

## **COINFEÇÃO TUBERCULOSE E HIV E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: otimização da terapia antirretroviral simultânea e manejo da Síndrome da Reconstituição Imune (IRIS)**

**Matheus Oliveira Bastos**

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz

**Rodrigo Escada**

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz

**Mayara Secco Torres da Silva**

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz

### **Resumo**

A coinfeção tuberculose-HIV permanece como importante desafio clínico e de saúde pública, especialmente em países de média e baixa renda. No Brasil, o aumento da proporção de casos de tuberculose em pessoas vivendo com HIV (PVHIV), associado à persistência do diagnóstico tardio do HIV e às desigualdades sociais, reforça a necessidade de estratégias integradas de cuidado. Este artigo revisa aspectos epidemiológicos, imunopatogênicos, diagnósticos e terapêuticos da coinfeção HIV-TB, com ênfase nas interações medicamentosas entre antirretrovirais e tuberculostáticos, no manejo da síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI) e nas políticas públicas implementadas no Sistema Único de Saúde (SUS). São discutidos avanços recentes, como a incorporação do teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB), do teste urinário LF-LAM para pessoas com imunossupressão avançada, da ampliação do acesso ao dolutegravir (DTG) e da implementação do tratamento preventivo da tuberculose com rifapentina e isoniazida (3HP). Destaca-se o papel central do SUS na incorporação tecnológica, na descentralização do cuidado e na articulação entre atenção primária e atenção especializada. Além disso, são abordados desafios persistentes relacionados à toxicidade medicamentosa, às interações farmacológicas, à tuberculose multirresistente e às dificuldades de adesão e retenção no cuidado. O artigo também enfatiza que o enfrentamento da tuberculose e da coinfeção HIV-TB exige ações intersetoriais voltadas ao combate às desigualdades sociais, incluindo estratégias de proteção social, segurança alimentar e apoio ao transporte, fundamentais para fortalecimento da cascata de cuidado e melhoria dos desfechos em saúde.

**Palavras-chave:** Tuberculose; HIV; terapia antirretroviral; síndrome inflamatória da reconstituição imune.

### **Abstract**

Tuberculosis-HIV coinfection remains a major clinical and public health challenge, particularly in low- and middle-income countries. In Brazil, the increasing proportion of

tuberculosis cases among people living with HIV (PLHIV), combined with persistent late HIV diagnosis and social inequalities, highlights the need for integrated models of care. This article reviews epidemiological, immunopathogenic, diagnostic, and therapeutic aspects of HIV-TB coinfection, with emphasis on drug-drug interactions between antiretroviral and anti-tuberculosis therapies, the management of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), and public health policies implemented within the Brazilian Unified Health System (Sistema Único de Saúde – SUS). Recent advances are discussed, including the incorporation of rapid molecular testing for tuberculosis (Xpert MTB/RIF), the LF-LAM urine assay for individuals with advanced immunosuppression, expanded access to dolutegravir (DTG), and implementation of tuberculosis preventive therapy with rifapentine and isoniazid (3HP). The article highlights the central role of SUS in technological incorporation, decentralization of healthcare delivery, and integration between primary care and specialized services. Persistent challenges related to drug toxicity, pharmacological interactions, multidrug-resistant tuberculosis, and barriers to treatment adherence and retention in care are also addressed. Furthermore, the review emphasizes that controlling tuberculosis and HIV-TB coinfection requires intersectoral strategies aimed at addressing social determinants of health, including social protection policies, food security initiatives, and transportation support, which are essential to strengthen the continuum of care and improve health outcomes among socially vulnerable populations.

**Keywords:** Tuberculosis; HIV; antiretroviral therapy; immune reconstitution inflammatory syndrome.

Dos 10,7 milhões de novos diagnósticos de tuberculose em 2024 no mundo, 5,8% ocorreram em pessoas vivendo com HIV (PHIV). Em alguns países, sobretudo na África Subsaariana, essa proporção ultrapassou 50% dos novos diagnósticos. Apesar de uma redução de 76% da mortalidade por tuberculose em PHIV entre 2010 e 2024, essa continua sendo a principal causa de morte PHIV, com 150.000 óbitos no mundo no mesmo ano. A estratégia global para o fim da tuberculose (do inglês *The End TB Strategy*) prevê diversas iniciativas para a redução de incidência e mortalidade por tuberculose, contando com medidas específicas para PHIV, como expansão do acesso a tratamento preventivo de tuberculose nesta população, incorporação de novos métodos diagnósticos para pessoas com doença avançada pelo HIV, como o antígeno urinário para diagnóstico de tuberculose (TB-LAM), e diretrizes terapêuticas que antecipam o início da terapia antirretroviral (TARV) em pessoas com coinfeção tuberculose-HIV<sup>1,2</sup>.

