

## ARTIGO DE REVISÃO

YAMADA, Isabela Yurie <sup>[1]</sup>, SOARES, Anna Victória Leitgeb Santos de Castro <sup>[2]</sup>, ASSIS, Beatriz Leite <sup>[3]</sup>, OLIVEIRA, Bianca <sup>[4]</sup>, MENDES, Ellen Teodora Coelho <sup>[5]</sup>, OLIVEIRA, Gabriela Honorato de <sup>[6]</sup>, OLIVEIRA, Igor de Sousa <sup>[7]</sup>, VIEIRA, Laís Maria Peixoto <sup>[8]</sup>, BRANDÃO, Lara Bianca Soares <sup>[9]</sup>, GOMES, Marina Nascimento <sup>[10]</sup>, VASCONCELOS, Gilberto Loiola de <sup>[11]</sup>

YAMADA, Isabela Yurie. Et al. Análise epidemiológica, fisiopatológica, clínica e terapêutica da coinfecção HIV/Tuberculose (TB). Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano 06, Ed. 02, Vol. 13, pp. 66-86. Fevereiro de 2021. ISSN: 2448-0959, Link de acesso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/analise-epidemiologica>

## Contents

- RESUMO
- INTRODUÇÃO
- METODOLOGIA
- RESULTADOS
- DISCUSSÃO
- EPIDEMIOLOGIA
- FISIOPATOLOGIA
- APRESENTAÇÃO CLÍNICA
- TRATAMENTO
- CONCLUSÃO
- REFERÊNCIAS

## RESUMO

Contexto: A coinfecção HIV/TB é um dos principais agravantes subnotificados do mundo, perpassando um descaso humanitário de ambas as doenças inseridas em um contexto de alta letalidade. Apesar de medidas profiláticas, essa coinfecção ainda avança continuamente e contém relação notória no bem-estar do indivíduo afetado, sendo, portanto, problemática norteadora de entendimento pelo meio científico com o intuito de interpretar as

bases das repercussões maléficas existentes. Objetivo: Analisar a epidemiologia, fisiopatologia, clínica e terapêutica da coinfecção HIV/TB. Metodologia: Caracteriza-se como revisão bibliográfica do tipo integrativa com abordagem quanti-qualitativa e caráter descritivo. Para isso, utilizaram-se as bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed para a busca das bibliografias objetivadas. Em seguida, a fim de selecionar os descritores mais adequados para este estudo, realizou-se a busca na base DeCS (Descritores em Ciência da Saúde), sendo de escolha: “HIV”, “tuberculose” e “coinfecção” nos idiomas português, inglês e espanhol, além dos sinônimos pertinentes. Após a execução de tal metodologia, selecionaram-se 18 estudos disponíveis que atingiam os objetivos do devido estudo apresentado. Principais resultados: No que tange ao maior acometimento dessa coinfecção, foi evidenciada uma prevalência por pessoas do sexo masculino de baixa escolaridade, tendo eles em sua maioria idade entre 20 e 49 anos. Outro fator observado dentre os acometidos, é que cerca de 20% dos casos de TB são extrapulmonares e 80% são pulmonares, sendo essa forma clínica caracterizada por sua alta infectividade. Além disso, foi demonstrado que pessoas coinfectadas com HIV-1 e TB apresentaram uma maior carga bacilar, o que fornece uma explicação para o potencial aumento de suscetibilidade à TB mais grave em pessoas infectadas pelo HIV-1. No refere-se à terapêutica, atualmente, no Brasil, o esquema de terapêutico básico recomendado para a TB é dividido em duas fases: fase intensiva e a fase de manutenção. Conclusões: Portanto, a dedicação em estudos de coinfecção HIV/TB deve ser presente pelo fato da alta letalidade. É imprescindível profilaxia adequada para ambas às doenças e diagnóstico precoce para evitar tal condição e, conseqüentemente, desfechos clínicos desfavoráveis para os pacientes acometidos.

Palavras-chave: Coinfecção, HIV, Tuberculose.

## INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Caracteristicamente, contém uma evolução crônica e afeta prioritariamente os pulmões, ressaltando-se a possibilidade de acometimento de outros órgãos e sistemas. Dentre as populações de maior vulnerabilidade estão as pessoas que vivem com o vírus da imunodeficiência humana (PHIV), visto que o comprometimento imunológico desses pacientes os torna mais propensos a desenvolver a tuberculose. De

acordo com o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil (2019), as PHIV chegam a ter risco 28 vezes maior de adoecimento (BRASIL, 2019a) (BRASIL, 2019b) (SALOMÃO, 2017).

A tuberculose em PHIV tem um espectro amplo e influenciado pelo grau de imunossupressão, o qual está relacionado à contagem de linfócitos T CD4+. Os pacientes com linfócitos T CD4+ acima de 350 células/mm<sup>3</sup> tendem a ter manifestações clínicas semelhantes aos dos pacientes não infectados pelo HIV. Por outro lado, os pacientes com imunodeficiência grave frequentemente vão apresentar formas pulmonares atípicas, formas extrapulmonares e disseminadas. Destaca-se que das apresentações extrapulmonares, a mais frequente nas PVHIV é a tuberculose ganglionar periférica (BRASIL, 2019a).

Embora haja muitos estudos com embasamento literário que abordam a infecção da tuberculose concomitantemente ao HIV, dados epidemiológicos mostram índices alarmantes de morbimortalidade associada ao quadro especificado. Dessa forma, diante das apresentações clínicas supracitadas e, considerando a evidente agressividade da doença que ainda persiste no contexto atual, surge o seguinte questionamento: “Qual a importância de diagnosticar precocemente a coinfecção HIV/TB por meio do reconhecimento de sinais fisiopatológicos e clínicos quando correlacionados com um desfecho clínico favorável ao paciente com essas patologias?”

