



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

**MARCELA CARRÉ CAMIOTTI**

**DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE EM INDIVÍDUOS  
PORTADORES DO VÍRUS HIV: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**Barreiras-BA  
2022**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE EM INDIVÍDUOS  
PORTADORES DO VÍRUS HIV: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**MARCELA CARRÉ CAMIOTTI**

**Orientador: Juliane Vilela Ferreira Salomão**  
Trabalho de Conclusão de Curso

**Barreiras-BA**  
2022



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

**ATA DE DEFESA PÚBLICA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

Aos 12 dias do mês de dezembro de 2022, às 19 horas, em sessão pública em formato remoto: meet - nem-gjow-ajc (google.com) da Universidade Federal do Oeste da Bahia, na presença da Banca Examinadora presidida pelo(a) Professor(a) Juliane Vilela Ferreira Salomão e composta pelos examinadores: Prof<sup>a</sup> Marianna Allegro e Prof<sup>a</sup> Luciana Cristina de Oliveira Cândido, o(a) aluno(a) Marcella Carré Camilotti apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado: Desafios no diagnóstico de tuberculose em indivíduos portadores do vírus HIV: uma revisão integrativa, como requisito curricular indispensável para a integralização do Curso de Medicina. Após reunião em sessão reservada, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela aprovação do referido trabalho, divulgando o resultado formalmente ao aluno e demais presentes e eu, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais examinadores.

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** JULIANE VILELA FERREIRA SALOMAO  
Data: 15/12/2022 10:03:50-0300  
Verifique em <https://verificador.itl.br>

\_\_\_\_\_  
Presidente da Banca Examinadora

\_\_\_\_\_  
Examinador 01

\_\_\_\_\_  
Examinador 02



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

**FICHA CATALOGRÁFICA**

---

C183 Camilotti, Marcela Carré.

Desafios no diagnóstico de tuberculose em indivíduos portadores do vírus HIV: uma revisão integrativa. / Marcela Carré Camilotti. – 2022.

56f.

Orientador: Prof. Juliane Vilela Ferreira Salomão.

Monografia (Graduação) – Bacharelado em Medicina. Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2022.

1. HIV. 2. AIDS. 3. Tuberculose. 4. Diagnóstico. I. Salomão, Juliane Vilela Ferreira. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia - Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 610

---

**Biblioteca Universitária de Barreiras - UFOB**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

<b>RESUMO .....</b>	<b>0</b>
<b>1.1 O vírus da imunodeficiência humana (HIV) .....</b>	<b>2</b>
<b>1.2 Dados epidemiológicos da infecção pelo HIV .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 Fisiopatologia da infecção pelo vírus do HIV .....</b>	<b>6</b>
<b>1.4 Sistema imune do hospedeiro e o HIV .....</b>	<b>9</b>
<b>1.5 Diagnóstico da infecção pelo vírus do HIV .....</b>	<b>9</b>
<b>1.6 Tratamento da infecção pelo HIV .....</b>	<b>12</b>
<b>1.7 Portadores do vírus da imunodeficiência humana e a coinfeção da tuberculose .....</b>	<b>14</b>
<b>1.8 Tuberculose e o sistema imune de indivíduos com HIV .....</b>	<b>15</b>
<b>1.9 Diagnóstico da tuberculose em indivíduos com HIV .....</b>	<b>19</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>24</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
<b>3.1 OBJETIVO GERAL .....</b>	<b>26</b>
<b>3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>26</b>
<b>4. METODOLOGIA.....</b>	<b>27</b>
<b>4.1 Desenho de estudo .....</b>	<b>27</b>
<b>4.2 Estratégia de busca.....</b>	<b>27</b>
<b>4.3 Critério de Elegibilidade .....</b>	<b>27</b>
<b>4.4 Extração e Análise dos dados.....</b>	<b>27</b>
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>28</b>
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>7. CONCLUSÃO .....</b>	<b>41</b>
<b>8. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>42</b>



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

**RESUMO**

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) ataca e reprime o sistema imunológico do indivíduo, deixando-o suscetível a outras infecções. No Brasil, em 2019, foram diagnosticados 41.909 novos casos de HIV, e a detecção precoce está diretamente associada a reduções na morbimortalidade. Dentre as doenças infecciosas recorrentes em pacientes com HIV, a tuberculose é a doença oportunista mais importante em todo o mundo e é a principal causa de mortalidade relacionada ao HIV/AIDS. Um indivíduo vivendo com o HIV apresenta 28 vezes mais chances de contrair tuberculose de um indivíduo não portador da doença e como resultado, em 2015, 22% das pessoas diagnosticadas com a coinfeção foram a óbito. Diante destes números o presente estudo teve por objetivo verificar as principais dificuldades no diagnóstico da tuberculose em pacientes com HIV através de uma revisão integrativa através de artigos nas bases PubMed/Medline, Web of Science e Elsevier. Foram selecionados artigos publicados entre 1992 e 2022. Os resultados deste estudo demonstraram que os testes diagnósticos mais investigados foram o teste Xpert MTB/RIF e o teste de lipoarabinomanan urinário (LAM), sendo esses mais eficazes do que os outros por apresentarem um resultado rápido, maior sensibilidade de resultado e não necessitar de escarro. As principais dificuldades no diagnóstico da tuberculose em pacientes com HIV foram quantidade e qualidade do material biológico, erros relacionados à coleta e envio dos testes, perda de prontuários e falta de segmento por parte dos pacientes. Conclui-se que o diagnóstico de maior especificidade, precisão e rapidez no resultado diminui o tempo para o início tratamento de tuberculose assim como, favorece a manutenção da terapia antirretroviral, fatores primordiais no aumento da sobrevivência de indivíduos que vivem com o vírus do HIV e coinfectados com tuberculose.

Palavras chaves: HIV; AIDS; Tuberculose; Diagnóstico.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

**ABSTRACT**

The human immunodeficiency virus (HIV) attacks and suppresses a person's immune system, leaving them susceptible to other infections. In Brazil, in 2019, 41,909 new cases of HIV were diagnosed, and early detection is directly associated with reductions in morbidity and mortality. Among the recurrent infectious diseases in patients with HIV, tuberculosis is the most important opportunistic disease worldwide and is the main cause of HIV/AIDS-related mortality. An individual living with HIV is 28 times more likely to contract tuberculosis than an individual who does not have the disease and as a result, in 2015, 22% of people diagnosed with the co-infection died. Given these numbers, the present study aimed to verify the main difficulties in diagnosing tuberculosis in patients with HIV through an integrative review through articles in PubMed/Medline, Web of Science and Elsevier databases. Articles published between 1992 and 2022 were selected. The results of this study demonstrated that the most investigated diagnostic tests were the Xpert MTB/RIF test and the urinary lipoarabinomannan (LAM) test, which are more effective than the others because they present a quick result, greater sensitivity of result and no need for sputum. The main difficulties in the diagnosis of tuberculosis in patients with HIV were quantity and quality of biological material, errors related to the collection and sending of tests, loss of medical records and lack of follow-up by patients. It is concluded that the diagnosis of greater specificity, precision and speed in the result decreases the time to start tuberculosis treatment, as well as favors the maintenance of antiretroviral therapy, key factors in increasing the survival of individuals living with the HIV virus and coinfecting with tuberculosis.

Keywords: HIV; AIDS; Tuberculosis; Diagnosis



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1 O vírus da imunodeficiência humana (HIV)**

HIV é a sigla em inglês que se refere ao vírus da imunodeficiência humana, causador da AIDS (UNAIDS, 2021). A AIDS foi diagnosticada e reconhecida como uma nova doença em 1981 nos EUA (BALASUBRAMANIAM; PANDHARE; DASH, 2019). E, em 1983 o HIV foi identificado como causador dessa imunodeficiência (DELANNOY; POIRIER; BELL, 2019). Existem dois tipos de HIV: o tipo 1 (HIV-1) e o tipo 2 (HIV-2). O HIV-1 é responsável pela pandemia de HIV/AIDS sendo mais de 95% dos casos existentes, enquanto o HIV-2 é endêmico apenas na África Ocidental (BALASUBRAMANIAM; PANDHARE; DASH, 2019).

O HIV-1 compreende quatro linhagens distintas de vírus, denominadas M, N, O e P, cada uma das quais resultou de um evento de transmissão independente entre espécies (SHARP; HAHN, 2011). O principal grupo de vírus HIV tipo 1 é o grupo M, e possui 9 subtipos, com uma distribuição complexa em todo o mundo. Ele é o responsável pela maioria dos casos de AIDS e pela pandemia de HIV no mundo. No Brasil, o subtipo mais comum é o B (CRAVO et al., 2019). Além disso, o HIV-1 se espalha por via sexual, percutânea e perinatal, no entanto, mais de 80% dos adultos adquirem o HIV-1 após a exposição nas superfícies da mucosa e, portanto, a AIDS é principalmente uma doença sexualmente transmissível (HLADIK; MCEL RATH, 2008).

Dessa forma, o HIV-1 é um vírus esférico envolto por uma bicamada lipídica. Seu nucleocapsídeo é formado por uma concha externa e um núcleo em forma de cone interno, que envolve as ribonucleoproteínas e é circundado pela proteína de matriz p17. Além disso, o núcleo do vírus contém as principais proteínas do capsídeo p24, duas cópias do RNA genômico e três enzimas virais: protease, transcriptase reversa e integras. A maioria das pessoas infectadas pelo HIV apresenta uma doença caracterizada frequentemente por febre, dor de garganta, linfadenopatia e erupção na pele (SCHACKER et al., 2005).

Esses sintomas costumam ser graves o suficiente para que as pessoas procurem atendimento médico, mas como são inespecíficos e autolimitados, costumam ser atribuídos a infecções virais inespecíficas, e o teste de HIV muitas vezes não é realizado (LACKNER; LEDERMAN; RODRIGUEZ, 2012).



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

Conforme discutido em estudo por Shaw e Hunter em 2011, a infecção pelo HIV-1 geralmente é iniciada com um único vírion infectando uma única célula-alvo no portal de entrada, como veremos posteriormente. E, há várias maneiras de monitorar o curso subsequente dessa infecção, como por sintomas evidentes, infecções oportunistas, sintomas neurológicos e assim por diante; níveis sanguíneos do alvo da célula TCD4 e anticorpos antivirais; e viremia (vírus no sangue), medida por infectividade, imuno-ensaio para proteínas virais e, mais especificamente, por PCR para RNA viral (COFFIN; SWANSTROM, 2013).

Um curso de tempo típico de infecção por HIV-1 progride por 4 fases: eclipse, infecção aguda, infecção crônica e AIDS (COFFIN; SWANSTROM, 2013). As primeiras duas semanas após a transmissão marcam a fase de eclipse, durante a qual o HIV-1 está se replicando no local da infecção e se espalhando para tecidos e órgãos suscetíveis. A primeira detecção de RNA viral no sangue marca o fim da fase de eclipse. A fase de infecção aguda ocorre de 2 a 4 semanas pós infecção, e é marcada por altos níveis de viremia ( $> 10^7$  cópias de RNA viral/mL de sangue), grandes pools de células TCD4 infectadas no sangue e tecidos linfoides e, conseqüentemente, depleção aguda de células TCD4 (LACKNER; LEDERMAN; RODRIGUEZ, 2012).

O declínio resultante no número de células TCD4 e viremia, decorrente do eventual combate pelo sistema imunológico e da exaustão das de células-alvo disponíveis, marca o fim da fase aguda. Isso é seguido pela fase de infecção crônica, durante a qual os níveis de viremia se estabilizam em um ponto, que pode variar entre os indivíduos. Depois, os níveis de células T continuam a diminuir de forma constante devido à morte de um número considerável de células infectadas e há ativação imunológica crônica e inflamação. Se não for tratada com terapia antirretroviral, a infecção pelo HIV avança para a quarta e última fase da AIDS. Essa fase é marcada por uma diminuição significativa do número de células TCD4 e níveis crescentes de viremia (BALASUBRAMANIAM; PANDHARE; DASH, 2019).

Diante disso, a definição de AIDS é caracterizada pelo número de células TCD4 abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>, onde há progressão da viremia com conseqüente imunossupressão grave, levando a AIDS. De acordo com o Ministério da Saúde, há muitos soropositivos que vivem anos sem apresentar sintomas e sem desenvolver a



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

doença, mas podem transmitir o vírus a outras pessoas, quando não tomam as devidas medidas de prevenção, através das relações sexuais desprotegidas, pelo compartilhamento de seringas contaminadas ou até de mãe para filho durante a gravidez e a amamentação. Por isso, é sempre importante fazer o teste e se proteger em todas as situações (HLADIK; MCEL RATH, 2008).

A descoberta do HIV e sua posterior caracterização possibilitaram o desenvolvimento da terapia antirretroviral, atualmente utilizada clinicamente para o tratamento de pessoas infectadas pelo HIV (DELANNOY; POIRIER; BELL, 2019). Dessa forma, os infectados pelo HIV tratados com terapia antirretroviral diminuíram o número de células TCD4 circulantes que expressam GLUT1, e esta expressão pode ser usada como uma medida de ativação imune persistente associada a persistência viral (STRUMILLO et al., 2021). Quanto a cura, o principal obstáculo reside nos chamados reservatórios latentes, geralmente definidos como células portadoras de pró-vírus HIV-1 que são competentes para a replicação, mas transcricionalmente inativas. Essas populações de células não são alvo de terapia antirretroviral, seja por causa de seu estado latente ou porque não podem ser alcançadas pelos medicamentos, mas ainda podem ser reativadas após a interrupção do tratamento (SONNENBERG et al., 2005).

