

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

# Tuberculose em doentes com Sida. Tratamento completo sob observação directa<sup>#</sup>

R. SARMENTO-CASTRO\*, A. SOUSA BARROS\*, J. GONZALEZ\*\*, ROCHA-MARQUES\*, S. VELOSO\*,  
M. TERCEIRO\*, C. COSTA\*\*, A HORTA\*, O. FORTE\*\*, O. VASCONCELOS\*, H\_COELHO\*, AL VASCONCELOS\*,  
E. VIEGAS\*\*, C. RECALDE\*\*, J. BRAGA\*

---

<sup>#</sup> Projecto de investigação subsidiado pela Comissão Nacional de Luta Contra a SIDA  
<sup>\*</sup> Hospital de Joaquim Urbano  
<sup>\*\*</sup> Serviços de Prevenção e Tratamento da Toxicoddependência - Porto

**Recebido para publicação: 01.03.8**

**Aceite para publicação: 01.04.18**

## RESUMO

A co-infecção VIH-tuberculose tem um enorme impacto em termos de saúde pública. A deficiente adesão ao tratamento antibacilar, particularmente em toxicodependentes infectados por VIH, contribui para a elevada morbilidade e mortalidade registadas e, bem assim, para o recrudescimento da multirresistência da bacilo da tuberculose e para a sua disseminação na comunidade.

Tendo em conta resultados obtidos em doentes observados entre 1986 e 1997, os autores iniciaram um projecto de investigação cujo objectivo principal era o de melhorar a adesão à terapêutica da tuberculose em toxicodependentes infectados por VIH. Esse projecto, que teve a duração de dois anos, previa que todos os doentes tomassem, sob observação directa, a terapêutica antibacilar conjuntamente com metadona.

Apresentam-se os resultados desse trabalho, salientando-se que a comparação estatística de diferentes parâmetros observados nos doentes de 1986-97 e nos doentes envolvidos neste projecto, apontam para a prossecução desta metodologia e para a sua generalização.

REV PORT PNEUMOL 2001; VII (3):

## SUMMARY

HIV and tuberculosis co-infection has an enormous impact on public health. Inadequate patient compliance for tuberculosis therapy, especially in intravenous drug-abusers (IVDA), has contributed to increased mortality and morbidity rates, as well as a renewed activity of multi-resistant tuberculosis and its dissemination in the community.

Taken into consideration results obtained between 1986 and 1997, the authors' main objective was to initiate a program whose main purpose was to improve patient compliance in HIV-positive IVDA undergoing treatment for tuberculosis. This two-year program stipulated a daily directly observed tuberculosis treatment in conjunction with methadone.

Through various observed parameters, we present the results obtained in this study, and hope to point out that the comparison of the results registered in the patients treated between 1986-97 and those of the present study, suggest a continuation of these methodologies and their general usage.

REV PORT PNEUMOL 2001; VII (3):

## I-INTRODUÇÃO

A tuberculose continua a ser um importante problema de Saúde Pública no nosso País. Em 1999 foram notificados 4552 casos novos e 560 recidivas de tuberculose, pelo que a incidência foi de 48,2 casos por cem mil habitantes.

No distrito do Porto, a incidência em 1999 foi de 69,2/100000 habitantes e na zona oriental da cidade do Porto atingiu os 94,4.<sup>1</sup>

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) é reconhecida como um dos factores que contribuíram para o aumento/manutenção da incidência da doença nos últimos anos, em Portugal e em todo o mundo. No conjunto dos casos de tuberculose, notificados em 1999, cerca de 12,8% registaram-se em doentes infectados por VIH e o peso relativo dos casos de coinfeção no conjunto dos casos de tuberculose tem vindo a aumentar progressivamente.<sup>1</sup>

A toxicodependência endovenosa é, hoje, em Portugal, o factor mais importante para o crescimento da infecção pelo VIH. No norte do país, mais de 70% das novas infecções são adquiridas por esta via. Sabendo-se que a tuberculose constitui, em Portugal, a primeira infecção oportunista em cerca de 50% dos doentes com SIDA,<sup>2</sup> compreende-se o impacto da toxicodependência na co-infecção VIH-tuberculose. A falta de adesão ao tratamento, problema bem conhecido neste grupo de doentes, leva à emergência de estirpes resistentes e à sua disseminação na comunidade.<sup>3,4</sup>