No Brasil, a proporção de coinfeção tuberculose-HIV teve ascensão nos últimos anos, alcançando a marca de 11,4% entre os novos diagnósticos de tuberculose em 2024. Essa população ainda enfrenta cobertura subótima de TARV (57%) e alta

mortalidade (19,6%). Esse aumento pode ser reflexo da maior proporção de testagem para HIV nos indivíduos recém-diagnosticados com tuberculose, porém indica a importância da epidemia de HIV para o controle da tuberculose no país e os desafios clínicos e programáticos para o manejo simultâneo de ambas as condições. No Brasil, assim como em outros países da América Latina, é frequente a apresentação tardia para o cuidado do HIV, com muitos indivíduos diagnosticando o HIV ou iniciando TARV já com doença avançada (contagem de Linfócitos T CD4 menor do que 200 células/mm<sup>3</sup>). Em 2022, 28,7% das PHIV recém-diagnosticadas no Brasil tiveram primeiro CD4 menor que 200 cél./mm<sup>3</sup> e 48,2% menor que 350 cél./mm<sup>3</sup>, situação com alto risco de doenças oportunistas, incluindo a tuberculose<sup>3</sup>. Dentre as medidas para o enfrentamento dessa sindemia no Brasil, destaca-se iniciativa recente do Ministério da Saúde de incluir recursos no Sistema de Monitoramento Clínico de PHIV (SIMC) para identificar e intervir sobre o tratamento preventivo de tuberculose nessa população, bem como priorizar o início de TARV em PHIV com diagnóstico de tuberculose, respeitadas as devidas indicações<sup>4</sup>. Além disso, a incorporação e ampliação dos testes de liberação de interferon-gama para tuberculose no Sistema Único de Saúde (SUS) e também sua inclusão no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar, também contribui para avanços programáticos no controle da tuberculose.

O estado do Rio de Janeiro é desproporcionalmente afetado pela tuberculose em comparação com as outras unidades federativas, atingindo o segundo maior coeficiente de incidência de tuberculose no Brasil, próximo de 75 novos diagnósticos por 100 mil habitantes-ano<sup>4</sup>. Atualmente no município do Rio de Janeiro, houve progresso no acesso ao diagnóstico e tratamento de tuberculose e HIV por meio da descentralização para a Atenção Primária e Saúde (APS), local para acolhimento e coordenação do cuidado. No entanto, pessoas com diagnóstico de coinfeção HIV-Tuberculose devem ser encaminhadas à atenção especializada para seguimento conjunto do especialista devido à complexidade do manejo<sup>5</sup>. No estado do Rio de Janeiro, a incorporação de auxílios para alimentação destinados a pessoas com tuberculose e de transporte para pessoas com tuberculose e HIV configura estratégia intersetorial relevante para redução de barreiras socioeconômicas de acesso aos serviços de saúde, podendo contribuir para o fortalecimento da cascata de cuidado e para a melhoria da vinculação, retenção e adesão terapêutica entre pessoas com coinfeção HIV-tuberculose.



## Imunopatogênese da tuberculose em PVHIV

As manifestações clínicas da tuberculose estão diretamente relacionadas à resposta imune do hospedeiro. Após a primo-infecção pelo complexo *Mycobacterium tuberculosis* por via respiratória, a maioria dos indivíduos imunocompetentes é capaz de controlar a infecção por meio da ativação macrofágica e formação de granulomas eficientes, permanecendo como portadores assintomáticos, quadro conhecido como tuberculose latente. O déficit da imunidade celular mediada por linfócitos T CD4, como no caso da infecção pelo HIV, incorre em menor produção de citocinas pró-inflamatórias, sobretudo interferon-gama, que seriam responsáveis por ativar macrófagos teciduais. O resultado disso é o controle menos eficiente da infecção por *M. tuberculosis*, levando à formação de granulomas menos organizados, com menos linfócitos T CD4, macrófagos com fagocitose ineficiente, e facilitando a disseminação da bactéria por contiguidade ou via hematogênica <sup>1,6</sup>.