### **1.2 Dados epidemiológicos da infecção pelo HIV**

A infecção pelo HIV e a AIDS fazem parte da Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças (Portaria de Consolidação nº 4 de 28 de setembro de 2017), sendo que, segundo o Ministério da Saúde, a AIDS é de notificação compulsória desde 1986; a infecção pelo HIV em gestantes, desde 2000; e a infecção pelo HIV, desde 2014. De acordo com o Boletim Epidemiológico HIV/AIDS, do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde, de 1980 a junho de 2020, foram identificados 1.011.617 casos de AIDS no Brasil (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Apenas em 2019 foram diagnosticados 41.909 novos casos de HIV e 37.308 casos de AIDS e, de 2007 até junho de 2020, foram notificados no Sinan 342.459



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

casos de infecção pelo HIV, sendo 152.029 (44,4%) na região Sudeste, 68.385 (20,0%) na região Sul, 65.106 (19,0%) na região Nordeste, 30.943 (9,0%) na região Norte e 25.966 (7,6%) na região Centro-Oeste. Nesse mesmo período, foi notificado no Sinan um total de 237.551 (69,4%) casos em homens e 104.824 (30,6%) casos em mulheres. Estima-se que até 2020, foram identificados aproximadamente 1 milhão de casos de AIDS no Brasil, sendo uma média de 39 mil novos casos desde 2015 (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

No Brasil, no período de 2000 até junho de 2020, foram notificadas 134.328 gestantes infectadas com HIV, das quais 8.312 no ano de 2019, com uma taxa de detecção de 2,8/mil nascidos vivos. O país tem registrado, anualmente, uma média de 39 mil novos casos de AIDS nos últimos cinco anos. O número anual de casos de AIDS vem diminuindo desde 2013, quando se observaram 43.368 casos, e em 2019 em média 37.000 casos (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; UNAIDS, 2021).

Ainda de acordo com o Ministério da Saúde (2020), embora seja observado uma diminuição dos casos de AIDS no país, principalmente nos últimos anos, cabe ressaltar que, segundo ainda o Ministério da Saúde, parte dessa redução pode estar relacionada à identificação de problemas de transferência de dados entre as esferas de gestão do SUS, o que pode acarretar diferença no total de casos entre as bases de dados municipal, estadual e federal de HIV/AIDS. O declínio no número de casos também pode decorrer de uma demora na notificação e alimentação das bases de dados do Sinan, devido à mobilização local dos profissionais de saúde ocasionada pela pandemia de covid-19.

Em parâmetro global, no final de 2017, mais de 36 milhões de pessoas viviam com a infecção pelo HIV e, estima-se que em 2020 haviam aproximadamente 37,6 milhões (HSUE; WATERS, 2021). Segundo dados do boletim epidemiológico de HIV e AIDS de 2020, ainda em 2017 aproximadamente 690 mil pessoas morreram por doenças relacionadas a AIDS. De acordo com dados do UNAIDS (2021), menos de 60% dos 37 milhões de pessoas infectadas pelo HIV estão em terapia antirretroviral.

Por fim, a prevenção do HIV e o uso de terapia antirretroviral reduziram as novas infecções por HIV em 14%, de 2,1 milhões em 2013 para 1,8 milhões em 2016



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

(UNAIDS, 2021). No entanto, a esta taxa, o declínio ainda ficará aquém da meta definida pelas Nações Unidas de <500.000 novas infecções em todo o mundo até 2020 (“2016 United Nations Political Declaration on Ending AIDS sets world on the Fast-Track to end the epidemic by 2030”, [s.d.]). Para acelerar o cumprimento desta meta, o UNAIDS definiu ambiciosas metas 90-90-90 a serem alcançadas até 2020, com as primeiras 90 definidas como 90% das pessoas infectadas pelo HIV que conhecem seu estado, e as segundas 90 definidas como 90% dos pacientes com um diagnóstico de infecção por HIV recebendo terapia antirretroviral, e o terceiro 90 definido como 90% dos pacientes tratados com terapia antirretroviral com supressão viral (PAREKH et al., 2019). Mesmo que as metas sejam desafiadoras, recentes avaliações de impacto do HIV com base na população, patrocinadas pelo Plano de Emergência do Presidente dos Estados Unidos para o Alívio da AIDS (PEPFAR), demonstraram que essas metas são alcançáveis. O primeiro e o terceiro 90 alvos requerem especificamente a entrega de testes diagnósticos de alta qualidade para identificar infecções, monitorar a eficácia da terapia antirretroviral e fornecer avaliação oportuna do controle do HIV/AIDS e do surgimento de resistência aos medicamentos tanto no indivíduo quanto na população (PAREKH et al., 2019).

### **1.3 Fisiopatologia da infecção pelo vírus do HIV**

Sabe-se que a primeira linha de defesa do corpo contra diversos microrganismos potencialmente patogênicos é a pele e a mucosa, que servem como uma barreira, fazendo parte da resposta imune inata ou inespecífica. Essas barreiras são tão importantes quanto outros componentes das respostas imunes. A imunidade local, então, limita a propagação de vírus a partir do foco de infecção e também desempenha o papel da ativação da resposta imune adaptativa (STRUMILLO et al., 2021).

Ao se falar sobre sistema imunológico temos as células dendríticas (DCs), que são células inatas do sistema imune presentes em todos os tecidos do corpo. Elas reconhecem os antígenos (Ag), participam da resposta imune inicial e após a captação e reconhecimento do Ag os apresentam e ativam as células T. Assim as células dendríticas migram do sangue para residir na periferia, onde capturam antígenos e



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

sofrem maturação (SMED-SÖRENSEN et al., 2005), além de migrarem para os nódulos linfáticos, onde se conectam com as células T virgens por meio do que é conhecido como sinapse imune, que serve para realizar a apresentação e ativar o linfócito, desencadeando uma resposta imunológica. Ademais, temos as quimosinas que desempenham um papel importante na regulação da migração e ativação de células imunes, o que é crucial para uma resposta imune antiviral abrangente (CAVE, 1996).

Dessa forma, as células dendríticas são as primeiras células imunes a encontrar o HIV (MARTÍN-MORENO; MUÑOZ-FERNÁNDEZ, 2019). Para entrar nas células, o HIV envolve seus trimeros da glicoproteína gp160 do envelope com a proteína TCD4 da superfície celular e o co-receptor (CXCR4 ou CCR5), expressos nas células T e macrófagos (Sumner et al., 2017). Além disso, o HIV-1 pode se ligar a diferentes receptores de lectina tipo C, que também são expressos nessas células. Para isso, existem dois mecanismos principais de transmissão do HIV - 1 entre as células: infecção cis, em que as células-alvo são infectadas com vírions descendentes via TCD4 e coreceptores, e os vírus são liberados por células infectadas produtivamente (COLEMAN; GELAIS; WU, 2013), e trans-infecção, que ocorre por meio de uma sinapse imunológica ou via exossômica mediada por receptores de lectina, em que as células-alvo são infectadas por vírions que são capturados pelas células do doador ao redor, e os vírus não apresentam infecção produtiva (STRUMILLO et al., 2021).

Uma vez dentro da célula, o vírus do HIV-1 é descoberto pela protease viral e sofre transcrição reversa de seu genoma de RNA e integra o DNA resultante no genoma da célula hospedeira. O DNA viral integrado é transcrito em mRNA pelas enzimas do hospedeiro, proteínas virais são traduzidas e novas partículas virais são formadas e liberadas pela célula através de brotamentos na superfície (PAREKH et al., 2019). Assim, as células hospedeiras infectadas podem reconhecer os RNAs e ativar vias de sinalização antiviral intrínseca com a produção de interferon (IFN) tipo I, induzindo múltiplos aspectos de respostas inatas e adaptativas. Este processo é mediado por receptores de reconhecimento citosólicos, como gene indutível por ácido retinóico I (RIG-I), proteína 5 associada à diferenciação de melanoma (MDA5) e



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

proteína de laboratório de genética e fisiologia 2 (LGP2), que são expressos na maioria tipos de células cutâneas e em níveis elevados após exposição ao INF tipo I (KAWAI; AKIRA, 2009).

No entanto, em algumas infecções virais, o vírus pode escapar das respostas imunológicas do hospedeiro, tornando-se latentes e invisíveis para o sistema imunológico. Assim, a transmissão e sobrevivência desses depende de sua capacidade de antagonizar ou evitar as defesas do corpo. Para que isso ocorra, o HIV-1 desenvolveu diversas estratégias para neutralizar a defesa antiviral celular (SEISSLER; MARQUET; PAILLART, 2017) e, ao mesmo tempo, o vírus se replica persistentemente no hospedeiro, causando estimulação vigorosa e sustentada de receptores de células T e regulação positiva de receptores inibitórios que levam à depleção de efetores de células TCD8 (STRUMILLO et al., 2021). Além disso, segundo estudos de Grinde et al. (2013), a estimulação antigênica persistente compromete o desenvolvimento da memória das células TCD8, permitindo a infecção quiescente onde o provírus é mantido como parte integrante do genoma do hospedeiro com replicação viral mínima (BOTTARO, LARSEN, 2008).

Ademais, o capsídeo do HIV-1 também desempenha um papel central na evasão da detecção de DNA citoplasmático, recrutando os cofatores celulares CypA e CPSF6, que encobrem a replicação do HIV-1 e evitam a detecção de DNA viral recém-sintetizado (GABUZDA et al., 1992). Outros mecanismos de evasão viral também incluem a inibição da apoptose pelos inibidores da caspase, produtores de vírus e fatores de tropismo do vírus (STRUMILLO et al., 2021). O HIV-1 persiste na forma do provírus transcricional inativo no genoma das células TCD4 das células de memória do hospedeiro por longos períodos (BOTTARO, LARSEN, 2008). E essas células não possuem os fatores de transcrição necessários para a replicação do vírus. Assim, ele pode permanecer no cérebro, onde é protegido pela barreira hematoencefálica contra a infiltração de linfócitos. Essas células e tecidos servem como reservatórios de vírus, os quais são resistentes à terapia e representam um verdadeiro desafio para a eliminação completa no hospedeiro infectado (STRUMILLO et al., 2021).



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

#### **1.4 Sistema imune do hospedeiro e o HIV**

Sendo assim, nas primeiras semanas de infecção, os níveis de anticorpos séricos para proteínas do HIV normalmente não são suficientemente elevados para permitir o diagnóstico da infecção por ELISA e imunoblot, mas altos níveis de RNA do HIV são facilmente detectáveis no plasma. Com a resolução dos sintomas, a pessoa infectada pelo HIV pode ficar completamente sem sinais ou sintomas da doença, mas a maioria experimentará depleção progressiva de TCD4, Células T da circulação e dos gânglios linfáticos. Assim, o hospedeiro permanecerá livre da AIDS até que a contagem de células TCD4 circulantes caia para níveis de 200 células/ $\mu\text{L}$  ou menos (COFFIN; SWANSTROM, 2013). Embora pessoas com níveis mais altos de vírus no plasma tendam a progredir para a deficiência imunológica da AIDS mais rapidamente, a magnitude da viremia é um indicador incompleto do ritmo de progressão da doença (LACKNER; LEDERMAN; RODRIGUEZ, 2012).

Assim, temos uma classificação imunológica proposta que descreve quatro bandas de imunodeficiência relacionada ao HIV como: nenhuma, imunodeficiência leve, avançada a grave. A probabilidade de progressão da doença para AIDS ou morte sem terapia antirretroviral aumenta com o aumento da imunodeficiência, ou seja, diminuição da contagem de células TCD4, infecções oportunistas e outras condições relacionadas ao HIV são cada vez mais prováveis com a diminuição da contagem de células TCD4, especialmente abaixo de 200 células/ $\text{mm}^3$  do sangue (MARTÍN-MORENO; MUÑOZ-FERNÁNDEZ, 2019).

#### **1.5 Diagnóstico da infecção pelo vírus do HIV**

Conhecer o quanto antes a sorologia positiva para o HIV aumenta muito a expectativa de vida de uma pessoa que vive com o vírus, pois quanto mais precoce se iniciar o tratamento, maior a chance de o vírus não progredir para AIDS. Além disso, as mães que vivem com HIV têm 99% de chance de terem filhos sem o HIV se seguirem o tratamento recomendado durante o pré-natal, parto e pós-parto (“MANUAL TÉCNICO PARA O DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV”, [s.d.]). Dessa forma, os testes diagnósticos têm desempenhado um papel central no progresso da identificação, estadiamento, início e monitoramento de indivíduos infectados e em



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

terapia antirretroviral. Eles também são úteis na vigilância e respostas a surtos, permitindo a avaliação da carga de doenças e a identificação de populações vulneráveis e “pontos críticos” de transmissão, permitindo, assim, o planejamento, as intervenções apropriadas e a alocação de recursos financeiros apropriados (PAREKH et al., 2019).

A primeira ferramenta de diagnóstico molecular para o HIV foi um teste de anticorpos IgG desenvolvido em 1985, 2 anos após o isolamento e descoberta do vírus como o agente causador da AIDS. Este teste de primeira geração foi um ELISA que usou células infectadas com HIV-1 como o antígeno (“gallo1983”, [s.d.]). Além disso, para descartar testes falso-positivos em situações como por exemplo doenças autoimunes e gravidez, e diferenciar ainda mais o HIV-1 do HIV-2, uma validação subsequente desses resultados é necessária por imunoblotting ou imunofluorescência (LORENZO-REDONDO et al., 2021).

Além do mais, há testes baseados em PCR que se baseiam na detecção de ácidos nucleicos virais. Nesses testes, o RNA viral é extraído da amostra de sangue, convertido em DNA complementar e amplificado com primers específicos para o HIV. Se feitos de forma quantificável, esses ensaios também podem ser usados para determinar a carga viral, que pode ser um importante determinante da transmissão e patogênese (LORENZO-REDONDO et al., 2021).

Podemos dividir os testes diagnósticos em quatro gerações: os de primeira geração tem o formato indireto, ou seja, a presença de anticorpos específicos é detectada por um conjugado constituído por um anticorpo anti-IgG humano. Estes ensaios são pouco específicos pelo fato de detectarem apenas IgG, e são menos sensíveis do que os ensaios de gerações posteriores. Os de segunda geração também tem formato indireto, porém, utilizam antígenos recombinantes ou peptídeos sintéticos derivados de proteínas do HIV e são mais sensíveis e específicos, por conter uma maior concentração de proteínas. Já os de terceira geração tem o formato imunométrico e utilizam antígenos recombinantes ou peptídeos sintéticos tanto na fase sólida quanto sob a forma de conjugado (“MANUAL TÉCNICO PARA O DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV”, [s.d.]).



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

Esse formato permite a detecção simultânea de anticorpos anti-HIV, IgM e IgG, deixando-os mais sensíveis se comparados aos anteriores. Por fim, um ensaio de quarta geração detecta simultaneamente o antígeno p24 e anticorpos específicos anti-HIV. O componente de detecção de anticorpo tem o formato imunométrico, portanto, detecta todas as classes de imunoglobulinas contra proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos derivados das glicoproteínas gp41 e gp120/160. Assim, o componente de detecção de antígeno p24 é constituído por um anticorpo monoclonal na fase sólida e de um conjugado constituído por um anticorpo poliespecífico contra a proteína p24 (“MANUAL TÉCNICO PARA O DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV”, [s.d.]). No entanto, de acordo com estudos, a sensibilidade do componente do antígeno p24 tem sido variável, levando a preocupações de que isso pode se traduzir em baixa precisão diagnóstica no campo para o diagnóstico de doenças agudas HIV-1 (LEWIS et al., 2015).