Num grupo de 212 doentes internados no Hospital de Joaquim Urbano (HJU), entre 1986 e 1997, com diagnóstico laboratorial de tuberculose e infecção por VIH, registaram-se os seguintes resultados<sup>5</sup>

- predomínio dos casos no grupo etário dos 20 aos 39 anos (87,4%) e no sexo masculino (82,5%);
- cento e cinquenta e sete doentes (74,1%) eram toxicodependentes e.v.;
- cerca de 62% dos doentes não aderiram ao tratamento da tuberculose (ou fizeram tratamento irregular), sendo a

- adesão do grupo de toxicodependentes muito deficiente;
- crescimento dos casos de tuberculose ao longo dos anos (76% nos últimos quatro anos);
  - no final de 1997 tinham falecido 60,8% dos doentes, 17% tinham desaparecido da consulta e 22,2% estavam vivos. A mortalidade durante 1º ano após o diagnóstico foi de 40%;
  - o estudo da correlação adesão à terapêutica - sobrevivência mostrou que os doentes que cumpriram a terapêutica tinham sobrevivência tripla em relação aos não aderentes;
  - registaram-se recaídas muito frequentes e, conseqüentemente, múltiplos internamentos nos doentes que não cumpriram a terapêutica;
  - foi detectada resistência a qualquer dos antibacilares em 31,4% dos casos em que foi obtido o antibiograma e em 18,6% registou-se multirresistência;
  - a tuberculose foi directamente responsável pela morte de 62,8% dos casos.

Os resultados obtidos no nosso Serviço, reflectem, seguramente, o que se passa noutros Serviços de Doenças Infecciosas do País.

Perante a gravidade da situação, os Serviços de Doenças Infecciosas e de Pneumologia do HJU em colaboração com os Centros de Atendimento a Toxicodependentes (CAT) da Boavista e Cedofeita (Porto) decidiram elaborar um projecto de trabalho que permitisse melhorar a adesão dos toxicodependentes à terapêutica antibacilar.

## II – OBJECTIVOS

O objectivo principal deste trabalho era o de “analisar e avaliar a repercussão da administração simultânea de antibacilares e substitutivos dos opiáceos, sob observação directa, na taxa de adesão à terapêutica antituberculosa.” Como objectivos secundários, entre outros, pretendia-se “diminuir a contagiosidade intra e extra-hospitalar e o aparecimento de bacilos resistentes, reduzir os

reinternamentos e as recidivas e, conseqüentemente, a morbilidade e a mortalidade”.

## III – MATERIAL E MÉTODOS

Foram envolvidos neste projecto doentes do Serviço de Doenças Infecciosas do HJU, com toxicodependência endovenosa activa, residentes na cidade do Porto ou nos concelhos limítrofes, infectados pelo VIH e com tuberculose em actividade.

Para o desenvolvimento deste trabalho foi constituída, desde o início, uma equipa pluridisciplinar constituída por infecciologistas, pneumologistas, psiquiatras, enfermeiras e assistente social das diferentes instituições envolvidas.

### 1. Metodologia da actividade clínica

A detecção da infecção por VIH foi realizada pelos métodos de ELISA e Western-blot e o diagnóstico de tuberculose foi estabelecido por métodos culturais e/ou histológicos ou por critérios clínicos sustentados em prova terapêutica.

À entrada e durante o estudo foi pesquisada, com regularidade, a presença de metabolitos dos opiáceos na urina dos doentes.

O calendário de observação dos doentes previa a realização periódica, durante o internamento e no ambulatório, de exames complementares de “rotina”, dos inerentes à avaliação da evolução da tuberculose, a quantificação da carga vírica do VIH por bDNA e a avaliação quantificada da situação imunológica dos doentes, realizada por citometria de fluxo.

O tratamento antibacilar foi realizado diariamente, nos serviços da consulta externa do HJU, sempre sob observação directa de uma enfermeira e supervisão de um dos médicos integrantes do projecto. Após a toma destes fármacos era administrada metadona.