O aprofundamento no tema ainda se mostra pertinente, visto que a taxa de letalidade da coinfecção de HIV/TB (16%-35%) é quatro vezes maior que indivíduos sem HIV (TEWELDEMEDHIN *et al.*, 2018). Além disso, das 1,5 milhões de mortes atribuídas à tuberculose em 2018, 26% estão relacionadas à infecção simultânea do HIV, uma vez que o quadro tem diversos efeitos que limitam a expectativa de vida das pessoas infectadas. Esse desfecho clínico desfavorável está associado ao prosseguimento rápido da doença, ao diagnóstico tardio, à desnutrição e às manifestações atípicas da tuberculose (TEWELDEMEDHIN *et al.*, 2018). Outrossim, em virtude das subnotificações, tanto de tais infecções, quanto dos dados das variáveis associadas, o desenvolvimento de pesquisas, pelo surgimento de vieses, e a vigilância dos casos ficam comprometidos. Nesse sentido, tendo em vista que a abordagem sobre o tema pela comunidade científica ainda não permitiu a compreensão e, conseqüentemente, estabilidade estatística dos dados da doença, o estabelecimento precoce do diagnóstico da infecção tanto da tuberculose quanto do HIV

torna-se fundamental para a instauração eficaz da terapêutica e redução de complicações.

Portanto, o artigo visa revisar a bibliografia disponível sobre a compreensão hodierna acerca da fisiopatologia, da apresentação clínica e das terapêuticas relacionadas à coinfecção HIV/TB, com enfoque na compreensão dos pormenores que contribuem no desempenho do diagnóstico precoce e, por conseguinte, favorecem um melhor índice prognóstico.

## METODOLOGIA

Este trabalho caracteriza-se como revisão bibliográfica do tipo integrativa com abordagem quanti-qualitativa e de natureza aplicada, objetivando a descrição fisiopatológica, clínica e terapêutica da coinfecção de HIV/TB com o intuito de compreender tais repercussões e condicionar um desfecho clínico favorável ao paciente.

Nesse contexto, foram utilizadas as bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed para a busca das bibliografias objetivadas. Em seguida, a fim de selecionar os descritores mais adequados para este estudo, realizou-se a busca na base DeCS (Descritores em Ciência da Saúde), sendo os mais propícios: “HIV”, “tuberculose” e “coinfecção” nos idiomas português, inglês e espanhol, além dos sinônimos pertinentes. Ademais, para melhor formatação da fórmula de busca esses descritores foram associados aos operadores booleanos (“AND”, “OR” e parênteses).

Por conseguinte, os artigos foram filtrados na seguinte sequência: artigos disponíveis na íntegra e indexados, com recorte temporal de cinco anos e nos idiomas espanhol, inglês e português, na respectiva ordem. Dessa forma, encontrou-se 107 artigos disponíveis na BVS e 75 artigos disponíveis no PubMed.

Os critérios de inclusão foram: artigos que elucidassem pacientes, crianças ou adultos, que apresentem coinfecção de HIV/TB, abordando as principais repercussões fisiopatológicas e clínicas dessas doenças, bem como terapêuticas para tal coinfecção, inclusas no recorte temporal pré-determinado. É importante salientar que os pacientes foram inclusos independentemente do sexo e etnia. Em contrapartida, os critérios de exclusão foram: artigos que abordassem somente pacientes com tuberculose ou somente com HIV, bem como artigos de opinião, estudos duplicados e artigos que não estavam disponíveis na

íntegra.

Assim sendo, os pesquisadores, ISO e IYY, analisaram todos os títulos e resumos dos artigos e selecionaram os estudos de acordo com os critérios de elegibilidade previamente citados. Posto isso, foram selecionados 15 artigos na BVS e 3 no PubMed, os quais abrangiam o objetivo do presente estudo.

Deste modo, é importante destacar que para esse estudo não foi necessário a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), visto que a pesquisa não tem aplicação prática e, consequentemente, não houve, de forma direta ou indireta, manipulação de seres humanos.

Por fim, para a análise de dados dos resultados, foi organizado um quadro com os seguintes aspectos técnicos dos artigos revisados: título, ano e local de publicação, autoria, tipo de estudo e principais resultados.

## RESULTADOS

De acordo com a metodologia subjacente, confeccionou-se o seguinte quadro com as devidas atribuições interpretativas citadas:

Quadro I – Artigos incluídos no estudo

Numeração	Título e autor	Ano e local de publicação	Principais resultados
I	Casos de tuberculosis coinfectados por VIH en el estado del noreste brasileño; MARQUES <i>et al.</i>	2019, Costa Rica.	Aumento do número de casos no estado do Rio Grande do Norte entre 2001 e 2015. Maior prevalência no sexo masculino (75,28%), entre 20 e 39 anos (55,63%), que apresentaram a forma pulmonar da tuberculose (71,62%), desenvolveram AIDS (91,27%) e entraram no serviço na situação de caso novo (73,80%). Alguns dados foram ignorados, como as variáveis drogas ilícitas (88,82%) e tabagismo (89,52%).