Quando falamos em testes rápidos os primeiros ensaios foram com teste de aglutinação MicroGenesys e o sistema de diagnóstico de uso único Abbott Murex. A principal preocupação desses primeiros testes de HIV foram as taxas consideravelmente altas de resultados falso-positivos e falso-negativos (AGHOKENG et al., 2009). O uso subsequente de diferentes formatos, como dispositivos de fluxo lateral, cartuchos de fluxo (Insti HIV-1/2) e ensaios de aglutinação modificados (Serodia e Capillus HIV-1/2), simplificou e melhorou o procedimento de teste, com maior sensibilidade e especificidade (JUAREZ et al., 2016).

Portanto, existem vários formatos de testes rápidos, e os mais utilizados, de acordo com o manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV são: dispositivos de imunocromatografia ou fluxo lateral, imunocromatografia de dupla migração (DPP), dispositivos de imunoconcentração e fase sólida. Ademais, os testes rápidos são ensaios de diagnóstico projetados para uso no Point-Of-Care (POC), que são rápidos, econômicos e fáceis de realizar (MELISSA A. FURLONG, PHDA, DANA BOYD BARR, PHDB, MARY S. WOLFF, PHDC, AND STEPHANIE M. ENGEL, 2016). Hoje, os testes rápidos geralmente são concluídos em cerca de 20 a 30 minutos, tornando-os ideais para testes e aconselhamento em centros de saúde primários e clínicas móveis. Além disso, o teste Insti HIV-1/HIV-2 requer apenas 1 minuto, com uma precisão



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

comparável à de outros testes (PAREKH et al., 2019) mas, ainda assim, o método de diagnóstico padrão ouro convencional (usado principalmente em países desenvolvidos) para infecção por HIV combina um teste ELISA de anticorpo específico seguido por um teste de confirmação por Western blot (WB) dos casos positivos (MELISSA A. FURLONG, PHDA, DANA BOYD BARR, PHDB, MARY S. WOLFF, PHDC, AND STEPHANIE M. ENGEL, 2016).

### **1.6 Tratamento da infecção pelo HIV**

Uma característica importante do HIV é sua vasta diversidade genética e rápida evolução que influencia a patogênese, transmissão, diagnóstico e manejo clínico da infecção. O vírus também possui um grande tamanho populacional e alta capacidade de se recombinar, aumentando assim a sua complexidade genética (CRAWFORD et al., 1997). Esta capacidade evolutiva é o resultado algumas propriedades desse vírus, como por exemplo: uma taxa extremamente alta de renovação, sendo produzidos pelo menos  $10^{10}$  novos vírions por dia, uma alta taxa de mutação, e uma capacidade de muitas proteínas do HIV funcionam em face de múltiplas alterações de aminoácidos (DEEKS et al., 2012).

Assim, os primeiros medicamentos antirretrovirais surgiram na década de 1980. Eles agem inibindo a replicação do HIV dentro do organismo e, conseqüentemente, evitam o enfraquecimento do sistema imunológico. O desenvolvimento e a evolução dos antirretrovirais transformaram o que antes era uma infecção quase sempre fatal em uma condição crônica controlável, apesar de ainda não haver cura (“MANUAL TÉCNICO PARA O DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV”, [s.d.]).

Dessa forma, o papel dos medicamentos antirretrovirais é interromper a replicação do HIV-1 no sangue. Com isso, após o início da terapia antirretroviral, a maioria das células infectadas morrerá (LORENZO-REDONDO et al., 2021), a carga de vírus livre cairá para níveis clinicamente indetectáveis e novas rodadas de replicação viral serão impedidas (POERAN, 2017). No entanto, apesar do uso da terapia antirretroviral, um reservatório latente de HIV-1 competente para replicação persiste nas células TCD4 de memória, deixando o uso do medicamento sem efeito sobre essas células isso culmina impedindo a cura do hospedeiro (LORENZO-



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

REDONDO et al., 2021). Além disso, as células que foram infectadas antes do início da terapia podem proliferar em números muito elevados, tanto antes como durante o tratamento. E esses provírus em expansão são uma fonte de viremia residual durante o tratamento, e podem ser uma fonte para o rebote viral após a interrupção da medicação (MELISSA A. FURLONG, PHDA, DANA BOYD BARR, PHDB, MARY S. WOLFF, PHDC, AND STEPHANIE M. ENGEL, 2016).

Com isso, o decaimento da quantidade de fitas de RNA do HIV no plasma do hospedeiro após o início da terapia antirretroviral, de acordo com estudos, pode ser dividido em quatro fases: a primeira reflete na eliminação rápida de quase todas as células infectadas com meia vida de apenas 1 a 2 dias. Na segunda fase há um declínio mais gradual, resultante da eliminação de células com meia vida de cerca de 2 a 3 semanas. A terceira fase dizima as células de meia vida mais longa, de 6 a 44 meses e, por último, uma quarta fase resultante da persistência de células TCD4 infectadas em repouso (PALMER et al., 2008). Diante de tais resultados, concluímos que a terapia antirretroviral inibe efetivamente a infecção por HIV de novas células e que a fonte de viremia persistente são células de vida longa que expressam o vírus (POERAN, 2017). Portanto, mesmo que haja uma redução extensa desse reservatório abaixo do limite de detecção do teste, tal número não é suficiente para alcançar uma remissão de longo prazo (POERAN, 2017). Por isso, o uso regular dos terapia antirretroviral é fundamental para garantir o controle da doença, prevenir a evolução para a AIDS e impedir um quadro de imunodeficiência, fechando as portas para susceptibilidade a novas infecções (PALMER et al., 2008).

Desde 1996, o Brasil distribui gratuitamente pelo SUS (Sistema Único de Saúde) todos os medicamentos terapia antirretroviral e, desde 2013, o SUS garante tratamento para todas as pessoas vivendo com HIV (PVHIV), independentemente da carga viral. Atualmente, existem 19 medicamentos, em 34 apresentações farmacêuticas (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

**1.7 Portadores do vírus da imunodeficiência humana e a coinfeção da tuberculose**

Em pacientes com HIV-1, o uso de antirretrovirais inibe a replicação viral e a infecção de novas células pelo HIV, mas, ainda assim a doença não é curada, mesmo que o vírus fique indetectável no organismo (HSUE; WATERS, 2021). Entretanto, em virtude do sucesso dos antirretrovirais, o HIV evoluiu para uma doença crônica, em que as complicações típicas da AIDS não são mais o problema dominante em muitas partes do mundo, pois o objetivo da terapia medicamentosa é evitar a evolução do quadro de HIV para AIDS (DEEKS; LEWIN; HAVLIR, 2013).

A Tuberculose é a doença oportunista relacionada à AIDS mais importante em todo o mundo e é a principal causa de mortalidade relacionada ao HIV/AIDS sendo responsável por cerca de 25% dessas mortes (LAWN; CHURCHYARD, 2009). Em comparação com pessoas sem HIV, as pessoas que vivem com HIV têm um risco 20 vezes maior de desenvolver Tuberculose (MARCY et al., 2014).

Como visto anteriormente, o HIV-1 tem uma relação direta com a depleção do sistema imunológico. Dessa forma, à medida que as contagens de células TCD4 periféricas diminuem, a suscetibilidade à tuberculose ativa e disseminada aumenta. Foi levantado que a principal causa para o aumento da suscetibilidade à tuberculose em pessoas infectadas com HIV-1 é devido a interrupções imunológicas do granuloma Mtuberculose (DIEDRICH; FLYNN, 2011).

Os granulomas consistem em uma coleção de células imunológicas organizadas que se formam em resposta à infecção por Mtuberculose. Eles geralmente consistem em macrófagos infectados e recrutados, células epitelióides diferenciadas, e são circundados por uma camada de linfócitos. Com isso, a capacidade do HIV-1 de manipular a produção de citocinas e óxido nítrico que são recrutadas para o granuloma pode desempenhar um papel importante no aumento da disseminação bacteriana (HLADIK; MCEL RATH, 2008). Granulomas em pessoas coinfectadas terão sua arquitetura prejudicada, contagens de células TCD4 reduzidas, função de células T e macrófagos prejudicadas e aumento da morte celular. (DIEDRICH; FLYNN, 2011).



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

A maior preocupação é de que a tuberculose contribui diretamente para a mortalidade em pacientes infectados pelo HIV, em vez de simplesmente estar presente como um marcador de imunodeficiência avançada, como por exemplo a candidíase oral. De acordo com estudos realizados em 2015 a partir de necrópsias de pacientes que morreram devido ao HIV, na grande maioria dos casos de HIV-tuberculose a doença foi disseminada, sendo os pulmões, baço, fígado e gânglios linfáticos os órgãos mais comumente envolvidos na autópsia. Isso destaca a extensão da doença tuberculosa em pacientes com imunodeficiência avançada relacionada ao HIV e sugere que o diagnóstico microbiológico não precisa se basear apenas no exame de amostras respiratórias (GUPTA et al., 2015).

### **1.8 Tuberculose e o sistema imune de indivíduos com HIV**

Se tratando de sistema imunológico, estudos mostraram que em comparação com uma população não infectada bem compatível, adultos infectados com HIV tratados têm níveis aproximadamente 50 a 100% mais altos da citocina inflamatória interleucina-6 (IL-6) (DEEKS, 2006). Medidas diretamente relacionadas ao sistema imune adaptativo também têm significado prognóstico durante o tratamento da doença. A taxa de aumento das células TCD4 durante o terapia antirretroviral é altamente variável. uma minoria de indivíduos bem tratados não consegue atingir os níveis normais, tradicionalmente definidos como qualquer coisa acima de 500 células/ul (DEEKS; LEWIN; HAVLIR, 2013).

Por isso, podemos dizer que a infecção crônica por HIV é uma doença de coinfeções, já que o vírus da imunodeficiência humana incapacita o sistema imunológico e permite a reativação de patógenos latentes ou aumenta a suscetibilidade a patógenos exógenos, como o *Mycrobacterium tuberculosis* (BOULOUGOURA; SERETI, 2016). Mesmo que maioria das infecções oportunistas ocorra em pacientes com contagens de células TCD4 abaixo de 200/mm<sup>3</sup>, um pequeno risco residual permanece mesmo naqueles com contagens mais altas. Uma análise recente de pacientes com contagens de células TCD4 > 200/mm<sup>3</sup> descobriu que candidíase esofágica, sarcoma de Kaposi e tuberculose pulmonar eram as condições oportunistas mais comuns na população (ZANONI; GANDHI, 2014).



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

Ainda, de acordo com o Ministério da Saúde (2021), uma pessoa vivendo com HIV tem 28 vezes mais chances de contrair tuberculose do que uma pessoa que não tem HIV (“MANUAL TÉCNICO PARA O DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV”, [s.d.]). A associação desta coinfeção é sinérgica, interativa e recíproca, com significativo impacto. Nesta situação, há um aumento da viremia plasmática com aprofundamento da imunossupressão e, por outro lado, ocorre um aumento do risco de desenvolver tuberculose, variando conforme o estágio da imunossupressão, assim como acelerada progressão da doença (LEMOS, 2008).

Dessa forma, em vez de lidar com complicações agudas potencialmente fatais, os médicos agora são confrontados com o manejo de uma doença crônica que, na ausência de cura, persistirá por muitas décadas. Assim, quando usada corretamente, a terapia antirretroviral resulta no controle rápido do HIV e na restauração parcial da função imunológica, levando à prevenção das várias complicações que definem a AIDS, mas isso não significa que a saúde foi totalmente restaurada (DEEKS; LEWIN; HAVLIR, 2013). Com isso, os indivíduos devem continuar tomando os antirretrovirais indefinidamente e, neste cenário, a inflamação crônica e a ativação imune persistem (HSUE; WATERS, 2021).

Ademais, mesmo que muitas doenças relacionadas à AIDS possam ser quase eliminadas com o uso de terapia antirretroviral, a tuberculose é uma exceção. As taxas de tuberculose permanecem várias vezes mais altas para pessoas com infecção crônica por HIV tratada, em comparação com pessoas não infectadas com HIV que vivem na mesma região (DEEKS; LEWIN; HAVLIR, 2013). Conseqüentemente, indivíduos infectados pelo HIV, tanto nas coinfeções ativas quanto nas latentes por tuberculose estão associados a biomarcadores de ativação imune, que são conhecidos por se correlacionarem com a progressão mais rápida da doença e por maior mortalidade (BOULOUGOURA; SERETI, 2016).

Como confirmação, um estudo populacional com sul-africanos infectados pelo HIV, Sullivan et al. (2015) mostrou que os pacientes com infecção tuberculosa ativa têm níveis elevados de biomarcadores inflamatórios solúveis associados à ativação de monócitos, bem como marcadores de superfície de ativação de células T em comparação com indivíduos mono infectados por HIV. Além disso, eles também



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

apresentaram que a coexpressão de CD38 e HLA-DR em células TCD4 e TCD8 é maior em indivíduos infectados pelo HIV com tuberculose latente em comparação com aqueles sem tuberculose e levantaram novamente a questão sobre o tratamento mais amplo de pacientes com HIV com tuberculose. Os pacientes com infecção tuberculosa ativa tinham contagens de células TCD4 mais baixas, então não estava claro se os níveis mais altos de ativação poderiam ser atribuídos à linfopenia, mas permanece a dúvida se esses pacientes têm inflamação residual e ativação celular mais altas após anos de terapia antirretroviral bem sucedida (BOULOUGOURA; SERETI, 2016; SULLIVAN et al., 2015).

Contudo, entre as intervenções preconizadas pelo Ministério da Saúde para controle da coinfeção tuberculose-HIV, destaca-se a testagem oportuna para HIV para todos os portadores de tuberculose, por meio do teste rápido. recomenda-se também como diretriz nacional o diagnóstico precoce da tuberculose, o tratamento da tuberculose ativa e da infecção latente e o início oportuno da terapia antirretroviral (“MINISTÉRIO DA SAÚDE Brasília - DF 2013”, 2013).