O tratamento inicial foi realizado com quatro

fármacos antibacilares, mais frequentemente com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol nos primeiros dois meses. Os dois primeiros fármacos foram mantidos até ao fim do tratamento, que tinha a duração mínima de nove meses, com pelo menos seis meses de culturas negativas. Sempre que necessário, procedeu-se à alteração dos fármacos em função do resultado dos antibiogramas. Procedeu-se também à substituição de rifampicina por rifabutinina sempre que os doentes iniciaram terapêutica antirretrovírica com inibidores das proteases (em geral ao 2º mês de terapêutica antibacilar).

## **2. Intervenção psiquiátrica e social**

Os CAT's de Cedofeita e da Boavista perspectivaram a sua intervenção neste projecto numa lógica de redução de riscos. Pretendia-se essencialmente ajudar a criar condições para que os doentes aderissem ao tratamento da tuberculose e o efectuassem sem interrupções e com sucesso.

Com este objectivo concebeu-se uma intervenção mediada pela substituição com metadona, que se pautasse pelas seguintes características:

- Acesso fácil,
- Não exigência de abstinência de consumos,
- Flexibilidade de actuação,
- Postura de atenção, ajuda e aceitação dos doentes,
- Pragmatismo.

Pretendia-se também contribuir para a melhoria do bem estar físico e social destes doentes e ajudá-los a encontrar de novo o seu lugar de cidadãos de pleno direito. Ao melhorar a qualidade de vida dos doentes, criavam-se as condições para um trabalho posterior mais exigente, se os doentes o pretendessem.

Além da substituição opiácea, foram instrumentos desta intervenção:

- Reunião de grupo: local de encontro dos doentes do programa, de troca de experiências, de informações gerais e de

discussão das regras do Hospital. Para alguns, também local para falar do seu sentir e das suas dificuldades;

- Consulta individual: espaço de apoio mais personalizado, de avaliação diagnóstica e de intervenção terapêutica, farmacológica e/ou psicoterapêutica.

O apoio social foi considerado pedra base deste projecto, atendendo à elevada percentagem de doentes sem abrigo, ou fora do seu domicílio habitual. Através do trabalho da assistente social criaram-se as condições para poder contar com o Rendimento Mínimo Garantido, o subsídio de doença, apoios para alojamentos, refeições e medicação e, também, o apoio para regularização de documentos. Promoveu-se ainda a articulação, conseguida, com o Centro de Apoio e Motivação de Toxicodependentes (Casa da Vila Nova) para resolução de situações de urgência social e sanitária.

Para facilitar a adesão foram conseguidos, com o apoio da STCP, passes de transporte. Após a toma da medicação era oferecido o pequeno almoço aos doentes.

No final do tratamento antibacilar, os toxicodependentes foram encaminhados para os CAT's das respectivas áreas de residência.

## **3. Análise estatística**

A comparação dos resultados obtidos na primeira amostra (doentes observados entre 1986 e 1997) e os encontrados no presente trabalho foi realizada com o apoio do "package" SPSS 9.0.

## **IV - RESULTADOS CLÍNICOS**

Entre 1 de Junho de 1998 e 31 de Maio de 2000 foram envolvidos no estudo 64 toxicodependentes em actividade, infectados pelo VIH e com diagnóstico clínico e/ou laboratorial de tuberculose, residentes nos concelhos do Grande Porto e que aceitaram deslocar-se diariamente, mesmo aos fins de semana, ao HJU, para aí tomarem, em presença

de uma enfermeira, a medicação antibacilar e, posteriormente, metadona.

Foram recrutados 21 doentes em 1998 (7 meses), 32 em 1999 (12 meses) e 11 em 2000 (5 meses).

A idade média dos doentes era de 31 anos. Cinquenta e seis (87,5%) eram do sexo masculino e oito (12,5%) do sexo feminino. Para além da toxicod dependência, registavam-se em sete casos (10,9%) práticas de prostituição e num (1,5%) homossexualidade.

A contagem de linfócitos T CD4+, na altura do diagnóstico de tuberculose, variava entre os 0 e os 415/mm<sup>3</sup>, sendo o valor médio de 94,3/mm<sup>3</sup> e a mediana de 45 e os valores de ARN-VIH no sangue oscilavam entre <50 e >500000 cópias/mm<sup>3</sup>, sendo o valor médio de 178708/mm<sup>3</sup> e a mediana de 99107 (para efeito de cálculo, foram considerados os valores de 50 e 500000 cópias de ARN nos casos em que a carga vírica era inferior ao primeiro ou superior ao segundo).