## Análise epidemiológica, fisiopatológica, clínica e terapêutica da coinfecção HIV/Tuberculose (TB)

II	Challenges of TB and HIV co-treatment: updates and insights; TORNHEIMA; DOOLEYB.	2018, Estados Unidos da América.	Novas ferramentas (Gene Xpert <i>MTB</i> /RIF, Ultra, teste de urina) auxiliam no diagnóstico de TB. O tratamento da infecção latente de TB em pessoas que vivem com infecção por HIV salva vidas, mesmo quando a contagem de CD4 é alta. Os tratamentos de 1 e 3 meses são eficazes em regimes anti-retrovirais comumente usados. O co-tratamento de HIV e TB deve levar em consideração interações medicamentosas envolvendo rifamicinas (rifampicina e rifapentina) para tuberculose sensível a drogas ou bedaquilina para TB resistente a medicamentos.
III	Co-Infection with Mycobacterium tuberculosis Impairs HIV-Specific CD8+ and CD4+ T Cell Functionality; CHETTY <i>et al.</i>	2015, Estados Unidos da América.	Avaliou-se a funcionalidade das células T em 34 adultos sul-africanos por meio da secreção de citocinas IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\alpha$ , IL-21 e IL-17, utilizando citometria de fluxo policromático. Evidenciou-se que o <i>MTB</i> está associado a menor função das células T específicas do HIV em co-infectados em comparação com indivíduos monoinfectados pelo HIV. Este declínio na função foi maior na coinfecção com tuberculose ativa (TB) em comparação com coinfecção com <i>MTB</i> latente (LTBI), sugerindo que a carga micobacteriana pode contribuir para essa perda de função. O impacto de <i>MTB</i> na função de células T específicas do HIV pode ser um mecanismo para a progressão em indivíduos co-infectados.

## Análise epidemiológica, fisiopatológica, clínica e terapêutica da coinfecção HIV/Tuberculose (TB)

IV	Trends in C-Reactive Protein, D-Dimer, and Fibrinogen during Therapy for HIV-Associated Multidrug- Resistant Tuberculosis; CUDAHY <i>et al.</i>	2018, Estados Unidos da América.	20 participantes foram acompanhados por pelo menos 16 semanas ou até a morte. A maioria do sexo masculino, idade mediana de 41 anos. Durante a terapia para TB, os níveis de PCR e fibrinogênio diminuíram significativamente, enquanto o D-dímero não obteve a mesma conotação. A PCR caiu significativamente no décimo dia de terapia e fibrinogênio a partir do vigésimo oitavo dia. Após 4 meses de acompanhamento, 5 dos 20 participantes morreram (25%) em uma média de 32 dias após o início do tratamento para TB (variação de 4-51 dias). A análise das tendências de PCR e fibrinogênio sugere que tais biomarcadores podem prever mortalidade em adultos HIV-positivos no tratamento de MDR-TB.
V	Human immunodeficiency virus-associated tuberculosis care in Botswana: evidence from a real-world setting; MUYAYA <i>et al.</i>	2019, Reino Unido.	Dos 300 pacientes incluídos no estudo, 217 (72%) usavam TARV no momento do diagnóstico de TB. Destes, 86 (40%) tiveram TB dentro de 3 meses após o início da TARV. Dos 83 (28%) pacientes que não receberam TARV no diagnóstico, 40 (48%) iniciaram a TARV durante o tratamento da TB, com 24 (60%) pacientes começando dentro de 4 semanas após o início do tratamento. A captação geral de TARV foi de 84%, enquanto a terapia preventiva com cotrimoxazol foi de 100%. Houve 45 mortes (15%), pacientes com experiência em TARV durante o tratamento da TB foram responsáveis por 30 mortes (14%), enquanto aqueles que não tiveram TARV durante o tratamento da TB foram responsáveis por 15 mortes (35%). Houve uma diferença significativa no tempo de sobrevivência entre os pacientes sem uso da TARV durante o tratamento e aqueles em uso de TARV durante o tratamento da TB. Pacientes sem uso de TARV durante o tratamento da TB tinham maior probabilidade de morrer nos primeiros 2 meses.

## Análise epidemiológica, fisiopatológica, clínica e terapêutica da coinfecção HIV/Tuberculose (TB)

VI	Perturbation of mucosal-associated invariant T cells and iNKT cells in HIV infection; JUNO <i>et al.</i>	2019, Estados Unidos da América.	As células MAIT e iNKT são esgotadas durante a infecção pelo HIV e apenas parcialmente restauradas pela TARV supressora. A deficiência destas células T impacta na imunidade de uma variedade de coinfeções, incluindo <i>MTB</i> , ressaltando o valor de restaurar subconjuntos de células T não convencionais em pessoas vivendo com HIV. Futuros estudos neste campo devem abordar o desafio de estudar células residentes em tecidos, particularmente no intestino, e definir melhor os determinantes da disfunção celular MAIT/iNKT. Tais achados podem ter impacto significativo na melhoria da função imunológica de indivíduos vivendo com HIV.
VII	Subclinical tuberculosis among adults with HIV: clinical features and outcomes in a South African cohort; BAJEMA <i>et al.</i>	2019, Reino Unido.	Entre os 654 participantes, 96 foram diagnosticados com tuberculose ativa e 28 com tuberculose subclínica. A contagem média de CD4 foi de 68 células/mm <sup>3</sup> em pacientes com tuberculose ativa, 136 células/mm <sup>3</sup> em pacientes com doença subclínica, e 249 células/mm <sup>3</sup> naqueles sem TB. A proporção de casos de baciloscopia positiva não diferiu significativamente entre TB subclínica (29%) e grupos de tuberculose ativa (14%). O risco de mortalidade não aumentou em indivíduos com TB subclínica em relação a nenhuma tuberculose. Quase um quarto dos casos de tuberculose entre adultos infectados pelo HIV foram subclínicos, o que foi caracterizado por grau intermediário de imunossupressão. Embora não tenha havido diferença significativa em sobrevivência, o tratamento de TB, nos casos subclínicos, era comum.