Diante disso, os pacientes devem ser testados para infecção latente de tuberculose no momento do diagnóstico de HIV. A OMS recomenda iniciar a terapia antirretroviral em todas as pessoas com HIV e tuberculose ativa, independentemente da contagem de células TCD4, e que o tratamento da tuberculose deve ser iniciado primeiro, seguido pela terapia antirretroviral nas primeiras 8 semanas de terapia (ZANONI; GANDHI, 2014) . Dados crescentes indicam o enorme benefício de sobrevivência da terapia antirretroviral para pacientes com tuberculose associada ao HIV. A estratégia de controle da tuberculose DOTS (tratamento diretamente observado, de curta duração) da Organização Mundial da Saúde (OMS) usada isoladamente oferece uma gestão de casos longe de ser ideal para pacientes individuais com tuberculose associada ao HIV e não conseguiu controlar a tuberculose em nível populacional nos ambientes com alta prevalência de HIV (LAWN; CHURCHYARD, 2009).

Sem tratamento antirretroviral, até 50% das pessoas que vivem com HIV e são diagnosticadas com tuberculose morrem durante os 6–8 meses de tratamento da tuberculose. Atualmente, não existe uma ferramenta baseada em evidências



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

internacionalmente aceita para fazer a triagem de tuberculose em pessoas que vivem com HIV. Vários estudos mostraram que os sinais e sintomas de apresentação de tuberculose em pessoas que vivem com HIV são diferentes daqueles em pessoas sem HIV para diagnosticar tuberculose. por exemplo, muitas pessoas vivendo com HIV que têm tuberculose confirmada por cultura não relatam tosse prolongada, que é uma das perguntas de rastreamento de tuberculose padrão usadas por programas nacionais de controle de tuberculose em todo o mundo (SONNENBERG et al., 2005).

Conclui-se então que o padrão ouro para o diagnóstico microbiológico de Mtuberculose depende da identificação do organismo a partir de amostras clínicas. A microscopia, sendo rápida e acessível, continua sendo a abordagem diagnóstica de primeira linha (COX et al., 2014; FRIEDRICH et al., 2013; MOLICOTTI; BUA; ZANETTI, 2014), mas sua sensibilidade depende do operador e da abundância de Mtuberculose na amostra (MOLICOTTI; BUA; ZANETTI, 2014). A cultura de Mtuberculose melhora a sensibilidade, mas tem desvantagens inerentes - o crescimento de Mtuberculose in vitro é fastidioso e tem um tempo de geração lento (20–22 h) (LAGIER et al., 2015) e, portanto, leva semanas para identificar Mtuberculose a partir de amostras (HAAS et al., 2016).

Já os métodos de diagnóstico baseados na expectoração deixam de lado a maioria dos casos de tuberculose entre aqueles com doença ativa e HIV. (FURIN et al., 2015). Porém, a maioria dos pacientes com tuberculose e / ou populações vulneráveis com risco aumentado de transmissão da tuberculose ainda não tem acesso às estratégias diagnósticas mais rápidas e atuais.(MÉNDEZ-SAMPERIO, 2017)

Por isso, a primeira prioridade para pacientes com tuberculose associada ao HIV é iniciar imediatamente o tratamento eficaz da tuberculose. uma revisão sistemática publicada por Poeran (2017) descobriu que a incidência de recidiva e/ou falha entre os pacientes tratados com terapia intermitente (três vezes por semana) para tuberculose foi duas a três vezes maior do que em pacientes que receberam uma fase intensiva diária (LORENZO-REDONDO et al., 2021; POERAN, 2017). Assim, o regime padrão ideal recomendado é 2 meses de rifampicina, isoniazida, pirazinamida



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

e etambutol seguido por 4 meses de rifampicina e isoniazida (2HRZE/4HR), com terapia administrada diariamente (HARRIES et al., 2010).

As evidências mostram que a integração da terapia preventiva com isoniazida (IPT) com a terapia antirretroviral é crucial para o sucesso do tratamento da tuberculose latente em indivíduos infectados pelo HIV, sugerindo ainda que a coinfeção por HIV pode alterar fundamentalmente a tuberculose latente e sua suscetibilidade ao tratamento (SULLIVAN et al., 2015).

Portanto, os fatores subjacentes a falha em diagnosticar rapidamente e tratar eficazmente a tuberculose são múltiplos. Pacientes coinfectados com HIV e *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtuberculose*) têm um risco muito maior de desenvolver tuberculose ativa e progresso muito mais rapidamente da infecção à doença ativa. Isso reduz o tempo disponível para diagnóstico e iniciação do tratamento. As questões em torno da estigmatização de pessoas que vivem com HIV levam à relutância em procurar assistência médica e a oferta limitada de cuidados de saúde em muitos países com poucos recursos, sem dúvida, aumenta o acesso ao tratamento. a falta de um teste rápido e confiável para tuberculose com baciloscopia negativa não só significa que muitas vezes o diagnóstico correto é perdido, mas também que os pacientes podem iniciar a terapia antituberculosa erroneamente com base apenas na apresentação clínica. como muitas outras infecções oportunistas encontradas em pacientes com HIV mimetizam a apresentação clínica da tuberculose, isso leva à administração desnecessária de medicamentos, com risco de reações adversas, interações medicamentosas e resistência aos medicamentos (MENDELSON, 2007).

### **1.9 Diagnóstico da tuberculose em indivíduos com HIV**

o diagnóstico de tuberculose é um desafio para indivíduos coinfectados pelo HIV, devido à apresentação clínica atípica e inespecífica e à sensibilidade reduzida de testes diagnósticos de rotina amplamente usados (DELANNOY; POIRIER; BELL, 2019). Os métodos disponíveis para o diagnóstico de tuberculose associada ao HIV e recomendados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) incluem baciloscopia e cultura de micobactérias (THERON et al., 2011).



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

Além disso, o diagnóstico baseado na expectoração é menos sensível em pacientes com coinfeção por HIV (STEINGART et al., 2006). Dessa forma, analisando os testes disponíveis no mercado, embora a microscopia direta tenha a vantagem de ser um teste rápido, barato e com alta especificidade para o diagnóstico de tuberculose, esse método tem baixa sensibilidade. Até o momento, os testes de diagnóstico molecular têm capacidade técnica para superar as limitações dessas técnicas convencionais de laboratório (VITTOR; GARLAND; GILMAN, 2014). A este respeito, os testes de amplificação de ácido nucleico (NAATs) desenvolvidos para detectar ácidos nucleicos complexos de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtuberculose) e o ensaio de fluxo lateral de lipoarabinomanano (LAM) na urina são os mais usados no diagnóstico de TUBERCULOSE em pacientes infectados pelo HIV (LING et al., 2008).

Analisando então tais testes, a microscopia de esfregaço procura micobactérias álcool-ácido resistentes que podem ser visualizadas no exame microscópico de esfregaços preparados a partir do escarro. A microscopia direta apresenta as vantagens de ser uma técnica barata, rápida e com alta especificidade para o diagnóstico de tuberculose em áreas endêmicas. No entanto, essa técnica tem como limitação a sensibilidade baixa e variável (20–60%) (STEINGART et al., 2006). Nesse sentido, a microscopia fluorescente é mais sensível e permite uma triagem mais rápida de um grande número de esfregaços, porém é um teste caro, mas a substituição das fontes convencionais de luz fluorescente por diodo emissor de luz fluorescente (LED) pode diminuir significativamente o custo. Portanto, uma recomendação importante da OMS para a baciloscopia é a substituição das fontes convencionais de luz fluorescente pela microscopia LED (GRAY et al., 2016; MÉNDEZ-SAMPERIO, 2017).

Já a cultura de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtuberculose) em ágar sólido ou em cultura líquida continua sendo uma boa opção de teste para o diagnóstico de tuberculose. A cultura sólida é menos cara do que a cultura líquida. No entanto, a cultura líquida é mais rápida e sensível. Vantagens importantes desse teste diagnóstico são a disponibilidade de cepas para teste de sensibilidade a drogas e para genotipagem para identificar eventos de transmissão ou surtos. As limitações importantes dessa cultura são a necessidade de infraestrutura para dar suporte aos



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

laboratórios de nível de biossegurança 3 adequados e o transporte rápido de amostras para o laboratório (MÉNDEZ-SAMPERIO, 2017). Outro modelo de testes diagnósticos importantes são os NAATs, que têm o potencial de fornecer a detecção altamente sensível de formas paucibacilares de tuberculose. Atualmente, esses métodos moleculares, como o teste de amplificação isotérmica mediado por loop (LAMP) e o Xpert Mtuberculose/RIF, estão desempenhando um papel relevante no diagnóstico da tuberculose. eles baseiam-se em técnicas de amplificação isotérmica ou reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR) para identificar rapidamente a presença de Mtuberculose e mutações associadas à resistência à rifampicina (RIF) simultaneamente (MÉNDEZ-SAMPERIO, 2017). O teste de amplificação isotérmica mediado por tuberculose-loop é um método NAAT que não depende de variações de temperatura para amplificar DNA. Uma vantagem importante desse teste é em termos de custo, pois seu resultado pode ser visualizado por meio de um display visual de fácil leitura. Em contraste, uma limitação importante deste teste é que requisitos significativos de infraestrutura são necessários (GRAY et al., 2016).

Por outro viés, o Xpert Mtuberculose/RIF é o NAAT mais amplamente adotado em todo o mundo. A OMS endossou o Xpert Mtuberculose/RIF em dezembro de 2010. Esse ensaio é um PCR em tempo real do sistema automatizado com base em cartucho para diagnóstico da tuberculose rápida e identificação simultânea de resistência à rifampicina (HELB et al., 2010) . A OMS recomenda o uso desse ensaio desde 2013 como teste diagnóstico inicial em adultos ou crianças com suspeita de tuberculose associada ao HIV ou tuberculose multirresistente. vantagens importantes deste teste incluem detecção simultânea de resistência rif, e sensibilidade relativamente alta para tuberculose com esfregaço positivo (OMONDI et al., 2019). Em contraste, as limitações são que o Xpert Mtuberculose/RIF não distingue os bacilos vivos e mortos, requer amostras de alta qualidade, tem um preço muito alto no setor privado em todo o mundo e a sensibilidade clínica com amostras com esfregaço negativo é apenas 67% (FRIEDRICH et al., 2013; MÉNDEZ-SAMPERIO, 2017). Theron et al (2011), demonstrou que a sensibilidade do Xpert Mtuberculose/RIF foi boa em casos com esfregaço positivo (95%), mas foi menor nos casos com esfregaço negativo (55%) usando cultura líquida como referência. Além disso, demonstrou



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

resultados semelhantes usando fluido de lavagem broncoalveolar (THERON et al., 2011).

A sensibilidade boa dos diagnósticos baseados na expectoração usando o ensaio Xpert Mtuberculose/RIF é devido ao fato de que este ensaio não pode ser usado para descartar tuberculose em pacientes HIV-positivos como consequência da alta taxa de tratamento empírico para tuberculose (COX et al., 2014). Além disso, a coextração de DNA de inibidores de PCR do escarro pode ser, pelo menos em parte, uma causa da diminuição da sensibilidade do teste (MÉNDEZ-SAMPERIO, 2017). Outro teste diagnóstico de tuberculose molecular promissor é a detecção de moléculas específicas de Mtuberculose estruturais, como LAM, um componente da parede celular de Mtuberculose que pode ser encontrado na urina de pacientes com tuberculose ativa. O ensaio LAM de urina é uma detecção de antígeno baseada na urina que pode permitir o início rápido da terapia, o que contribui para a redução da mortalidade em pacientes coinfectados por HIV. Uma limitação importante desse teste diagnóstico é que a aplicação desse método pode ser limitada devido à sua falta de sensibilidade para o diagnóstico de tuberculose em pacientes não infectados pelo HIV (LAWN, 2012). Por conseguinte, uma importante recomendação da OMS para este método é a sua utilização para o diagnóstico da tuberculose associada ao HIV em pacientes cuja contagem de células TCD4 é  $<100$  células/u l, e imunodeficiência avançada (MÉNDEZ-SAMPERIO, 2017). Além disso, um estudo de Shah et al. relatou que a combinação do ensaio LAM de urina com o teste de urina Xpert Mtuberculose/RIF pode ser uma oportunidade importante para melhorar o diagnóstico de tuberculose ativa em pacientes coinfectados por HIV, indicando um uso importante da urina como um tipo de amostra para o diagnóstico de HIV com tuberculose associada (SHAH et al., 2016a).

Apesar do uso crescente de novos testes diagnósticos para detecção de tuberculose ter ocorrido na última década, os testes diagnósticos moleculares atuais não são suficientemente rápidos e precisos para tratar pacientes coinfectados com HIV. Para contornar isso, está em avaliação clínica a técnica molecular Xpert Mtuberculose/RIF Ultra, um teste de maior sensibilidade devido a alvos de DNA



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

multicópias adicionais e que utiliza uma quantidade maior de DNA extraído (MÉNDEZ-SAMPERIO, 2017).

Por fim, quando se fala em tuberculose, o padrão ouro para o diagnóstico é a positividade da cultura de escarro (TOOSI, 2014). No entanto, os custos e as complexidades das culturas de rotina para tuberculose, bem como a demora no recebimento dos resultados, limitam o uso disseminado da cultura de escarro para o diagnóstico (LAWN et al., 2006; TOOSI, 2014). Além disso, métodos amplamente disponíveis, como rastreamento de sintomas, baciloscopia, radiografia de tórax, e o teste cutâneo de tuberculina tem deficiências importantes, especialmente em pessoas que vivem com HIV/AIDS (VITTOR; GARLAND; GILMAN, 2014). No entanto, até que diagnósticos mais simples, baratos e sensíveis para tuberculose estejam disponíveis em ambientes de saúde periféricos, uma estratégia deve ser desenvolvida que usa evidências atuais para combinar as ferramentas de triagem disponíveis (REID; SHAH, 2009), além de estratégias diagnósticas simples e de baixo custo que se fazem necessárias para implementar o tratamento eficaz da tuberculose no contexto da infecção epidêmica pelo HIV e aumento da resistência a múltiplas drogas (TOOSI, 2014).