Registaram-se 36 casos de tuberculose pulmonar (56,3%), 20 de tuberculose disseminada (atingimento simultâneo de vários órgãos e/ou disseminação sanguínea) (31,3%), 4 de tuberculose pulmonar e extra-pulmonar (envolvimento do pulmão e de mais um órgão) (6,2%) e 4 de tuberculose extra-pulmonar (6,2%).

O diagnóstico de tuberculose foi confirmado por métodos culturais em 53 casos (82,8%), em 28 dos quais havia apenas atingimento pulmonar, em 20 a tuberculose era disseminada, em quatro era pulmonar e extra-pulmonar e em um havia apenas infecção extra-pulmonar. A cultura de expectoração foi positiva em 49 (92,5%) destes 53 doentes.

Em 10 doentes (15,6%) a tuberculose foi diagnosticada tendo por base critérios clínicos e prova terapêutica positiva (oito casos de tuberculose pulmonar e dois de extra-pulmonar) e em um (1,6%) o diagnóstico foi confirmado pela histologia de biópsia óssea.

Foi instituído, em todos os casos, como tratamento inicial, um esquema terapêutico diário, com a duração mínima de nove meses, com os fármacos e a metodologia já

mencionados. A utilização de psicofármacos revelou-se muitas vezes necessária, como era previsível atendendo à alta frequência de psicopatologia nestes doentes.

Registaram-se reacções adversas atribuídas à terapêutica antibacilar, geralmente moderadas, em 15 casos (23,4%). Em 14 doentes verificaram-se queixas de pirose, náusea, vômitos e num de parestesias. Em 16 (25,4%) de 63 doentes havia registo de alterações moderadas das transaminases.

Em 34 (64,2%) dos 53 casos em que o diagnóstico foi estabelecido por métodos culturais foi realizado antibiograma. Em 29 (85,3%) destes casos o bacilo da tuberculose era sensível aos fármacos testados. Em dois doentes (5,9%) havia multirresistência e em três (8,8%) resistência à estreptomina (1 doente), à estreptomina e à isoniazida (1 caso), e à estreptomina, à isoniazida e ao etambutol (1 caso).

A negatização das culturas foi verificada em 41 (77,4%) dos casos com diagnóstico biológico (n=53). Em 37 dos casos (90,2%) a negatização foi obtida em menos de 60 dias de terapêutica e em quatro (9,8%) entre os 60 e os 90 dias. O tempo até à negatização variou entre os sete e os 82 dias, sendo o seu valor médio de 36 dias e a mediana de 31.

Nos 12 casos em que a negatização de culturas não foi obtida, não foram realizadas as colheitas de confirmação em tempo oportuno em dez e em dois, tal não foi possível por terem falecido prematuramente. Num caso o diagnóstico tinha sido obtido através de biópsia óssea.

Com base no controlo de assiduidade ao tratamento, a adesão à terapêutica foi boa em 48 casos (75%). Devido a problemas físicos que impediam a sua deslocação ao HJU, foram transferidos para outros serviços quatro doentes (6,3%) que confirmámos terem também cumprido com regularidade todo o tempo de tratamento. Sete doentes (10,9%) fizeram tratamento irregular, três (4,7%) abandonaram a terapêutica e dois (3,1%) faleceram prematuramente.

**Foram considerados curados da**

### **tuberculose 52 doentes (81,3%).**

No fim do tratamento da tuberculose, registou-se um aumento significativo do valor dos linfócitos T CD4+/mm<sup>3</sup> com um valor médio de 176,7/mm<sup>3</sup> (mediana 179,7) e uma descida acentuada do valor da carga vírica cuja média era de 91120/mm<sup>3</sup> cópias de ARN com uma mediana de 15995.

De referir que, apesar das características do programa, se verificou que percentagens significativas de doentes conseguiram a abstinência de consumos ilícitos. Assim, em Junho de 1999, 26% dos doentes estavam abstinentes de heroína, cocaína e *cannabis* (conforme resultados de doseamentos urinários de metabolitos). Em Julho de 2000, numa amostragem de 18 doentes, 12 (66,6%) tinham análises de metabolitos urinários negativas para heroína e cocaína, embora cinco destes doentes continuassem a consumir *cannabis*. Estavam, pois, abstinentes do uso de substâncias ilícitas sete dos 18 doentes (38,9%).

