</sup>. Themis Reverbel da Silveira  
Coordenadora do GPPG

### ANEXO 3

#### DESCRIÇÃO INDIVIDUAL DE CADA CASO E CONTROLE

##### LEGENDAS DA DESCRIÇÃO DOS CASOS E CONTROLES

**GR:** Grupo 1 - período de 1986 a 1990; grupo 2 - período de 1991 a 1995

**IDADE:** idade dos pacientes no momento da necropsia (em anos)

**SEXO:** 1 - masculino; 2 - feminino

**TD:** tempo de doença (em meses)

**GR DE RISCO:** grupos de risco: 1 - sexual; 2 - sangüíneo; 3 - ambos; 4 - desconhecido

**USO DE TUBERC:** uso de tuberculostáticos 1 - sim; 2 - não

**MV:** micobacteriose em vida: 1 - pulmonar; 2 - intestinal; 3 - linfonodal; 4 - óssea; 5 - pericárdica; 6 - miliar; 7 - medular óssea; 8 - não informada

**MEH N:** sítios de micobacteriose extra-hepática em necropsia: 1 - pulmão; 2 - intestinos; 3 - linfonodos; 4 - rins; 5 - baço; 6 - supra-renais; 7 - bexiga; 8 - tireóide; 9 - pâncreas; 10 - medular óssea; 11 - pleural; 12 - hipófise; 13 - coração; 14 - pericárdio; 15 - próstata; 16 - diafragma

**ALB:** valor sérico de albumina (g/dl)

**ALT:** valor sérico da alanino aminotransferase (U/l)

**AST:** valor sérico da aspartato aminotranferase (U/l)

**GGT:** valor sérico da gama-glutamil transpeptidase (U/l)

**BT:** valor sérico da bilirrubina total (mg/dl)

**BD:** valor da bilirrubina direta (mg/dl)

**TP:** tempo de protrombina (%)

**PESO:** peso do fígado na necropsia (gramas)

**HIST:** diagnóstico histológico conforme grupos: 1 - normal; 2 - lesões degenerativas; 3 - inflamações inespecíficas; 4 - inflamações específicas; 5 - alterações circulatórias; 6 - neoplasias. 7 - outros

CASOS														
ID	GR	IDADE	SEXO	T D	GR DE RISCO	USO DE TUBERC	MV 1	MV 2	MV 3	MEH N1	MEH N2	MEH N3	MEH N4	MEH N5
1	1	34	1	6	1	1	1			1	3	4	5	
2	1	23	1	1	3	2	9			1	3	5	2	
3	1	52	1	4	1	1	2			1	3	5	6	4
4	1	23	2	12	3	1	1			3	5			
5	1	41	1	5	1	1	1			1	5	2	3	7
6	1	28	1	4	3	1	1	3	4	5	1			
7	1	56	1	3	1		9			5	4	8	3	1
8	1	31	1	0	1	1	1			1	5	4	9	10
9	1	32	1	1	3	1	1			1	3	4	5	10
10	1	43	1		2		9			1	3	5	4	
11	1	29	1	20	4	2	9			1	5	3		
12	1	26	1	5	1	1	1	2		1	3	5	4	
13	1	22	1	12	1	2	9			5				
14	1	43	1	6	1	2	9			1	3	5	4	6
15	1	28	1	5	1	2	9			5	3	2		
16	1	19	1	2	1	2	9			1	3	5	2	10
17	1	57	1	4	1	1	1			1	5	3		
18	1	28	2	8	4	2	7			1	11	5	6	4
19	1	34	2	3	1	1	6			1	5	3	2	12
20	1	27	1	8	1	2	3	1		1	3	5	2	
21	1	28	1	1	1	2	9			1	3	2		
22	2	26	1	16	1	2	9			1	5	3	2	
23	2	23	1	7	1	1	1			1	8	5	4	6
24	2	40	1	48	1	2	9			1	13	8	4	3
25	2	19	1	48	2	1	2			1	5	3	2	
26	2	45	1	6	1	2	9			5	3			
27	2	47	2	0	4	2	5			1	14	5	4	2
28	2	32	1	2	4	2	9			1	3	2		
29	2	25	1	18	2	1	1			1	5	3	2	
30	2	31	2	36	1	1	3			5	3	4		
31	2	32	1	36	1	2	9			1	5	3		
32	2	38	1	0	2	2	9			1	3	5	4	6
33	2	24	2	8	4	1	3			1	5	3	6	4
34	2	42	1	12	1	2	9			1	5	3	4	15
35	2	23	1	2	1	2	9			1	5	3	2	
36	2	27	1	2	1	2	9			1	5	4		
37	2	23	1		1	1	1			1	5	4		
38	2	32	1	40	1	2	9			1	5	16		
39	2	29	2	0	1	2	9			1	3	5	4	
40	2	28	1	6	1	2	3			1	9	5		
41	2	28	1	24	1	2	9			1	5	2	6	
42	1	26	1	6	3	2	1			1	5	4	3	
43	1	33	1	16	1	2	1			5	6	3		
44	2	18	1	5	4	1	3			5	3	2		
45	2	27	1	13	2	2	9			1	3	8	2	
46	2	34	1	2	1	2	9			5				
47	2	26	1	0	1	2	2			1	5	4	3	