Ademais, é importante ressaltar que o diagnóstico tardio de tuberculose contribui para o excesso de mortalidade entre as pessoas que vivem com HIV. Na ausência de uma ferramenta de diagnóstico de tuberculose rápida e eficaz disponível no local de atendimento, algoritmos clínicos simples devem ser usados para rastrear pessoas que vivem com HIV para tuberculose, dividindo-as em aquelas nas quais a tuberculose ativa é excluída e aquelas que precisam de mais avaliação (HARRIES et al., 2010). Além disso, em tais ambientes, uma regra de triagem simplificada usando alguns sintomas como base pode ser usada para identificar pessoas vivendo com HIV que precisam de avaliação diagnóstica adicional. Assim, sintomas como a ausência de tosse, febre, suores noturnos e perda de peso podem identificar um subconjunto de pessoas que vivem com HIV e que têm uma probabilidade muito baixa de ter tuberculose (GETAHUN et al., 2011).



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

## **2. JUSTIFICATIVA**

Seguida pela síndrome da imunodeficiência adquirida, a Tuberculose é a mais importante causa de mortalidade por agente infeccioso no mundo (CAVALIN et al., 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Apesar da tuberculose ser considerada uma das doenças mais antigas que se tem relato, ainda assim é vista como um desafio para a saúde pública mundial. Em 2018 aproximadamente 10 milhões de pessoas foram contaminadas pela doença, no qual 1,4 milhão evoluíram ao óbito (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Mesmo com o uso crescente de novos testes diagnósticos para detecção de tuberculose ter ocorrido na última década, os testes diagnósticos moleculares atuais não são suficientemente rápidos e precisos para tratar pacientes coinfetados com HIV. (MÉNDEZ-SAMPERIO, 2017). Além disso, a decisão de tratar a tuberculose ativa depende de exames microbiológicos para o organismo ou de evidências de doença compatível com tuberculose em pessoas com alto risco demográfico de exposição. O teste cutâneo da tuberculina e os testes de liberação de interferon- $\gamma$  no sangue periférico não distinguem a tuberculose ativa de uma infecção eliminada ou latente. A cultura microbiológica de micobactérias é lenta (HARRIES et al., 2010). Além do mais, as sensibilidades de cultura e microscopia para detecção de bacilos álcool-ácido resistentes e ácido nucleico por PCR são frequentemente comprometidas pela dificuldade de obtenção de amostras no local da doença (GUPTA et al., 2015). Consequentemente, é preciso testes sensíveis e rápidos para amostras clínicas de fácil obtenção, que podem ser implantados para avaliar pacientes expostos à tuberculose, discriminar a tuberculose de outras doenças infecciosas, inflamatórias ou autoimunes, e para identificar tuberculose subclínica em pacientes infectados com HIV-1 antes de iniciar a terapia antirretroviral (HAAS et al., 2016). Em resumo, os testes de diagnóstico atuais para tuberculose não estão conseguindo conter a maré de mortes por doenças com baciloscopia negativa em pacientes com HIV. O uso de definições de casos clínicos expandidos para tuberculose com esfregaço negativo, embora requeira avaliação adicional no campo, mostra uma grande promessa em locais com poucos recursos. Da mesma forma, o ensaio MODS representa um grande avanço potencial na redução do atraso no diagnóstico e determinação da resistência aos medicamentos em países



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

em desenvolvimento. O número limitado de estudos de muitas novas modalidades de diagnóstico em pacientes com tuberculose com esfregaço negativo precisa ser abordado de forma rápida e rigorosa, assim como a busca por novos alvos diagnósticos nos quais basear um teste rápido e sensível no local de atendimento (MENDELSON, 2007).



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

**3. OBJETIVOS**

**3.1 OBJETIVO GERAL**

Identificar os desafios do diagnóstico de tuberculose em pacientes portadores de HIV.

**3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Descrever a relação entre o HIV e a tuberculose;
2. Descrever quais os métodos de diagnósticos para tuberculose existentes no sistema público e privado de saúde;
3. Identificar as dificuldades do diagnóstico de tuberculose em pacientes com HIV.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

#### **4. METODOLOGIA**

##### **4.1 Desenho de estudo**

Esse estudo trata-se de uma revisão de literatura integrativa, desenvolvida a partir do método descritivo, buscando o conhecimento e as informações científicas atuais sobre as dificuldades no diagnóstico da tuberculose em pacientes com HIV.

##### **4.2 Estratégia de busca**

A revisão integrativa foi realizada conforme as normas do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and meta-Analyses) sobre estudos que avaliaram quais são e as características dos diagnósticos de tuberculose em pacientes portadores de HIV. Para tanto, realizou-se buscas de artigos online nas bases PubMed/Medline, Web of Science e Elsevier. Foram selecionados artigos publicados entre 1992 e 2021 e foram utilizados os descritores: “HIV”, “Tuberculosis” e “diagnosis”, “opportunistic diseases” e “AIDS” para identificação de publicações que avaliam os objetivos deste trabalho.

##### **4.3 Critério de Elegibilidade**

Foram inclusos nesta revisão todos os estudos do tipo primário (prospectivo, retrospectivo, caso controle, coorte e ensaios clínicos), revisões de literatura e metanálise que tiveram por objetivo investigar a relação do diagnóstico da Tuberculose em pacientes com HIV.

##### **4.4 Extração e Análise dos dados**

A forma de extração dos dados foi ordenada em: autor, país, sexo, idade, raça, escolaridade, tipo de teste diagnóstico de tuberculose, tipo de teste diagnóstico de HIV, paciente sabia do HIV no momento do diagnóstico de tuberculose, quanto tempo depois de adquirir HIV foi infectado pela tuberculose, tratamento público ou privado, número de pacientes analisados por artigo, após quanto tempo do diagnóstico iniciou o tratamento e sintomas. As populações investigadas foram divididas em Africanos (países da África), Indianos, Europeus (países da Europa, Austrália, caucasianos e brancos), e outros (América do Norte e América do Sul).



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA

## 5. RESULTADOS

Através da estratégia de busca 289 publicações foram encontradas no PubMed, 68 artigos foram adicionados através de buscas no Scielo e 62 de outras fontes, totalizando 419 artigos. Após triagem e elegibilidade do material, 73 artigos foram lidos na íntegra e, após leitura e nova triagem restaram 33 artigos para compor a revisão. Com base nos critérios estabelecidos, a figura 1 apresenta o fluxograma do trabalho executado. A exclusão de parte dos artigos ocorreu por tratarem de outras doenças, de medicações e tratamentos, de genética, de câncer ou por não tratarem sobre o diagnóstico de tuberculose em pacientes com HIV.

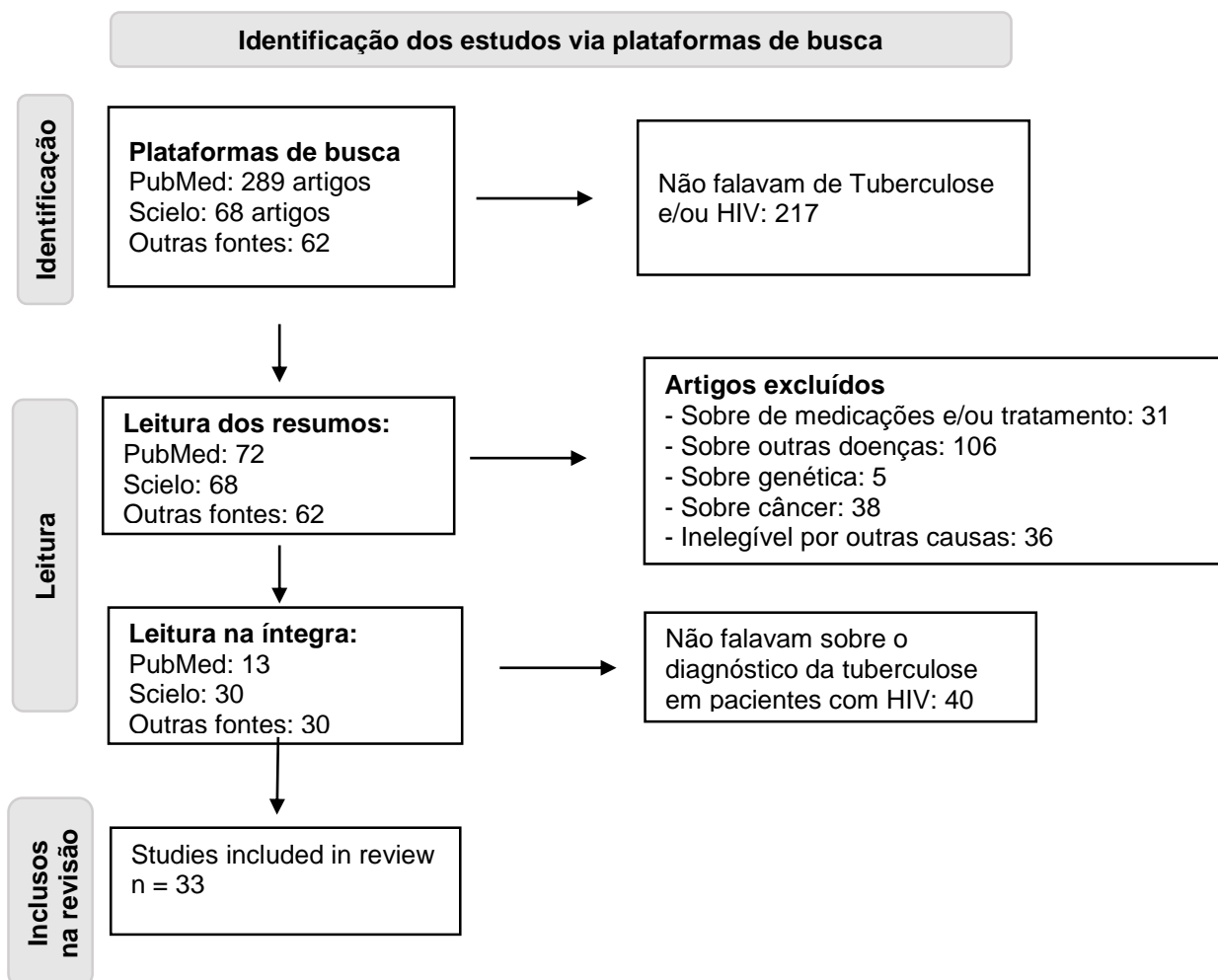


Figura 1: Fluxograma da seleção de artigos para execução do trabalho.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

### **5.1 Características epidemiológicas dos artigos incluídos na revisão integrativa.**

Após a leitura dos artigos, as características epidemiológicas foram classificadas em categorias para análise, da seguinte maneira: país, idade, sexo, escolaridade e raça dos participantes dos estudos; dispostos na Tabela 1. Além disso, as publicações presentes nessa revisão ocorreram entre os anos de 1992 e 2021 e foram elaboradas em 12 países diferentes.

Por meio da tabela 1, observou-se maior distribuição de estudos na região da África do Sul e do Brasil, sendo 16 estudos provenientes das duas regiões em conjunto. Os demais estudos são, ainda, a maioria de países do continente africano. Dessa forma, sete (21%) dos artigos foram produzidos no Brasil (BARRETO et al., 2014; FERREIRA; FLYNN, 2012; KERR-PONTES, 1997; MORIMOTO et al., 2005; ROZMAN; SANTO; ROZMAN, 2007; SARACENI et al., 2011; SILVEIRA et al., 2006), oito (24%) na África do Sul (AGIZEW et al., 2019; COX et al., 2014; DONAHOE, 2012; FERREIRA; FLYNN, 2012; GUPTA-WRIGHT et al., 2018; KRISHNAN et al., 2021; MADOU, 2013; PETER et al., 2012; SHAH et al., 2016b), dois (6%) em Gana (BJERRUM et al., 2020; JUAREZ et al., 2016) e na Índia (KRISHNAN et al., 2021; SWAMINATHAN et al., 2008), cinco (16%) na Uganda (LANCIONI et al., 2011; MARCY et al., 2014; NANTEZA et al., 2011; TOOSI, 2014; WALLIS et al., 2004) e 1 (3%) na Itália (SAUZULLO et al., 2014), Haiti (COLLINS et al., 2015), Etiópia (PALME et al., 2002), EUA (NARITA et al., 2000), México (GARCÍA-GARCÍA et al., 2000) e Zimbábue (MUSARURWA et al., 2018).

Os estudos, em sua maioria apresentaram número parecido de homens e mulheres, mas ainda houve prevalência do sexo feminino (56%) no total dos participantes. No entanto, três estudos (LAWN; FRIMPONG; NYARKO, 1997; SARACENI et al., 2011; WHITNEY et al., 2014) não trouxeram diferenciação entre os sexos e um artigo (KRISHNAN et al., 2021) teve 100% de participação feminina. A faixa etária variou de 0 a 50 anos nos artigos, sendo predominante o número de adultos entre 31 e 40 anos com 27 (82%) estudos englobando essa faixa de idade. Nos demais houve predomínio da população mais jovem, sendo 2 (6%) destes com a



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA**  
**CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**CURSO DE MEDICINA**

população de 0 a 18 anos e 3 (9%) de 19 a 30 anos. Apenas 1 (3%) englobou adultos acima dos 40 anos.

Em países africanos, ficou demonstrado que a população predominante nos estudos foi a negra (65%), seguindo por 34% brancos e 1% por hispânicos. Entretanto foi observado que a maioria dos artigos não apresentaram a informação sobre a raça (90% dos estudos).

**Tabela 1. Características epidemiológicas dos artigos analisados**

<b>Idade</b>	<b>n (%)</b>
0-18	2 (6%)
19-30	3 (9%)
31-40	27 (82%)
41-50	1 (3%)
<b>Escolaridade</b>	<b>n (%)</b>
Sem escolaridade	253 (8%)
Até ensino primário	452 (14,5%)
Ensino secundário e terciário	1.671 (53,5%)
Ensino superior	752 (24%)
Não descrevem a escolaridade	27
<b>Raça</b>	<b>n (%)</b>
Branços	173 (33,7%)
Negros	336 (65,5%)
Hispânicos	4 (0,8%)
Artigos não descrevem a raça	30
<b>País</b>	<b>n (%)</b>
África do Sul	8 (24%)
Brasil	7 (21%)
Gana	2 (6%)
Índia	2 (6%)
Zâmbia	1 (3%)
EUA	1 (3%)
México	1 (3%)
Uganda	5 (16%)
Haiti	1 (3%)
Itália	1 (3%)
Etiópia	1 (3%)
Zimbábue	1 (3%)
China	1 (3%)
Moçambique	1 (3%)
<b>Sexo</b>	<b>n (%)</b>
Feminino	11.227 (56%)
Masculino	8.646 (44%)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA**  
**CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**CURSO DE MEDICINA**

Outro dado importante para análise é a presença dos sintomas de tuberculose que levaram os participantes a fazer parte dos estudos. A tabela 2 é referente aos artigos que apresentaram os sintomas de tuberculose nos pacientes estudados. Em todos os artigos que trouxeram dados referentes a sintomatologia, a maioria incluiu tosse, febre, sudorese noturna e perda de peso. Dezenove estudos não descreveram os sintomas dos pacientes. Dois estudos (COX et al., 2014; PALME et al., 2002) trouxeram a necessidade de persistência dos sintomas de duas semanas ou mais para a realização da testagem para tuberculose.