Estes valores devem ser lidos com cautela, já que se referem a grupos de composição muito heterogénea e de pequena dimensão (nunca superiores a 25 elementos).

Durante o período de 24 meses em que decorreu o trabalho faleceram 16 doentes (25%), mas, em muitos casos, por outras causas relacionadas com a infecção VIH. A morte foi atribuída à tuberculose em apenas seis (37,5%) casos (em dois registou-se recidiva após tratamento completo, em dois, morte precoce, e nos dois restantes, abandono da terapêutica e morte súbita durante a terapêutica). Em seis (37,5%) casos a causa de morte não foi determinada (quatro já curados da tuberculose e os dois restantes em fase avançada do tratamento). Dos quatro (25%) restantes dois faleceram por toxoplasmose cerebral, um devido a leucemia e o outro por pericardite.

A sobrevivência média destes doentes foi de 377 dias e a mortalidade aos doze meses foi de 22%.

## **V. ANÁLISE ESTATÍSTICA COMPARATIVA**

### **DE ALGUNS PARÂMETROS DA AMOSTRA ANTERIOR (1986-97) E DOS RESULTADOS OBTIDOS NO PRESENTE TRABALHO.**

A análise estatística permitiu concluir que as amostras eram idênticas quanto à média das idades (31,2 anos na 1ª amostra e 31 anos na segunda) e quanto ao sexo ( $p=0,45$ ). Na primeira amostra, os toxicodependentes constituíam 74,1% dos casos, enquanto que na segunda, tendo em conta os critérios de inclusão, todos os doentes eram toxicodependentes e.v..

Registavam-se também diferenças quanto ao valor médio dos linfócitos T CD4+, que no primeiro grupo era de 212,7/mm<sup>3</sup> e no segundo era de 94,3/mm<sup>3</sup>.

No que respeita à resistência a qualquer dos antibiogramas ela era de 31,4% no primeiro grupo (27 casos em 86 antibiogramas) e de 14,7% no segundo (5 em 34). Contudo, a análise estatística, dada a dimensão das amostras, não permitiu concluir que as amostras fossem diferentes. Havia apenas tendência para menor proporção de resistências no segundo grupo ( $p=0,1$ ).

O mesmo se verificou em relação à presença de multirresistência. No primeiro grupo ela era de 18,6% (16 casos em 86 antibiogramas) e de 5,9% no segundo (2 em 34). Contudo, a análise estatística só permitiu concluir haver, tendencialmente, menor taxa de multirresistência no segundo grupo ( $p=0,14$ ).

Na primeira amostra registou-se boa adesão à terapêutica em 38% dos doentes e, se considerássemos apenas os toxicodependentes, a adesão seria de 35,7%. No segundo grupo, a metodologia utilizada permitiu registar uma adesão de 81,3%. A análise estatística permite afirmar que houve uma diferença muito significativa no grau de adesão entre os dois grupos ( $p=0,006$ ).

A mortalidade aos 12 meses foi de 40% no primeiro grupo e de 22% no segundo, o que permite concluir que ela foi significativamente diferente nas duas amostras ( $p=0,01$ ).

A tuberculose foi a principal causa de morte de 62,8% dos doentes do primeiro grupo e de apenas 9,4% do segundo. A comparação

estatística revelou diferenças significativas quanto a este parâmetro ( $p < 0,001$ ).

## VI. COMENTÁRIO

A toxicodependência constitui, no nosso País, como noutras regiões do globo, um importante factor contributivo para a aquisição de várias infecções, nomeadamente por VIH e pelo bacilo da tuberculose.

É bem conhecida a dificuldade de estabelecer um plano de prevenção e tratamento destes doentes. A atestá-lo estão os resultados apurados numa coorte de doentes que estudámos anteriormente (1986-97). A fraca adesão às terapêuticas antivírica e antibacilar contribuíram para um elevado número de abandonos do tratamento que, por sua vez, conduziram ao elevado número de reinternamentos e de recidivas, ao isolamento em taxa elevada de estirpes do bacilo da tuberculose com resistência ou multirresistência aos antibacilares e à elevada morbidade e mortalidade registadas.