## CASOS

ID	MEH N6	MEH N7	MEH N8	ALB	ALT	AST	FA	G GT	BT	BD	TP	PESO	HIST 1	HIST 2	HIST 3	HIST 4
1												3450		3		
2												2000		3	2	
3					35	38	138		1,0	0,2	50	1280				
4				2,1	32	47	477		0,6	0,1	60	1820				
5				2,5	9	22	64		0,4	0,1	50	2100	2			
6												1820	3		2	2
7				3,3	6	13	21		0,7	0,1	85	1870	2			
8	6	2	3	2,0	35	55	150		4,8	3,6	50	4000				
9				1,9	16	10	16		0,5	0,1	72	1900	3			
10				2,1	70	58	221		1,3	0,3		2600	2	7	2	
11				2,9	15	12	34		0,9	0,1		1400			3	
12				3,1	7	10	57		0,7	0,2	100	2450	2			
13				2,8	29	50	38		0,6	0,1	100	2240				
14	2			2,6	10	23	289	23	0,6	0,1	75	2050	6	5		
15				4,6	12	21	670	207	0,5	0,1	75	2420		5		
16				2,9	30	39	82		0,5	0,2		1200			5	
17				2,1	20	21	315	192	1,8	0,9	75	1800	2			
18				4,4	40	29		226	7,6	5,7		2150	5			
19				1,8	21	19	30	949	0,7	0,1	46	2000				
20				1,4	51	60	86		0,6	0,1	40	1770	2			
21				1,2	18	27	67	48	0,6	0,1		1900				
22												2350	5	2		
23	3			2,2	18	36	62		0,7	0,1		1750	2		3	
24				2,0	21	18	126					2050	4	2	5	
25				2,7	17	23	27		0,5	0,1	48	1100				
26				3,4	15	18	134	141	0,5	0,2	37	2400				
27	3												5		7	
28												2250				
29				3,3	10	21	78	111	0,5	0,1		2140		3		
30				2,6	48	97	404		3,8	2,2	48	2600	2			
31				2,4	64	32	211		1,0	0,1		1750	2			
32	15				16	29	180	180	0,8	0,1		1800		2		
33	2				25	61	222		0,7	0,1		2460	2			
34				2,3	63	166			4,3	3,4	30	3150	2	2		
35				2,6	11	16	437		1,0	0,1	57	2500	5	2	2	
36					137	427					50					
37				3,2	17	34	1659		2,2	1,6	95			2		
38				3,1	4	8	71		0,5	0,4	100		2			
39				2,4					0,7	0,1	63		2			
40					26	26	584	72	0,6	0,1	80	2600		3		
41				3,2	9	37	1912	522	0,5	0,1	95	2300				
42				2,4	19	12	101		0,5	0,1	74	2650				
43				3,2	22	49	1670		3,1	1,6	75	2650				
44				2,5	31	29	146	162	3,2	1,6	48	1050	2		2	
45				2,1	47	12	28	79	2,2	1,2	60	1750				
46				3,1	6	8	688		0,5	0,4	80					
47					26	23	205		0,4	0,1			2			



CONTROLES

ID	MEH N6	MEH N7	MEH N8	ALB	ALT	AST	FA	GGT	BT	BD	TP	PESO	HIST 1	HIST 2	HIST 3	HIST 4
48				3,0	9	8			0,6	0,2	70	3040	5	3	2	4
49												2200	5			
50				4,6	23	20	69		0,6	0,1	100	2400	5	2		
51				3,1	25	27			5,3	1,9	70	2100	2	3		
52				1,8	18		89		0,5	0,1	23	2280	5			
53												1500	2	3		
54				3,1	57	39	238		0,8	0,2		2000	5	3		
55					62	26	149				100	1960	2	3		
56				2,9	33	48	25				48	2000	5			
57				2,3	19	15	26		0,8	0,1	72	2200	3	2	5	
58				1,3	5	5	451		0,5	0,1	57	1250	5	2	3	
59				1,6	12	28	54		0,5	0,1	62	1800	5	2		
60				3,0	6	13	60		0,8	0,1	55	1850	5	3	2	
61												1900	5	2		
62												2100	7			
63												2150	2	5		
64				2,2	22	22	109		0,5	0,4	100	2350	5	2		
65				1,5	24	13	68	125	0,8	0,1		2100	5	2	4	
66				2,4	35	52	49		0,6	0,5		2780	2	7		
67				2,9	9	13	85	120	0,5	0,4		1560	2	7		
68				2,6	45	4	69	97	1,2	0,9		2250	2			
69				1,6	18	17	102		0,6	0,5		1150	3	2	6	
70					19	15					75	1560	7			
71				1,4	46	54			2,0	0,2	42	2050	5	4		
72					9	6			0,6	0,1		1350	2			
73				2,4	6	26	218	305	0,7	0,6	72	2650	7	2		
74				4,5	39	66	111		0,5	0,1	80	2200	3			
75				2,2	39	37	33	55	0,5	0,4	60	1950	6	3		
76				2,8	27	124	119	96	0,5	0,4	63	2850	5			
77				2,5	51	57	101		0,9	0,1	40	1500	1			
78				3,0	13	15	60		0,5	0,1		2400	2	5	7	
79				2,3	48	130	110	54	1,0	0,5	22	800	2			
80				1,8	15	13			0,3	0,2		1550	3			
81				3,6	12	8	190		0,5	0,4	30	2900	2	7	5	
82				3,2	20	45	58	366	1,6	0,6		2150	2			
83				3,6	38	13	35		0,5	0,4			5			
84				1,6	56	13		73	2,4	0,9	24	1960	5			
85				3,2	22	17	79		0,5	0,4			5	4		
86				2,4	18	41	43	80	0,4	0,3	100	1850	2			
87				2,8	18	16	34	18	0,8	0,2	100	2200	2	5		
88				2,8	32	25	41		0,9	0,2	70	1700	1			
89				2,9	18	14	23		0,8	0,3	72	2400	2	3		
90				3,0	16	20	40		0,6	0,6		1800	2			
91												1900	4			
92												1600	5			
93				2,7	28	24	70		0,9	0,3	72	2000	2	4		
94				2,7	14	12	28		0,6	0,1	82	1550	2	4		