**Tabela 2. Representação dos sintomas mais comuns encontrados nos artigos analisados.**

Sintomas	n (%)
Tosse, febre, perda de peso e sudorese noturna	6 (18%)
Tosse de 2 semanas, perda de peso, sudorese noturna, febre de 2 semanas ou mais, dor no peito ao respirar ou expectoração com sangue.	2 (6%)
Sudorese noturna e/ou perda de peso	1 (3%)
Qualquer tosse e febre	1 (3%)
Tosse, dor no peito, febre, escarro purulento, perda de peso, suores e hemoptise	1 (3%)
Tosse, dispneia, incapacidade de realizar atividades diárias habituais, perda de apetite, febre e episódios de sudorese	1 (3%)
Tosse contínua, febre, suores noturnos e perda de peso nas últimas 4 semanas,	1(3%)
Tosse de qualquer duração, hemoptise, sudorese noturna, febre ou perda de peso	1 (3%)
Não descrevem nenhum sintoma	19 (58%)

A tabela 3 apresenta ao tipo de testagem diagnóstica utilizada para tuberculose nos pacientes portadores de HIV. O teste que foi mais prevalente nos estudos foi a Pesquisa de Bacilo Álcool-ácido Resistente (BAAR), realizada a partir do escarro, presente em 16 estudos, seguido pelo teste Mtuberculose/RIF, presente em 11 artigos. No entanto, como muitos pacientes não conseguiram produzir o material para a testagem, dos 16 estudos que utilizaram BAAR, nove realizaram outro tipo de teste diagnóstico junto, que não precisasse da produção de escarro para obtenção do diagnóstico.

O segundo teste diagnóstico utilizado nos estudos foi a Prova Tuberculínica (PPD) que revela se o indivíduo já teve contato com o Bacilo, e por isso é considerado



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA**  
**CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**CURSO DE MEDICINA**

um teste auxiliar e foi utilizado em sete estudos (COLLINS et al., 2015; GARCÍA-GARCÍA et al., 2000; GUPTA et al., 2007; KERR-PONTES, 1997; MORIMOTO et al., 2005; PALME et al., 2002; SARACENI et al., 2011).

**Tabela 3. Representação dos testes de diagnóstico para tuberculose em indivíduos com HIV mais utilizados.**

Teste	n (%)
Mtuberculose/RIF, LAM, RX	2 (6%)
BAAR	7 (22%)
PPD	5 (15%)
Mtuberculose/RIF	2 (6%)
Mtuberculose/RIF, LAM	1 (3%)
LAM	2 (6%)
BAAR e LAAM	1 (3%)
PPD e BAAR	2 (6%)
Mtuberculose/RIF e microscopia de esfregaço de fluorescência	1 (3%)
BAAR e RX	3 (9%)
MycDot	1 (3%)
AMTD, LJ e BACTEC MGIT 960	1 (3%)
Mtuberculose/RIF, BAAR.	3 (9%)
Mtuberculose/RIF, Xpert Ultra	1 (3%)
RT-MTB, Mtuberculose/RIF	1 (3%)

A maioria dos estudos utilizaram mais de um tipo de teste para comparar a eficácia de cada um e comprovar o resultado. Um dos testes mais promissores era o Xpert Mtuberculose/RIF, que detecta simultaneamente o *Mycobacterium tuberculosis* e a resistência à rifampicina (RIF), diretamente do escarro, mas ele foi utilizado em todos os estudos em comparação com outros tipos de teste.

A tabela 4 destaca a natureza dos estabelecimentos de saúde que realizaram os diagnósticos assim como os tratamentos dos pacientes vivendo com o HIV e coinfectados com tuberculose. Foi identificado que 52% dos artigos (17 estudos) utilizaram o sistema público de saúde ((AGIZEW et al., 2019; BARRETO et al., 2014; BJERRUM et al., 2020; FERREIRA; FLYNN, 2012; GUPTA et al., 2007; KERKHOFF et al., 2021; LANÇIONI et al., 2011; MARTÍN-MORENO; MUÑOZ-FERNÁNDEZ, 2019; MUSARURWA et al., 2018; ROZMAN; SANTO; ROZMAN, 2007; SARACENI et al., 2011; SAUZULLO et al., 2014; SILVEIRA et al., 2006; SWAMINATHAN et al., 2008) e 5 estabelecimentos utilizaram o privado com alguma fonte de financiamento (BLANC



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

et al., 2020; COX et al., 2014; KERKHOFF et al., 2021; LAWN, 2012; SILVEIRA et al., 2006).

**Tabela 4. Detalhamento sobre a natureza do estabelecimento que realizou o diagnóstico.**

<b>Estabelecimento</b>	<b>Número de artigos</b>
Público	17 (52%)
Privado com auxílio	5 (15%)
NA	11 (33%)

Conforme apresentado na tabela 4, onze artigos não apresentaram qual a natureza dos testes, se foram realizados na rede pública ou privada (BJERRUM et al., 2020; COLLINS et al., 2015; GARCÍA-GARCÍA et al., 2000; GUPTA-WRIGHT et al., 2018; KRISHNAN et al., 2021; LAWN; FRIMPONG; NYARKO, 1997; NANTEZA et al., 2011; NARITA et al., 2000; PALME et al., 2002; PETER et al., 2012; TOOSI et al., 2013; WALLIS et al., 2004). E cinco estudos (15%) utilizaram de financiamentos para a pesquisa, compra dos testes e tratamento para os participantes (BLANC et al., 2020; COX et al., 2014; DONAHOE, 2012; LAWN et al., 2006).

Este estudo teve por objetivo identificar o tempo de início do tratamento após a confirmação do diagnóstico de tuberculose em indivíduos com HIV (tabela 5). Foi observado que 73% dos artigos não trouxeram informações sobre o tempo de início do tratamento de tuberculose após o diagnóstico. Oito estudos que trouxeram o viés de tratamento iniciaram com as medicações de 0 a 30 dias do diagnóstico (AGIZEW et al., 2019; BLANC et al., 2020; COLLINS et al., 2015; GUPTA-WRIGHT et al., 2018; LANCIONI et al., 2011; NANTEZA et al., 2011; NARITA et al., 2000; TOOSI et al., 2013) e apenas um artigo teve o início do tratamento entre 2 e 3 meses após a confirmação do diagnóstico de tuberculose (COX et al., 2014).

**Tabela 5. Tempo de início do tratamento após confirmação do diagnóstico de tuberculose em indivíduos com HIV.**

<b>Início</b>	<b>n (%)</b>
0-30 dias	8 (24%)
2-3 meses	1 (3%)
Não informado	24 (73%)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA**  
**CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**CURSO DE MEDICINA**

Vários desafios na condução dos trabalhos frente ao diagnóstico de tuberculose em indivíduos com HIV foram destacados pelos autores e observados neste estudo. A tabela 6 apresenta estas dificuldades e destaca que onze artigos não relataram esta informação.

**Tabela 6. Dificuldade enfrentada pelo profissional de saúde no diagnóstico de Tuberculose em indivíduos com HIV.**

<b>Autor</b>	<b>Dificuldades</b>
Blanc FX et al., 2020	NA
Andrew D. Kerkhoff et al., 2021	O diagnóstico foi perdido em um atendimento de saúde Atrasos relacionados ao paciente na procura de saúde
Sonya Krishnan et al., 2021	Testes apresentam menor sensibilidade em HIV avançado
Celine R. Gounder et al., 2011	Médicos erraram no diagnóstico Baciloscopia negativa
Jonathan G. Peter et al., 2012	Escarro escasso Diagnósticos incorretos
Helen S. Cox et al., 2014	Falha em solicitar o teste
Stephen D. Lawn et al., 2012	Quantidade insuficiente de material biológico
S. D. Lawn, E. H. Frimpong and E. Nyarko, 1997	NA
Stephanie Bjerrum et al., 2019	Diferença de sensibilidade e especificidade no teste. Quantidade insuficiente de material biológico Falso-positivos em participantes com CD4 $\leq$ 100
Leonardo Bruno Paz Ferreira Barreto et al., 2014	Má qualidade das amostras
Valeria Saraceni M.D. et al., 2011	Adesão dos pacientes aos testes
Tefera Agizew et al., 2019	Quantidade insuficiente de material biológico
Amita Gupta et al., 2007	Médico não enviou amostras apropriadas para cultura Amostras de material biológico insuficiente Indisponibilidade de material para coleta das amostras
S. E. Collins et al., 2015	NA
Zahra Toossi et al., 2013	NA
Cuthbert Musarurwa et al., 2018	NA
Ma. De Lourdes Garcia et al., 2000	NA
Ilaria Sauzullo et al., 2014	Problemas com os testes
Christina L. Lancioni et al., 2011	NA
MW Nanteza et al., 2011	NA
Ingel Berggren Palme et al., 2002	Sinais e sintomas insuficientes para a coleta Dificuldade de obter escarro para microscopia direta



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA**  
**CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**CURSO DE MEDICINA**

Soumya Swaminathan et al., 2008	NA
Robert S Wallis et al., 2004	NA
Masahiro Narita et al., 2000	NA
Cinthia Pedrozo et al., 2010	Baixa especificidade dos sintomas
Luciana Martins Rozman, Augusto Hasiak Santo, Mauro Abrahão Rozman, 2007	Perda de prontuário
Jussara Maria Silveira et al., 2006	Indisponibilidade da prova tuberculínica (teste) no país
Arilson Akira Morimoto et al., 2005	Solicitação de teste sorológico não é conduzida
Ligia R. S. Kerr-Pontes et al., 1997	NA
Peize Zhang et al., 2021	Pouca produção de escarro, diferença de sensibilidade entre os testes
Ankur Gupta-Wright et al., 2017	Dificuldade em expectorar
Belén Saavedra et al., 2021	Culturas apresentaram dificuldades na identificação de paucibacilares.
Nakiyingi L et al., 2015	Diferenças entre os locais de estudo em relação à tuberculose e gravidade da doença por HIV

Conforme apresentado na tabela 6, diversas dificuldades foram encontradas nos estudos. Doze artigos não trouxeram dados acerca das dificuldades no diagnóstico da tuberculose (BLANC et al., 2020; COLLINS et al., 2015; GARCÍA-GARCÍA et al., 2000; KERR-PONTES, 1997; LANCIONI et al., 2011; LAWN, 2012; MUSARURWA et al., 2018; NANTEZA et al., 2011; NARITA et al., 2000; SWAMINATHAN et al., 2008; TOOSI et al., 2013; WALLIS et al., 2004). Nove estudos relataram dificuldades acerca da obtenção do material biológico para a realização do teste (AGIZEW et al., 2019; BARRETO et al., 2014; BJERRUM et al., 2020; GUPTA-WRIGHT et al., 2018; GUPTA et al., 2007; KERKHOFF et al., 2021; LAWN, 2012; PALME et al., 2002; PETER et al., 2012), sete estudos trouxeram dificuldades acerca de erros humanos na hora de coleta do material ou de envio dos testes (COX et al., 2014; GUPTA et al., 2007; KERKHOFF et al., 2021; MADOU, 2013; PETER et al., 2012; ROZMAN; SANTO; ROZMAN, 2007) e dois artigos tiveram dificuldades relacionadas a procura e adesão dos pacientes aos estudos (KERKHOFF et al., 2021; SARACENI et al., 2011).



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

## **6. DISCUSSÃO**

Nosso estudo identificou que a faixa etária predominante observada nos artigos foi de 35 anos. O mesmo foi observado nos estudos por Blanc FX et al., 2020 e Andrew D. Kerkhoff et al., 2021 onde destacaram que a tuberculose é uma doença predominante na faixa etária que compreende entre 30 e 40 anos. Já autores como Amita Gupta et al., 2007 e Tefera Agizew et al., 2019 trabalharam com faixas etárias abaixo dos 30 anos. Apenas um estudo teve participantes acima dos 40 anos, realizado por Ilaria Sauzullo et al., 2014, confirmando assim, a menor prevalência de recorrência de coinfeção de tuberculose e HIV apartir dessa idade.

Foi observado uma ampla diversidade na origem dos artigos analisados (12 países), isso demonstra a grande atenção mundial na questão envolvendo a tuberculose e o HIV. Entretanto, em nossa análise, a maioria dos artigos (n 8) foram produzidos na África do Sul e no Brasil (n 7). No Brasil por ter um amplo acesso ao serviço público de saúde e acesso facilitado ao diagnóstico e tratamento, como trazido no estudo de Ligia R. S. Kerr-Pontes et al., 1997. Já a África do Sul foi predominante por ser um país de maior pobreza e, conseqüentemente menor acesso à informação e a serviços de saúde, tornando-se um local de maior susceptibilidade a coinfeção de HIV e tuberculose (COX et al., 2014; PETER et al., 2012).

Poucos estudos trouxeram informações quanto a raça da população estudada, mas a coinfeção foi mais prevalente na população negra, por conta da maioria dos estudos serem produzidos na África do Sul, como no estudo de Cuthbert Musarurwa et al., 2018, onde a população submetida foi 100% negra. Já em outras pesquisas, como de Masahiro Narita et al., 2000, houve predomínio da população negra, mas também teve participação, em menor número, de brancos e hispânicos. A doença do HIV e tuberculose tem por característica apresentar com maior frequência em populações negras e/ou pardas, embora a relação deste dado com as condições socioeconômicas da África possa ser mais importante do que a etnia, estudos realizados no Brasil, também evidenciam maior prevalência de TB em indivíduos desta raça (NARITA et al., 2000).



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

Quanto a escolaridade, esperávamos encontrar maior taxa de infecção associado a menor tempo de estudo, como trazido por Amita Gupta et al., 2007 e S. E. Collins et al., 2015, porém os resultados mostraram maior número de casos de HIV e tuberculose em pacientes que tinham ensino secundário ou terciário completo, como trazido nos artigos de Ma. De Lourdes Garcia et al., 2000 e Andrew D. Kerkhoff et al., 2021, sendo o oposto do esperado pelos pesquisadores, comprovando que o grau de escolaridade não interfere na propensão ao contágio as doenças.