## Análise epidemiológica, fisiopatológica, clínica e terapêutica da coinfecção HIV/Tuberculose (TB)

VIII	Treatment of drug-susceptible tuberculosis among people living with human immunodeficiency virus infection: an update; PETTIT <i>et al.</i>	2018, Estados Unidos da América.	Diretrizes atualizadas sobre o tratamento de TB suscetível a drogas (DS-TB) da OMS recomenda o uso de combinações de dose fixa, terapia diária durante toda a duração da terapia anti-tuberculose, duração de 6 meses de terapia na definição de início oportuno de TARV e terapia diretamente observada usando o regime de DS-TB atualmente recomendado. A terapia de curta duração com fluoroquinolonas não é recomendada com base em evidências fortes e de alta qualidade. Vários estudos estão em andamento ou em fase de planejamento para avaliar a eficácia das doses e duração dos medicamentos no regime anti-TB atualmente preferido e nos novos regimes de DS-TB de curso mais curto.
IX	Trends in Clinical Characteristics and Short-Term Outcome of HIV-Infected Patients at a Tertiary Care Hospital in South India; SHAMANNA <i>et al.</i>	2018, Estados Unidos da América.	A idade média do estudo foi de 36 e 38 anos nos grupos 06-07 e 10-12, respectivamente. A contagem inicial média de CD4 foi de 146 células/ml <sup>3</sup> no grupo de 10-12, e não foi significativamente diferente daquela do grupo 06-07. A tuberculose foi diagnosticada 3 vezes mais comumente no grupo de 10-12. Tendência para uma melhor sobrevivência pode ser observada no grupo de 10-12 de pacientes, mas para melhorar ainda mais os resultados, os pacientes precisam ser diagnosticados mais cedo e mantidos em terapia.
X	Tuberculosis-Human Immunodeficiency Virus (HIV) co-infection in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis; TEWELDEMEDHIN <i>et al.</i>	2018, Estados Unidos da América.	Esse estudo concluiu que há prevalência de coinfecção de TB-HIV na Etiópia, com substancial variação. Portanto é importante um sistema integrado e esforços baseados em instalações, bem como ações na comunidade abordando prevenção, detecção precoce e gestão da TB como da infecção por HIV para evitar a disseminação da doença de dupla carga.

## Análise epidemiológica, fisiopatológica, clínica e terapêutica da coinfecção HIV/Tuberculose (TB)

XI	Tuberculosis treatment outcome and its associated factors among people living with HIV and AIDS in Fako Division of Cameroon; TANUE <i>et al.</i>	2019, Estados Unidos da América.	Esse estudo de coorte retrospectivo concluiu que há uma alta taxa de sucesso no tratamento da TB entre pacientes coinfetados com HIV/TB, embora seja abaixo da meta estabelecida pela OMS. O estudo contou com 1.041 pacientes coinfetados com idade média de 37,07 anos, 56,3% eram mulheres. O resultado do tratamento de pacientes com TB foi 795 (76,4%) curado, 23 (2,2%) tratamento concluído, 99 (9,5%) perdido para acompanhamento, 16 (1,5%) falhou, 72 (6,9%) morreram e 36 (3,5%) foram transferidos. O resultado de tratamento bem sucedido foi alcançado em 818 pessoas.
XII	Infection of Multiple Mycobacterium tuberculosis Strains among Tuberculosis/Human Immunodeficiency Virus Co-infected Patients: A Molecular Study in Myanmar; KYI <i>et al.</i>	2018, África.	Esse estudo de coorte prospectivo concluiu que a infecção de várias cepas de <i>MTB</i> pode ser uma causa de falha aparente do tratamento em nosso estudo de população. A associação entre gênero e distância dos genótipos do inicial a infecção subsequente por <i>MTB</i> foi o resultado preliminar do estudo. Pacientes do sexo feminino eram mais propensos a ter duas cepas diferentes de <i>MTB</i> do que pacientes do sexo masculino.
XIII	Human Immunodeficiency Virus Infection Impairs Th1 and Th17 Mycobacterium tuberculosis-Specific T-Cell Responses MURRAY <i>et al.</i>	2018, Estados Unidos da América.	Neste estudo foi possível concluir que menos indivíduos infectados pelo HIV tiveram respostas de células T CD4+ e CD8+ detectáveis ao PPD e Rv2031c do que HIV-sujeitos não infectados. As células T específicas de <i>MTB</i> mostraram padrões distintos de expressão de citocinas compreendendo Th1 (CD4 e CD8) e citocinas Th17 (CD4). As respostas específicas do antígeno Th17 para todos os antígenos testados foram especificamente prejudicadas em indivíduos infectados pelo HIV. O comprometimento associado ao HIV das respostas de células T específicas do <i>MTB</i> CD4+ e CD8+ é específico do antígeno, impactando as respostas ao PPD e Rv2031c.