A constatação de tais resultados obrigou a repensar a estratégia de tratamento destes doentes, incentivando a adesão e, conseqüentemente, melhorando a qualidade de vida e a sobrevivência.

A terapêutica sob observação directa tinha provado a sua utilidade no combate à tuberculose e a metadona (ou outros substitutivos dos opiáceos) conseguia atrair toxicodependentes a programas de recuperação. Mas, estas armas não bastavam. Havia que criar um projecto cujo objectivo primordial era o da adesão à terapêutica, flexível, em que se pretendia reduzir riscos, mas em que eventuais consumos de outros opiáceos não constituíssem factor de reprovação ou interrupção da terapêutica. E, era necessário criar uma equipa que respondesse, simultâneamente, às necessidades de apoio clínico, psiquiátrico e social. A nossa experiência mostrou-nos a importância desta equipa, e revelou que o trabalho das profissionais que lidavam diariamente com os doentes – enfermeiras e assistente social – foi fundamental para a

obtenção de tais resultados.

A comparação dos resultados obtidos com os verificados até ao fim de 1997, permitiu concluir que:

1. as populações estudadas eram semelhantes no que respeita ao sexo e à idade média;
2. a amostra estudada entre 1986-97 apresentava menor depleção imunológica, pelo que seria de esperar que apresentasse melhores resultados de sobrevivência, o que não se verificou;
3. as taxas de resistência a qualquer antibacilar e de multirresistência do bacilo da tuberculose eram percentualmente maiores na primeira amostra, embora sem diferenças estatisticamente significativas;
4. a realização da terapêutica antibacilar, sob observação directa, em conjugação com a administração de metadona, a toxicodependentes infectados por VIH com tuberculose, permitiu obter taxas de adesão à terapêutica francamente mais elevadas, e com diferenças estatisticamente significativas;
5. foi possível reduzir, significativamente, a mortalidade aos 12 meses;
6. a tuberculose deixou de ser a principal causa de morte nestes doentes.

Pudemos ainda verificar que a necessidade de reinternamentos por recidiva foi, também, reduzida e que a terapêutica convencional da tuberculose foi eficaz nos doentes infectados por VIH.

Os resultados mostraram ainda que se verificou melhoria da situação imunológica e virológica dos doentes, factores importantes para o retardamento da evolução da infecção por VIH.

Registou-se ainda, uma redução de consumos de estupefacientes, particularmente dos administrados por via endovenosa, com a conseqüente diminuição de risco de aquisição de

novas infecções, e mesmo a reintegração social de alguns doentes.

Devemos ainda salientar que, com um pequeno investimento (cerca de 6 milhões de escudos disponibilizados pela CNLCS) foi possível conseguir melhorar a qualidade de vida, aumentar a sobrevivência e, eventualmente, evitar a disseminação de estirpes multirresistentes.

Pelas razões aduzidas e, tendo em conta as recomendações publicadas pelos CDC para tratamento destes doentes,<sup>(6)</sup> pensamos que estes resultados não podem ser ignorados e que deveriam ser tomadas, pelo Ministério da Saúde, pela Comissão Nacional de Luta Contra a SIDA e/ou outras entidades, medidas tendentes à generalização desta prática. No nosso Hospital a metodologia usada passou já a ser prática corrente no tratamento da tuberculose neste grupo de doentes.

## BIBLIOGRAFIA

1. ANTUNES AF, SILVA AMF. Dados estatísticos da Direcção Geral da Saúde Lisboa, 2000
2. CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS. SIDA a situação em Portugal em 31 de Dezembro de 2000
3. PABLOS-MÉNDEZ A, RAVIGLIONE MC, LASZLO A, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med* 1998; 338: 1641-1649.
4. HAVLIR DV, BARNES PF. Tuberculosis in patients with Human Immunodeficiency Virus infection. *N Engl J Med* 1999; 340: 367-373.
5. SARMENTO-CASTRO R. Tuberculose em doentes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana – aspectos epidemiológicos, clínicos e de saúde pública. Dissertação de Mestrado em Saúde Pública, Porto, 1999.
6. PREVENTION AND TREATMENT OF TUBERCULOSIS AMONG PATIENTS INFECTED WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47 ( RR-20 ): 1-58.