Na observação dos resultados, houve uma pequena diferença do número de infectados entre os sexos, mostrando que a taxa de coinfeção não tem relação com a distinção entre os gêneros, mas a diferença quantitativa entre homens e mulheres apresentada nos resultados, teve grande interferência do estudo de Amita Gupta et al., 2007, que teve seus participantes 100% do sexo feminino. Mas, mesmo desconsiderando o resultado deste estudo, o número de infectados ainda predomina no sexo feminino (GUPTA-WRIGHT et al., 2018; KERKHOFF et al., 2021).

Com relação a sintomatologia clínica, tosse e febre foram relatados por todos os artigos analisados, entretanto, a duração dos sintomas ou a especificação de outros sinais foram identificados nesta análise. Tais informações já eram esperadas, pois os principais sintomas da tuberculose são febre e tosse persistente, seguido por sudorese noturna e perda de peso, que foram apresentados em seis artigos. Esperava-se que mais artigos trouxessem dados quanto a sintomatologia clínica, porém, diferente do previsto, mais de 50% dos artigos estudados não apresentaram sinais dos pacientes estudados (BLANC et al., 2020; KERKHOFF et al., 2021; KRISHNAN et al., 2021).

Sobre a natureza dos testes e dos estudos, mais de 50% foram realizados em estabelecimentos da rede pública ou financiado por algum instituto de natureza privada, o que é um dado de grande importância, pois significa maior acesso da população para o diagnóstico de tuberculose e HIV (BJERRUM et al., 2020; KERKHOFF et al., 2021). O diagnóstico precoce favorece a agilidade do início do tratamento, aumentando a chance de sobrevida e cura do paciente. Quanto aos estudos que informaram o início do tratamento, em oito artigos os pacientes iniciaram



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

com a medicação em até 30 dias, garantindo um melhor prognóstico, como descrito por Masahiro Narita et al., 2000. Porém, diferente do esperado, a maioria dos artigos (23 estudos) não informou sobre o tempo de início de tratamento.

O diagnóstico de tuberculose em pessoas vivendo com HIV/AIDS realizado apenas com a observação dos sintomas clínicos e de coleta do escarro, foi descrito pelos artigos como o mais desafiador, devido à incapacidade da produção de escarro vivenciada pelos pacientes dificultando a análise das amostras (GUPTA-WRIGHT et al., 2018; HSUE; WATERS, 2021). Além disso, as características clínicas clássicas de Tuberculose necessárias para o paciente ser submetido a testagem variaram entre os estudos, muitas vezes não sendo testados pacientes com sintomatologia clássica (tosse permanente, febre e sudorese noturna), necessitando de uma quantidade maior de sintomas ou tempo de apresentação destes, como no estudo de Helen S. Cox et al., 2014, em que o paciente precisava apresentar tosse por mais de 2 semanas, perda de peso, sudorese noturna intensa, febre por 2 semanas e dor no peito ao respirar ou expectoração com sangue, para só assim ser submetido ao teste para tuberculose. Já no estudo de Robert S Wallis et al., 2004 o paciente precisava apresentar tosse, dispnéia, incapacidade de realizar atividades diárias habituais, perda de apetite, febre e episódios de sudorese. Já em estudos como o de S. D. Lawn, E. H. Frimpong and E. Nyarko, 1997, foi necessário apresentar apenas tosse e febre, para a testagem, conseguindo assim maior sensibilidade para o diagnóstico da tuberculose.

O teste diagnóstico para tuberculose mais utilizado foi o BAAR, porém não foi o mais eficiente e de maior sensibilidade e especificidade, como apresentado por Celine R. Gounder et al., 2011 e MW Nanteza et al., 2011, sendo um problema para os locais que só apresentam esse tipo de teste. Além disso, foi observado que o teste Xpert Mtuberculose/RIF oferece muitas vantagens, como por exemplo: resultados em poucas horas, alta sensibilidade, especificidade e precisão geral para a detecção de tuberculose em pacientes infectados pelo HIV, conforme trazido pelos estudos de Belén Saavedra et al., 2021 e Cuthbert Musarurwa et al., 2018 e, apesar de limitações, que incluem uma alta taxa de falso-positivos (por isso sempre utilizado junto com outro método), de acordo com os estudos que o incluíram, esse teste trouxe uma contribuição fundamental para a prática clínica como um teste de inclusão ou exclusão



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

do diagnóstico de tuberculose, ou seja, o teste Xpert Mtuberculose/RIF é um dos mais importantes e eficientes para o diagnóstico da tuberculose em pacientes com HI/AIDS.

Testes de alta precisão são uma ferramenta importante para o início imediato do tratamento de tuberculose em pacientes vivendo com o vírus do HIV, o teste Xpert é realizada em menos de 2 horas e detecta simultaneamente o *complexo* M. tuberculosis e a resistência à rifampicina (BJERRUM et al., 2020). Com base em sua precisão e menor tempo de resposta, o Xpert MTB/RIF pode resultar em diagnóstico precoce e início do tratamento anti-tuberculose para melhorar os resultados clínicos no nível do paciente, pois quanto mais precoce for o início do tratamento, melhor seu resultado (AGIZEW et al., 2019).

Seis artigos trabalharam com o teste TB LAM, que apesar de possuir baixa sensibilidade, pode ser utilizado como um teste rápido de rotina para pessoas HIV-positivas, especialmente em emergências onde um diagnóstico oportuno de tuberculose é vital para a sobrevivência do paciente (HOSPITAL et al., 2022). Além disso, como um teste simples no ponto de atendimento que não depende da avaliação do escarro, o LAM pode auxiliar no diagnóstico de tuberculose, principalmente quando uma amostra de escarro não pode ser produzida. Ainda, esse método de testagem apresenta vantagens sobre o teste Xpert por ter baixo custo, rapidez (menos uma hora para o resultado), facilidade de uso (não requer preparação extensa da amostra) e o fato de que o teste não requer eletricidade ou instrumentos e equipamentos especiais.

Dessa forma, os pacientes com escassez de escarro podem ser a população-alvo em potencial para se beneficiar ao máximo dos testes de urina, como o teste LAM, pois não podem fazer outros testes de diagnóstico de escarro e provavelmente terão um alto rendimento de positividade no teste de lipoarabinomanano (LAM) na urina (BJERRUM et al., 2020).

Porém, esse teste apresenta sensibilidade geral mais baixa do que a meta internacionalmente sugerida de mínimo de 65% geral para testes de diagnóstico de tuberculose não baseados em escarro (BJERRUM et al., 2020). Mas ainda assim, a sensibilidade do teste Xpert foi de aproximadamente dois terços daquela observada usando o teste de local de atendimento (LAWN, 2012).



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

O teste TB LAM detectou mais da metade dos pacientes com tuberculose com imunossupressão avançada relacionada ao HIV (BJERRUM et al., 2020). Além disso, de acordo com os resultados apresentados, esse teste tem uma boa sensibilidade para diagnosticar tuberculose em indivíduos HIV-positivos com sintomas de tuberculose. Dessa forma, o teste TB LAM é um marco para as dificuldades no diagnóstico de tuberculose em pacientes com HIV, pois além de seu ótimo desempenho, ele é realizado através da análise de urina, sendo um método fácil de coleta de amostra (LANCIONI et al., 2011; PETER et al., 2012).

Destacamos neste trabalho as dificuldades encontradas durante o diagnóstico de tuberculose em pacientes vivendo com o vírus do HIV. Foi observado a dificuldade em conseguir material biológico suficiente, como no caso do escarro, como destacado nos estudos de Jonathan G. Peter et al., 2012 e Ankur Gupta-Wright et al., 2017, e dificuldades referentes aos profissionais de saúde, seja por perda dos prontuários, apresentada por Luciana Martins Rozman, Augusto Hasiak Santo, Mauro Abrahão Rozman, 2007, ou por erros na hora da testagem, apresentado no estudo de Helen S. Cox et al., 2014, o que não era esperado que ocorresse.

Outras dificuldades inesperadas também foram indisponibilidade do teste no local da pesquisa, relatado por Jussara Maria Silveira et al., 2006 e a solicitação de testes para diagnóstico de tuberculose não ser protocolo do estabelecimento de saúde em estudo (MORIMOTO et al., 2005).

Doze estudos não apresentaram os desafios no diagnóstico e/ou análise dos resultados de pacientes vivendo com o HIV e coinfectados com tuberculose (COLLINS et al., 2015; GARCÍA-GARCÍA et al., 2000; MUSARURWA et al., 2018; TOOSI et al., 2013).

Sendo assim, as dificuldades no diagnóstico da tuberculose em pacientes com HIV/AIDS são um problema vigente e atual em todo o mundo, e independente de qual seja a dificuldade encontrada, ela deve ser sanada para que melhore a acurácia diagnóstica, encurte o tempo de início do tratamento, e consequentemente aumente a expectativa de vida e o prognóstico dos pacientes com essas doenças.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

## **7. CONCLUSÃO**

Os resultados dessa revisão sistemática demonstraram grande relação entre HIV e tuberculose, já que a tuberculose é a doença recorrente mais prevalente em indivíduos com HIV. Sendo assim, concluímos com esta revisão:

1. Os testes diagnósticos mais investigados foram o teste Xpert MTB/RIF e teste de lipoarabinomanan urinário (LAM), sendo esses mais eficazes do que os outros por apresentarem um resultado rápido, boa sensibilidade e não necessitar de escarro, driblando a principal dificuldade: a obtenção de amostras de escarro em quantidade necessária e de qualidade para os testes.
2. Foram poucos estudos que fizeram um teste comparativo entre os diferentes tipos de diagnóstico, principalmente se tratando em nível nacional, já que o único teste de diagnóstico disponível pelo Sistema Único de saúde é a prova tuberculínica (PPD), provando a necessidade de investimento e abrangência de testes mais sensíveis e de melhor qualidade para os portadores de tuberculose no país.
3. Foi observado muitas dificuldades no diagnóstico da coinfeção de tuberculose e HIV, sendo as principais: quantidade e qualidade do material biológico, erros relacionados a coleta e envio dos testes, perda de prontuários e falta de segmento por parte dos pacientes.
4. Enfim, o diagnóstico de maior especificidade e rapidez de entrega de resultado diminui o tempo para o início tratamento de tuberculose assim como favorece a manutenção da terapia antirretroviral, diminuindo a evasão de pacientes e maior efetividade no tratamento de ambas as doenças. Todos estes fatores favorece o aumento da sobrevida da população acometida.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA

## 8. REFERÊNCIAS

**2016 United Nations Political Declaration on Ending AIDS sets world on the Fast-Track to end the epidemic by 2030.** . [s.l: s.n.].

AGHOKENG, A. F. et al. Inaccurate diagnosis of HIV-1 group M and O is a key challenge for ongoing universal access to antiretroviral treatment and HIV prevention in Cameroon. **PLoS ONE**, v. 4, n. 11, 6 nov. 2009.

AGIZEW, T. et al. Tuberculosis treatment outcomes among people living with HIV diagnosed using Xpert MTB/RIF versus sputum-smear microscopy in Botswana: A stepped-wedge cluster randomised trial. **BMC Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 1–9, 2019.

BALASUBRAMANIAM, M.; PANDHARE, J.; DASH, C. Immune Control of HIV. **JoLS, Journal of Life Sciences**, v. 1, n. 1, p. 1–32, 2019.

BARRETO, L. B. P. F. et al. Utilização do amplified mycobacterium tuberculosis direct test em amostras respiratórias de pacientes HIV positivos no brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 40, n. 2, p. 148–154, 2014.

BJERRUM, S. et al. Diagnostic accuracy of a novel and rapid lipoarabinomannan test for diagnosing tuberculosis among people with human immunodeficiency virus. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 7, n. 1, 2020.

BLANC, F.-X. et al. Systematic or Test-Guided Treatment for Tuberculosis in HIV-Infected Adults. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 25, p. 2397–2410, 2020.

BOTTARO, LARSEN, B. 基因的改变 NIH Public Access. **Bone**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2008.

BOULOUGOURA, A.; SERETI, I. HIV infection and immune activation. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 11, n. 2, p. 191–200, 2016.

CAVALIN, R. F. et al. TB-HIV co-infection: spatial and temporal distribution in the largest Brazilian metropolis. **Revista de Saude Publica**, v. 54, n. 112, p. 1–13, 2020.

CAVE, M. b13C = -43.74. v. 272, n. June, 1996.

COFFIN, J.; SWANSTROM, R. HIV pathogenesis: Dynamics and genetics of viral



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA

populations and infected cells. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 3, n. 1, 2013.

COLEMAN, C. M.; GELAIS, C. S.; WU, L. Cellular and viral mechanisms of HIV-1 transmission mediated by dendritic cells. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 762, p. 109–130, 2013.

COLLINS, S. E. et al. CD4 deficit and tuberculosis risk persist with delayed antiretroviral therapy: 5-year data from cipra HT-001. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 19, n. 1, p. 50–57, 2015.

COX, H. S. et al. Impact of Xpert MTB/RIF for TB Diagnosis in a Primary Care Clinic with High TB and HIV Prevalence in South Africa: A Pragmatic Randomised Trial. **PLoS Medicine**, v. 11, n. 11, 2014.

CRAVO, L. M. DE S. et al. Intraocular pressure in patients with human immunodeficiency virus, correlation with TCD4, viral load and demographic characteristics: A case–control study. **Clinical Ophthalmology**, v. 13, p. 1477–1483, 2019.

CRAWFORD, C. A. et al. Effects of repeated amphetamine treatment on the locomotor activity of the dopamine D(1A)-deficient mouse. **NeuroReport**, v. 8, n. 11, p. 2523–2527, 1997.

DEEKS, S. G. Antiretroviral treatment of HIV infected adults. **British Medical Journal**, v. 332, n. 7556, p. 1489–1493, 2006.

DEEKS, S. G. et al. International AIDS Society “Towards an HIV Cure”: Global Scientific Strategy. **Nat Med**, v. 22, n. Aids 2010, p. 839–850, 2012.

DEEKS, S. G.; LEWIN, S. R.; HAVLIR, D. V. **The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. The Lancet** Elsevier B.V., , 2013.

DELANNOY, A.; POIRIER, M.; BELL, B. **Cat and mouse: HIV transcription in latency, immune evasion and cure/remission strategies. Viruses** MDPI AG, , 18 mar. 2019.