## Análise epidemiológica, fisiopatológica, clínica e terapêutica da coinfecção HIV/Tuberculose (TB)

XIV	HIV-1 and the Mycobacterium tuberculosis granuloma: A systematic review and meta-analysis DIEDRICH <i>et al.</i>	2016.	Neste estudo foi levantada a hipótese de que o HIV-1 aumenta a suscetibilidade a TB, reduzindo a formação e função dos granulomas <i>MTB</i> . Pessoas co-infectadas com HIV-1 demonstraram maior carga bacilar. Este foi o único achado que forneceu alguma explicação potencial para o aumento da suscetibilidade a para tuberculose grave em pessoas infectadas pelo HIV-1. Porém, estudos estratificados por contagens de Pcd4 os resultados foram mais consistentes. Contagens mais baixas de CD4 forma associadas a aumento da presença bacilar.
XV	HIV and tuberculosis co-infection among migrants in Europe: A systematic review on the prevalence, incidence and mortality TAVARES <i>et al.</i>	2017, Estados Unidos.	Este estudo concluiu que há uma vulnerabilidade desproporcional dos migrantes para adquirir a coinfecção HIV/TB. Tal vulnerabilidade tem sido associada à baixa condição socioeconômica. Portanto, estão associados a condições precárias de vida e acesso limitado aos cuidados de saúde. Acesso adequado aos cuidados de saúde, tratamento adequado são melhorias essenciais para combater a coinfecção HIV/TB entre essas populações.
XVI	HIV and TB co-infection in the ART era: CD4 count distributions and TB case fatality in Cape Town; KAPHAN <i>et al.</i>	2018, Estados Unidos da América.	Este estudo mostrou mudanças abrangentes no ART e programas de tratamento de TB resultaram em aumentos na cobertura para pacientes com TB e HIV positivos. Redução subsequente na mortalidade por TB. No entanto, a tuberculose ainda permaneceu com uma apresentação importante, essa infecção oportunista ocorre na maioria dos casos em que a contagem de CD4 está baixa.
XVII	Differential Pathogen-Specific Immune Reconstitution in Antiretroviral Therapy-Treated Human Immunodeficiency Virus-Infected Children; MUENCHHOFF <i>et al.</i>	2019, Estados Unidos da América.	Este estudo demonstra que as crianças apresentam grande potencial para reconstituição específico para HIV e específico para copatógeno. Respostas imunológicas associadas a mudanças na memória fenótipo e expressão de PD-1. Inibição do ponto de verificação imunológico que visam PD-1 pode representar um potencial de intervenção em pacientes com reconstituição imunológica insuficiente.

XVIII	CD4+ T-cell-independent mechanisms suppress reactivation of latent tuberculosis in a macaque model of HIV coinfection; FOREMAN <i>et al.</i>	2016. Estados Unidos da América.	Neste estudo trinta e sete macacos foram expostos a aerossóis de baixa dosagem de <i>MTB</i> . Dos 37 animais expostos ao <i>MTB</i> , 10 animais desenvolveram TB (ATB) e foram excluídos do LTB. Vinte e sete animais não mostraram sinais de ATB na semana 9 após infecção, como perda de peso progressiva, pirexia, elevação do PCR ou presença radiológica de doença granulomatosa pulmonar. Este grupo era classificado como grupo LTB e os animais foram divididos aleatoriamente em 2 subgrupos para receber SIV por via intravenosa. Animais coinfectados foram injetados com SIVmac239 e LTB, os animais de controle foram injetados apenas com solução salina.
-------	--	-------------------------------------	---

Fonte: Autor próprio, 2021.

## DISCUSSÃO

### EPIDEMIOLOGIA

Como apresentado nos resultados, os dados atuais demonstram que os casos notificados de TB coinfectados por HIV são crescentes (MARQUES, 2019). Desse modo, com esse maior número de diagnósticos, mais pessoas estão sendo tratadas e os avanços no tratamento da TB estão mais frequentes, tendo mais de 14 milhões de pessoas atendidas entre os anos de 2018 e 2019 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

No que tange ao maior acometimento da coinfeção por HIV e TB, foi evidenciada uma prevalência por pessoas do sexo masculino de baixa escolaridade (MARQUES *et al.*, 2019) (CUDAHY *et al.*, 2018), tendo eles em sua maioria idade entre 20 e 49 anos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Por sua vez, esses dados podem ser explicados pela maior tendência desse grupo a se afastar dos serviços de saúde e por terem uma maior dificuldade em manter o autocuidado.

Esse abandono do tratamento da TB é um problema que merece destaque, pois deve ser visto como uma das limitações mais frequentes para cura da infecção, o que tem como

consequência o aparecimento de implicações para sociedade. A coinfecção HIV/TB é um fator que predispõe esse abandono do tratamento, visto que as reações adversas e as interações medicamentosas são mais intensas nos pacientes soropositivos, muitas vezes, permitindo que o paciente opte pelo uso prioritário dos antirretrovirais em vez das medicações para TB (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Torna-se imprescindível o controle dos indivíduos que aderem ou não ao tratamento antirretroviral, pois, a partir do momento em que há falha na adesão, o sistema imunológico estará exposto a danos, que se reflete em uma baixa contagem de linfócitos T CD4+, os quais têm como influência um avanço ao quadro de AIDS e o desenvolvimento de infecções oportunistas (MARQUES, 2019).

Destaca-se a TB como a infecção relacionada à AIDS mais frequente ao fomentar a acentuação da carga viral e consequente uma baixa contagem de linfócitos T CD4+ em PVHIV. Por essa razão, a coinfecção com a TB é a principal causa de óbitos em pacientes com AIDS (MARQUES, 2019). Dessa forma, a melhor tendência nesses casos, visando uma melhor sobrevida, é o diagnóstico precoce e a manutenção da terapia (SHAMANNA *et al.*, 2018).

#### FISIOPATOLOGIA

Outro fator observado dentre os acometidos, é que cerca de 20% dos casos de TB são extrapulmonares e 80% são pulmonares (PILLER, 2012). Para Marques (2019), entre os anos de 2001 e 2015, baseados em dados de notificações, do Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Rio Grande do Norte, estado da região nordeste do Brasil, 71,62% dos casos apresentaram a forma clínica pulmonar da TB. Essa forma clínica é caracterizada por sua alta infectividade, sendo urgente o diagnóstico precoce da infecção por TB, com objetivo de interromper a cadeia de transmissão da doença.