DIEDRICH, C. R.; FLYNN, J. A. L. **HIV-1/Mycobacterium tuberculosis coinfection immunology: How does HIV-1 exacerbate tuberculosis? Infection and Immunity**, abr. 2011.

DONAHOE. 基因的改变 NIH Public Access. **Molecular and Cellular Biochemistry**,



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

v. 23, n. 1, p. 1–7, 2012.

FERREIRA, G. L.; FLYNN, M. N. Artigo Original Artigo Original. v. 34, n. 12, p. 128–139, 2012.

FRIEDRICH, S. O. et al. Assessment of the sensitivity and specificity of Xpert MTB/RIF assay as an early sputum biomarker of response to tuberculosis treatment. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 1, n. 6, p. 462–470, ago. 2013.

FURIN, J. et al. No one with HIV should die from tuberculosis. **The Lancet**, v. 386, n. 10010, p. e48–e50, 2015.

GABUZDA, D. H. et al. Role of vif in replication of human immunodeficiency virus type 1 in CD4+ T lymphocytes. **Journal of Virology**, v. 66, n. 11, p. 6489–6495, 1992.

gallo1983. [s.d.].

GARCÍA-GARCÍA, M. D. L. et al. Underestimation of mycobacterium tuberculosis infection in HIV-infected subjects using reactivity to tuberculin and anergy panel. **International Journal of Epidemiology**, v. 29, n. 2, p. 369–375, 2000.

GETAHUN, H. et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: Individual participant data meta-analysis of observational studies. **PLoS Medicine**, v. 8, n. 1, 2011.

GRAY, C. M. et al. Feasibility and operational performance of tuberculosis detection by loop-mediated isothermal amplification platform in decentralized settings: Results from a multicenter study. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 54, n. 8, p. 1984–1991, 1 ago. 2016.

GUPTA-WRIGHT, A. et al. Rapid urine-based screening for tuberculosis in HIV-positive patients admitted to hospital in Africa (STAMP): a pragmatic, multicentre, parallel-group, double-blind, randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 392, n. 10144, p. 292–301, 2018.

GUPTA, A. et al. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-infected women and their infants in Pune, India, 2002-2005. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 2, p. 241–249, 2007.

GUPTA, R. K. et al. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: A systematic review and



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

- meta-analysis. **AIDS**, v. 29, n. 15, p. 1987–2002, 24 set. 2015.
- HAAS, C. T. et al. Diagnostic “omics” for active tuberculosis. **BMC Medicine**, v. 14, n. 1, 2016.
- HARRIES, A. D. et al. The HIV-associated tuberculosis epidemic-when will we act? **Lancet**, v. 375, p. 1906–1925, 2010.
- HELB, D. et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 48, n. 1, p. 229–237, jan. 2010.
- HLADIK, F.; MCEL RATH, M. J. Setting the stage: Host invasion by HIV. **Nature Reviews Immunology**, v. 8, n. 6, p. 447–457, 2008.
- HOSPITAL, S. et al. CASE SERIES A Breakthrough in the Challenges of Tuberculosis Diagnosis : Lateral Flow Urine Lipoarabinomannan ( LAM ) Assay for the Diagnosis of Active Tuberculosis in a Subset of Human Immuno Deficiency Virus ( HIV ) Patients at Hawassa University Comprehensive. n. July, p. 393–397, 2022.
- HSUE, P. Y.; WATERS, D. D. **management**. [s.l: s.n.]. v. 16
- JUAREZ, S. I. et al. Field evaluation of four rapid tests for diagnosis of HIV infection in Panama. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 54, n. 4, p. 1127–1129, 1 abr. 2016.
- KAWAI, T.; AKIRA, S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. **International Immunology**, v. 21, n. 4, p. 317–337, 2009.
- KERKHOFF, A. D. et al. Pathways to care and preferences for improving tuberculosis services among tuberculosis patients in Zambia: A discrete choice experiment. **PLoS ONE**, v. 16, n. 8 August, p. 1–16, 2021.
- KERR-PONTES, L. R. S. Revista de Saúde Pública. v. 31, n. 4, 1997.
- KRISHNAN, S. et al. Integrative Multi-Omics Reveals Serum Markers of Tuberculosis in Advanced HIV. **Frontiers in Immunology**, v. 12, n. June, p. 1–10, 2021.
- LACKNER, A. A.; LEDERMAN, M. M.; RODRIGUEZ, B. HIV pathogenesis: The host. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 2, n. 9, 2012.
- LAGIER, J. C. et al. Current and past strategies for bacterial culture in clinical microbiology. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 28, n. 1, p. 208–236, 2015.
- LANCIONI, C. L. et al. Effects of antiretroviral therapy on immune function of HIV-



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

infected adults with pulmonary tuberculosis and CD4+ >350 cells/mm<sup>3</sup>. **Journal of Infectious Diseases**, v. 203, n. 7, p. 992–1001, 2011.

LAWN, S. D. et al. Impact of HIV infection on the epidemiology of tuberculosis in a peri-urban community in South Africa: The need for age-specific interventions.

**Clinical Infectious Diseases**, v. 42, n. 7, p. 1040–1047, 2006.

LAWN, S. D. **Point-of-care detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine for diagnosis of HIV-associated tuberculosis: A state of the art review. BMC Infectious Diseases**, 26 abr. 2012.

LAWN, S. D.; CHURCHYARD, G. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis  
Running Head: Epidemiology of TB /HIV. **Curr Opin HIV AIDS**, v. 4, n. 4, p. 325–333, 2009.

LAWN, S. D.; FRIMPONG, E. H.; NYARKO, E. Evaluation of a commercial immunodiagnostic kit incorporating lipoarabinomannan in the serodiagnosis of pulmonary tuberculosis in Ghana. **Tropical Medicine and International Health**, v. 2, n. 10, p. 978–981, 1997.

LEMOS, A. C. M. Co-infecção tuberculose/HIV. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 10, p. 753–755, 2008.

LEWIS, J. M. et al. **Field accuracy of fourth-generation rapid diagnostic tests for acute HIV-1: A systematic review. AIDS**Lippincott Williams and Wilkins, , 1 nov. 2015.

LING, D. I. et al. Commercial nucleic-acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: Meta-analyses and meta-regression. **PLoS ONE**, v. 3, n. 2, 6 fev. 2008.

LORENZO-REDONDO, R. et al. **Molecular epidemiology in the HIV and SARS-CoV-2 pandemics. Current Opinion in HIV and AIDS**Lippincott Williams and Wilkins, , 1 jan. 2021.

MADOU, M. Miniaturization in Sensors , Analytical and Biomedical Instrumentation, Application - 10. v. 60, n. 3, p. 289–294, 2013.

**MANUAL TÉCNICO PARA O DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV. .** [s.l: s.n.].

MARCY, O. et al. Causes and determinants of mortality in HIV-infected adults with



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

tuberculosis: An analysis from the CAMELIA ANRS 1295-CIPRA KH001 randomized trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 59, n. 3, p. 435–445, 1 ago. 2014.

MARTÍN-MORENO, A.; MUÑOZ-FERNÁNDEZ, M. A. **Dendritic cells, the double agent in the war against hiv-1. Frontiers in Immunology**Frontiers Media S.A., , 2019.

MELISSA A. FURLONG, PHDA, DANA BOYD BARR, PHDB, MARY S. WOLFF, PHDC, AND STEPHANIE M. ENGEL, P. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access.

**Physiology & behavior**, v. 176, n. 1, p. 100–106, 2016.

MENDELSON, M. Diagnosing tuberculosis in HIV-infected patients: Challenges and future prospects. **British Medical Bulletin**, v. 81–82, n. 1, p. 149–165, 2007.

MÉNDEZ-SAMPERIO, P. **Diagnosis of Tuberculosis in HIV Co-infected Individuals: Current Status, Challenges and Opportunities for the Future. Scandinavian Journal of Immunology**Blackwell Publishing Ltd, , 1 ago. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE Brasília - DF 2013. 2013.

MOLICOTTI, P.; BUA, A.; ZANETTI, S. Cost-effectiveness in the diagnosis of tuberculosis: Choices in developing countries. **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 8, n. 1, p. 24–38, 2014.

MORIMOTO, A. A. et al. Soroprevalência da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana em pacientes com tuberculose, em Londrina, Paraná. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 31, n. 4, p. 325–331, 2005.

MUSARURWA, C. et al. Higher serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with active pulmonary tuberculosis in hospitalised HIV infected patients in a low income tropical setting: A cross sectional study. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 18, n. 1, p. 1–9, 2018.

NANTEZA, M. W. et al. A randomized trial of punctuated antiretroviral therapy in Ugandan HIV-seropositive adults with pulmonary tuberculosis and CD4+ T-cell counts of  $\geq 350$  cells/ $\mu$ L. **Journal of Infectious Diseases**, v. 204, n. 6, p. 884–892, 2011.

NARITA, M. et al. Use of rifabutin with protease inhibitors for human immunodeficiency virus-infected patients with tuberculosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 30, n. 5, p. 779–783, 2000.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA

OMONDI, F. H. et al. HIV Subtype and Nef-Mediated Immune Evasion Function. v. 93, n. 6, 2019.

PALME, I. B. et al. Impact of human immunodeficiency virus 1 infection on clinical presentation, treatment outcome and survival in a cohort of Ethiopian children with tuberculosis. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 21, n. 11, p. 1053–1061, 2002.

PALMER, S. et al. **Low-level viremia persists for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral therapy.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <[www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0800050105](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0800050105)>.

PAREKH, B. S. et al. **Diagnosis of human immunodeficiency virus infection.** **Clinical Microbiology Reviews** American Society for Microbiology, , 1 jan. 2019.

PETER, J. G. et al. The diagnostic accuracy of urine-based Xpert MTB/RIF in HIV-infected hospitalized patients who are smear-negative or aputum scarce. **PLoS ONE**, v. 7, n. 7, p. 1–8, 2012.

POERAN. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. **Physiology & behavior**, v. 176, n. 12, p. 139–148, 2017.

REID, M. J.; SHAH, N. S. **Approaches to tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV in resource-limited settings.** **The Lancet Infectious Diseases** Lancet Publishing Group, , 2009.

ROZMAN, L. M.; SANTO, A. H.; ROZMAN, M. A. Resistência do Mycobacterium tuberculosis às drogas em pacientes HIV+ em cinco municípios da Baixada Santista, São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 5, p. 1051–1059, 2007.

SARACENI, V. et al. Physician adherence to guidelines for tuberculosis and HIV care in Rio de Janeiro, Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 15, n. 3, p. 249–252, 2011.

SAUZULLO, I. et al. Interferon- $\gamma$  release assay in HIV-infected patients with active tuberculosis: Impact of antituberculous drugs on host immune response. **New Microbiologica**, v. 37, n. 2, p. 153–161, 2014.

SCHACKER, T. W. et al. Amount of lymphatic tissue fibrosis in HIV infection predicts magnitude of HAART-associated change in peripheral CD4 cell count. **Aids**, v. 19, n. 18, p. 2169–2171, 2005.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico HIV / Aids | 2020. **Secretaria de Vigilância em Saúde**, v. 1, p. 68, 2020.

SEISSLER, T.; MARQUET, R.; PAILLART, J. C. **Hijacking of the ubiquitin/proteasome pathway by the hiv auxiliary proteins**. *Viruses* MDPI AG, , 1 nov. 2017.

SHAH, M. et al. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in HIV-positive adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2016, n. 5, 2016a.

SHAH, M. et al. **Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in HIV-positive adults**. **Cochrane Database of Systematic Reviews** John Wiley and Sons Ltd, , 10 maio 2016b.

SHARP, P. M.; HAHN, B. H. Origins of HIV and the AIDS pandemic. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 1, n. 1, set. 2011.

SILVEIRA, J. M. et al. Prevalência e fatores associados à tuberculose em pacientes soropositivos para o vírus da imunodeficiência humana em centro de referência para tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida na região sul do Rio Grande do Sul. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, n. 1, p. 48–55, 2006.

SMED-SÖRENSEN, A. et al. Differential Susceptibility to Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection of Myeloid and Plasmacytoid Dendritic Cells. **Journal of Virology**, v. 79, n. 14, p. 8861–8869, jul. 2005.

SONNENBERG, P. et al. **How Soon after Infection with HIV Does the Risk of Tuberculosis Start to Increase? A Retrospective Cohort Study in South African Gold Miners**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://jid.oxfordjournals.org/>>.

STEINGART, K. R. et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. **Lancet Infectious Diseases**, v. 6, n. 10, p. 664–674, 2006.

STRUMILLO, S. T. et al. **Host–virus interaction and viral evasion**. **Cell Biology International** Blackwell Publishing Ltd, , 1 jun. 2021.

SULLIVAN, Z. A. et al. Latent and Active Tuberculosis Infection Increase Immune Activation in Individuals Co-Infected with HIV. **EBioMedicine**, v. 2, n. 4, p. 334–340,



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

1 abr. 2015.

SWAMINATHAN, S. et al. Nutritional status of persons with HIV infection, persons with HIV infection and tuberculosis, and HIV-negative individuals from southern India.

**Clinical Infectious Diseases**, v. 46, n. 6, p. 946–949, 2008.

THERON, G. et al. Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 184, n. 1, p. 132–140, 1 jul. 2011.

TOOSI, K. 基因的改变 NIH Public Access. **Bone**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2014.

TOOSI, Z. et al. Systemic immune activation and microbial translocation in dual HIV/tuberculosis-infected subjects. **Journal of Infectious Diseases**, v. 207, n. 12, p. 1841–1849, 2013.

UNAIDS. Fact Sheet 2021 Global HIV Statistics. **Ending the AIDS epidemic**, n. June, p. 1–3, 2021.

VITTOR, A. Y.; GARLAND, J. M.; GILMAN, R. H. Molecular diagnosis of TB in the HIV positive population. **Annals of Global Health**, v. 80, n. 6, p. 476–485, 2014.

WALLIS, R. S. et al. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. **Aids**, v. 18, n. 2, p. 257–264, 2004.

WHITNEY, J. B. et al. Rapid seeding of the viral reservoir prior to SIV viraemia in rhesus monkeys. **Nature**, v. 512, n. 1, p. 74–77, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Are Updated Every Year . for the Tuberculosis**. [s.l.: s.n.].

ZANONI, B. C.; GANDHI, R. T. **Update on opportunistic infections in the era of effective antiretroviral therapy. Infectious Disease Clinics of North America** W.B. Saunders, , 2014.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