Um dos principais fatores predisponentes à alta prevalência desta forma clínica é a prioridade do patógeno pelo parênquima pulmonar. Nessa perspectiva, os problemas respiratórios figuram entre as complicações mais comuns nos indivíduos infectados pelo HIV e a TB, tornando a infecção oportunista mais frequente e uma das principais fatores de internação nesse segmento populacional (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Essa

coinfecção com HIV e *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) pode vir a causar uma progressão da doença tanto na TB quanto no HIV (CHETTY *et al.*, 2015).

Para Diedrich *et al.* (2016), a carga bacilar diferenciava significativamente os infectados com HIV-1 (um dos tipos de HIV) e os não infectados. Nesse sentido, foi demonstrado que pessoas coinfectadas com HIV-1 e TB apresentaram uma maior carga bacilar, o que fornece uma explicação para o potencial aumento de suscetibilidade à TB mais grave em pessoas infectadas pelo HIV-1. Mas além desses resultados, as contagens de T CD4+ trouxeram explicações mais consistentes, uma vez que contagens mais baixas de T CD4+ foram relacionadas a um aumento da presença de bacilos e, conseqüentemente, a um aumento do risco de morte (BAJEMA *et al.*, 2019), bem como a produção de citocinas inflamatórias por macrófagos espumosos e formação de granuloma mais pobre. Esses dados sugerem que, à medida que a doença progride pelo HIV-1, a capacidade de manter a função normal do granuloma é afetada.

Outra relação destacada por Mayaya *et al.* (2019), mostrou que a carga de TB associada ao HIV e a mortalidade relacionada ainda é alta. Além disso, de acordo com Chetty *et al.* (2015), a carga micobacteriana pode contribuir para a perda da função das células T, principalmente por existirem diversas lacunas sobre as estratégias utilizadas em pacientes com TB associada ao HIV. Dessa maneira, o comprometimento da função das células T (MURRAY *et al.*, 2018) pode ser um fator que contribui para o aumento da progressão da doença por HIV na coinfecção, pois as células T específicas do HIV funcionalmente defeituosas podem ser menos capazes de controlar a doença. Logo, os resultados indicam que a infecção por MTB está ligada a uma menor polifuncionalidade de células T CD8+ e CD4+ específicas para HIV (CHETTY *et al.*, 2015).

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A história clínica da TB em PVHIV é variável e correlacionada ao grau de imunossupressão (BRASIL, 2019a). Tal condição é reforçada por Bajema *et al.* (2019) ao demonstrar uma contagem média de T CD4+ menor (68 células/mm<sup>3</sup>) na doença ativa em comparação à TB subclínica, a qual possui maior T CD4+ médio (136 células/mm<sup>3</sup>). Frequentemente, pacientes com ausência de imunossupressão severa apresentam sintomas respiratórios e sistêmicos,

enquanto os que possuem imunossupressão grave manifestam predominantemente sintomas sistêmicos. Além disso, a forma extrapulmonar é comum na imunossupressão grave (BRASIL, 2019a).

Por fim, a forma pulmonar subtipo mais comum nas PVHIV, de acordo com Marques *et al.* (2019), cursa habitualmente com febre e perda de peso e, com menor frequência, com tosse e hemoptise em relação aos não infectados pelo HIV (BRASIL, 2019a).

## TRATAMENTO

Atualmente, no Brasil, o esquema de terapêutico básico recomendado para a TB é dividido em duas fases: fase intensiva, com duração de 2 meses, com uso de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (RHZE) e com apresentação do tipo 4 em 1 e; fase de manutenção, com duração de 4 meses, com uso de rifampicina e isoniazida (RH) e com apresentação do tipo 2 em 1. No caso de PVHIV, o tratamento é o mesmo para os não HIV positivo, seguindo a mesma orientação de duração do tratamento e da utilização dos medicamentos. No entanto, levando em consideração a evolução clínica e/ou bacteriológica, a fase de manutenção deverá ser estendida. Ademais, faz-se importante salientar que a rifampicina constitui uma medicação imprescindível na terapia de primeira linha para a TB, e que regimes que não a contemplam, para o tratamento de PVHIV, mostram-se menos eficientes, ocasionando, com isso, lentidão na negativação da baciloscopia, tratamentos mais prolongados, maiores índices de recidivas, letalidade e falência. Todavia, quando for necessário usar dolutegravir ou inibidores de protease (IP/r) na TARV, a rifabutina constitui o fármaco de substituição à rifampicina (BRASIL, 2019a). Por fim, foi constatado que o uso de fluoroquinolonas em terapêutica de curta duração não é recomendado com base em evidências de alta qualidade (PETITTI; SHEPHERD; STERLING, 2018).

Além disso, todo paciente que é diagnosticado com HIV/TB tem indicação de receber drogas antituberculosas e antirretrovirais, sendo que o tratamento para TB deve ser iniciado de imediato e a TARV em um momento favorável de acordo com os níveis de CD4 (grau de imunossupressão). No que se refere a pacientes que nunca receberam antirretrovirais com  $CD4 < 50$  céls/mm<sup>3</sup>, deve-se iniciar a TARV em até duas semanas após a introdução da terapia anti-TB, já os com  $CD4 \geq 50$  céls/mm<sup>3</sup> devem iniciar a TARV na 8ª semana da terapia



anti-TB (início da fase de manutenção) (BRASIL, 2019a). Tal indicação é embasada na repercussão positiva que a TARV tem de reduzir a mortalidade de PVHIV em tratamento para TB (SALIM *et al.*, 2010). Tal percepção é corroborada por Tanuel *et al.* (2019) ao correlacionar o uso da TARV ao sucesso do tratamento antituberculose. Ademais, Tanuel *et al.* (2019) demonstrou outras situações associadas ao bom resultado do tratamento da TB: sexo feminino, novo diagnóstico de TB quando comparada com a TB recorrente e uso da profilaxia com clotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprim).

## CONCLUSÃO

O estudo de coinfecção HIV/TB é de imensa importância para a sociedade, visto que a letalidade é maior em indivíduos com HIV em relação aos que não possuem HIV. Em virtude disso, esse estudo analisou, de forma crítica, a epidemiologia, fisiopatologia, apresentação clínica e tratamento sobre a condição de coinfecção HIV/TB.

Conclui-se com tal estudo e com bibliografia selecionada que o diagnóstico de casos de pessoas com tuberculose coinfectados por HIV está crescente e que prevalece no sexo masculino de baixa escolaridade entre 20 e 49 anos. Além disso, observa-se abandono de tratamento em casos de coinfecção HIV/TB devido às reações adversas e interações medicamentosas.

Tendo em vista os aspectos observados, distinguiu-se que casos de TB extrapulmonares são menores em relação aos pulmonares, isto ocorre devido ao maior tropismo dos patógenos pelo parênquima pulmonar. Desse modo, problemas respiratórios são mais comuns nos pacientes com coinfecção HIV/TB devido à susceptibilidade do sistema imune apresentada por indivíduos coinfectados. Ademais, foi evidenciado que pacientes infectados com HIV-1 têm maior carga bacilar explicando, por isso, a suscetibilidade de ter uma tuberculose mais grave.

A apresentação clínica, por sua vez, variou entre sintomas respiratórios e sistêmicos, sendo predominantemente sistêmicos naqueles com imunossupressão grave. Observa, também, presença de febre, perda de peso, e, em poucos casos, tosse e hemoptise.

No Brasil, foi constatado que se recomenda que o tratamento seja feito em duas fases, sendo



essas: fase intensiva e fase de manutenção. Nessa perspectiva, a fase de manutenção pode ser estendida por meio da análise da evolução clínica e/ou bacteriológica.

Portanto, a dedicação em estudos de coinfecção HIV/TB deve ser presente pelo fato da alta letalidade. É imprescindível profilaxia adequada para ambas às doenças e diagnóstico precoce para evitar tal condição e, conseqüentemente, desfechos clínicos desfavoráveis para os pacientes acometidos. Por fim, é preciso considerar, também, a aderência ao tratamento, pois a presença de abandono ainda é constante.

## REFERÊNCIAS

BAJEMA, Kristina L *et al.* Subclinical tuberculosis among adults with HIV: clinical features and outcomes in a South African cohort. *BMC Infectious Diseases*. Reino Unido, 19:14, pp. 1-8. Janeiro, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3614-7>. Acesso em: 16 dez 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2ª ed. Brasília, 2019a.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Panorama Epidemiológico TB-HIV 2019. *Boletim Epidemiológico*, Brasília, v. 50, n. 26, jul. 2019b.

CHETTY, Shivan *et al.* Co-Infection with *Mycobacterium tuberculosis* Impairs HIV-Specific CD8+ and CD4+ T Cell Functionality. *PLoS ONE*. Estados Unidos. 10(3): e0118654, pp. 1-10. Março, 2015. Disponível em: [10.1371/journal.pone.0118654](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118654). Acesso em: 15 dez 2020.

CUDAHY, Patrick G T *et al.* Trends in C-Reactive Protein, D-Dimer, and Fibrinogen during Therapy for HIV-Associated Multidrug-Resistant Tuberculosis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. Estados Unidos. 99(5), pp. 1336-1341. Julho, 2018. Disponível em: [10.4269/ajtmh.18-0322](https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0322). Acesso em: 15 dez 2020.

DIEDRICH, C. R; O'HERN, J.; WILKINSON, R. J. HIV-1 and the *Mycobacterium tuberculosis* granuloma: A systematic review and meta-analysis. *Tuberculosis*, v. 98, p. 62-76, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27156620/>. Acesso em: 18 dez 2020.

FOREMAN, Taylor W *et al.* CD4+ T-cell-independent mechanisms suppress reactivation of latent tuberculosis in a macaque model of HIV coinfection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 113,38 (2016): E5636-44. Disponível em: doi:10.1073/pnas.1611987113. Acesso em: 17 dez 2020.

JUNO, Jennifer A *et al.* Perturbation of mucosal- associated invariant T cells and iNKT cells in HIV infection. *Current Opinion HIV AIDS*, Wolters Kluwer Health, Inc. Estados Unidos. v. 14, n. 2, p. 77-84. 2019. Disponível em: 10.1097/COH.0000000000000526. Acesso em: 16 dez 2020.

KAPLAN, Richard *et al.* HIV and TB co-infection in the ART era: CD4 count distributions and TB case fatality in Cape Town. *BMC infectious diseases* vol. 18,1 356. 2018. Disponível em: doi:10.1186/s12879-018-3256-9. Acesso em: 17 dez 2020.

KYI, Myo Su *et al.* Infection of multiple *Mycobacterium tuberculosis* strains among tuberculosis/human immunodeficiency virus co-infected patients: A molecular study in Myanmar. *International journal of mycobacteriology*, vol. 7,4 (2018): 375-379. Disponível em: 10.4103/ijmy.ijmy\_108\_18. Acesso em: 16 dez 2020.

MARQUES, Cristiane da Câmara *et al.* Casos de tuberculosis coinfectados por VIH en el estado del noreste brasileño. *Revista Eletrónica Enfermería Actual en Costa Rica*. Costa Rica. Edición Semestral n. 36, Enero 2019 - Junio 2019, 2019. Disponível em: DOI: 10.15517/revenf.v0i36.33583. Acesso em: 15 dez 2020.

MUENCHHOFF, Maximilian *et al.* Differential Pathogen-Specific Immune Reconstitution in Antiretroviral Therapy-Treated Human Immunodeficiency Virus-Infected Children. *The Journal of infectious diseases* vol. 219,9 (2019): 1407-1417. Disponível em: doi:10.1093/infdis/jiy668. Acesso em: 17 dez 2020.

MURRAY, Lyle W *et al.* Human Immunodeficiency Virus Infection Impairs Th1 and Th17 *Mycobacterium tuberculosis*-Specific T-Cell Responses. *The Journal of infectious diseases*, v. 217, n. 11, p. 1782-1792, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5951287/>. Acesso em: 18 dez 2020.

MUYAYA, Ley Muyaya *et al.* Human immunodeficiency virus-associated tuberculosis care in

Botswana: evidence from a real-world setting. BMC Infectious Diseases. Reino Unido, 19:767, pp. 1-9. Setembro, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4401-9>. Acesso em: 18 dez 2020.

ORGANIZATION, World Health. Global tuberculosis report 2020. World Health Organization, 2020.

PETTIT, April C *et al.* Treatment of drug-susceptible tuberculosis among people living with human immunodeficiency virus infection: an update. Current Opinion HIV AIDS, Wolters Kluwer Health, Inc. Estados Unidos. Volume 13, Número 6, pp. 469-477. Novembro, 2018. Disponível em: 10.1097/COH.0000000000000506. Acesso em: 17 dez 2020.

PILLER, Raquel V B Epidemiologia da tuberculose. Pulmão RJ, v. 21, n. 1, p. 4-9, 2012. Disponível em: [http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/\\_sopterj\\_redesign\\_2017/\\_revista/2012/n\\_01/02.pdf](http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2012/n_01/02.pdf). Acesso em: 18 dez 2020.

SALIM, S. Abdool Karim *et al.* Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. The New England journal of medicine, v. 362, n. 8, p. 697-706. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3076221/>. Acesso em: 18 dez 2020.

SALOMÃO, Reinaldo. Infectologia: bases clínicas e tratamento. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

SHAMANNA, Suryanarayana Bettadpura; MATTA, Kiran Kumar; HAMIDE, Abdoul. Trends in Clinical Characteristics and Short-Term Outcome of HIV-Infected Patients at a Tertiary Care Hospital in South India. Journal of the International Association of Providers of AIDS Care. Estados Unidos. Volume 17, pp. 1-5. 2018. Disponível em: 10.1177/2325958218795886. Acesso em: 17 dez 2020.

TANUE, Elvis Asangbeng *et al.* Tuberculosis treatment outcome and its associated factors among people living with HIV and AIDS in Fako Division of Cameroon. PloS one, vol. 14,7 e0218800. 2019. Disponível em: doi:10.1371/journal.pone.0218800. Acesso em: 17 dez 2020.

TAVARES, Ana Maria *et al.* HIV and tuberculosis co-infection among migrants in Europe: A systematic review on the prevalence, incidence and mortality. *PloS one*, vol. 12,9 e0185526. 2017. Disponível em: [doi:10.1371/journal.pone.0185526](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185526). Acesso em: 17 dez 2020.

TEWELDEMEDHIN, Mebrahtu *et al.* Tuberculosis-Human Immunodeficiency Virus (HIV) co-infection in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases* vol. 18,1 676. 2018. Disponível em: [doi:10.1186/s12879-018-3604-9](https://doi.org/10.1186/s12879-018-3604-9). Acesso em: 18 dez 2020.

TORNHEIM, Jeffrey A; DOOLEY, Kelly E. Challenges of TB and HIV co-treatment: updates and insights. *Current Opinion HIV AIDS*, Wolters Kluwer Health, Inc. Estados Unidos. Volume 13, Número 6, pp. 486-491. Novembro, 2018. Disponível em: [10.1097/COH.0000000000000495](https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000495). Acesso em: 18 dez 2020.

<sup>[1]</sup> Discente do curso de Medicina da Universidade Federal da Grande Dourados, campus Unidade II, Dourados - MS.

<sup>[2]</sup> Discente do curso de Medicina do Centro Universitário INTA, campus Sobral, Sobral - CE.

<sup>[3]</sup> Discente do curso de Medicina da Universidade CEUMA, campus Renascença, São Luís - MA.

<sup>[4]</sup> Discente do curso de Medicina da Universidade Federal do Sul da Bahia, campus Paulo Freire, Teixeira de Freitas - BA.

<sup>[5]</sup> Discente do curso de Medicina da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, campus Mucuri, Teófilo Otoni - MG.

<sup>[6]</sup> Discente do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano, campus Belo Horizonte, Belo Horizonte - MG.

<sup>[7]</sup> Discente do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Formação dos Professores, Cajazeiras - Paraíba.

<sup>[8]</sup> Discente do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano, campus Belo Horizonte, Belo Horizonte - MG.

<sup>[9]</sup> Discente do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Formação dos Professores, Cajazeiras – Paraíba.

<sup>[10]</sup> Discente do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, campus Belo Horizonte, Belo Horizonte – MG.

<sup>[11]</sup> Orientador. Médico residente em Clínica Médica pela Universidade Federal do Ceará na Santa Casa de Misericórdia de Sobral.

Enviado: Janeiro, 2021.

Aprovado: Fevereiro, 2021.