A contagem de linfócitos T CD4 está diretamente relacionada ao risco de desenvolver tuberculose e às suas manifestações clínicas. PHIV com contagens de CD4 maiores que 350 células/mm<sup>3</sup> em regiões com média ou alta carga de tuberculose apresentam risco maior do que a população geral de desenvolver tuberculose, porém em geral as manifestações clínicas são similares. Valores mais baixos de CD4 estão relacionados à elevação significativa no risco de adoecimento, em geral com manifestações clínicas atípicas e maior gravidade. Consequentemente, esses indivíduos frequentemente são paucibacilares e se apresentarem mais frequentemente com formas extra-pulmonares ou disseminadas, que representam muitas vezes um desafio do ponto de vista diagnóstico <sup>7,8</sup>.

## Manifestações clínicas e diagnóstico de tuberculose em PVHIV

Em PHIV com CD4 > 350 células/mm<sup>3</sup>, a apresentação mais comum de tuberculose é pulmonar com doença predominante em lobos superiores e presença de cavitações. Esses indivíduos habitualmente são bacilíferos e não costumam evoluir para formas disseminadas caso estejam sob uso de TARV e recebendo diagnóstico e tratamento oportuno da tuberculose. O diagnóstico envolve radiografia ou tomografia de



tórax com os achados supracitados, mas é essencial confirmação microbiológica por meio de baciloscopia, cultura para micobactérias e teste rápido molecular de tuberculose (TRM-TB) em material respiratório, principalmente o escarro espontâneo. PHIV em fase de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), sobretudo naqueles com CD4 menor que 200 cél./mm<sup>3</sup>, apresentam menor frequência de tuberculose pulmonar cavitária, predominando as manifestações radiológicas de nódulos centro lobulares, infiltrados com árvore em brotamento, linfonomegalia mediastinal e derrame pleural. Infiltrado pulmonar miliar também é uma apresentação clínica relevante nessa população, sobretudo naqueles com CD4 < 50 cél./mm<sup>3</sup>. Esses indivíduos são mais comumente paucibacilares, portanto pode ser necessário escarro induzido ou broncoscopia para diagnóstico microbiológico. Manifestações extra-pulmonares também são mais frequentes nessa população, como tuberculose ganglionar, pleural, pericárdica, peritoneal, vertebral, cutânea, ocular, meníngea ou formas disseminadas. Para o diagnóstico das formas extra-pulmonares, além do exame clínico e exames de imagem específicos, é importante coleta de material do sítio suspeito, com a realização dos mesmos exames microbiológicos supracitados nas respectivas amostras biológicas (linfonodo, líquido seroso, líquor, entre outros)<sup>1,9</sup>. Ocasionalmente, pode ser necessária a realização de procedimentos invasivos, com ou sem auxílio de radiointervenção, para possibilitar a biópsia de linfonodos intra-cavitários ou outros tecidos profundos.

Em PHIV com imunossupressão avançada admitidos em hospitais, a presença de micobacteremia é relevante e está associada a alta mortalidade. Um estudo realizado no Rio de Janeiro demonstra que, no primeiro ano após diagnóstico de tuberculose em PHIV, as maiores taxas de mortalidade se concentraram nos três primeiros meses, frequentemente devido à complicação por infecção bacteriana associada<sup>10</sup>, que sempre deve ser investigada. Em situações mais graves, a pessoa pode se apresentar ao sistema de saúde com quadro de sepse, necessidade de ventilação mecânica, pancitopenias por disfunção medular, hepatoesplenomegalia, entre outros sinais de gravidade e/ou disseminação da doença. Nesse sentido, PHIV e imunossupressão relacionada devem ser submetidos a coleta de hemocultura para micobactérias ou baciloscopia e, de acordo com avaliação clínica, cultura para micobactérias do aspirado de medula óssea. Apesar de importantes para o diagnóstico, esses exames não devem atrasar o tratamento, que pode ser iniciado empiricamente em casos graves. Devido a possibilidade de

coinfecções ou diagnóstico diferencial amplo, é importante que as amostras sejam enviadas para investigação de outros micro-organismos, como micobactérias não tuberculosas (MNT), infecções fúngicas (com destaque para histoplasmose disseminada), leishmaniose visceral, e neoplasias, como linfoma e doenças relacionadas herpesvírus-8<sup>11</sup>.

Atualmente, o Ministério da Saúde recomenda o teste de fluxo lateral para detecção do antígeno lipoarabinomanano em amostra de urina (LF-LAM) em todas as PHIV com sintomas de tuberculose, independente do CD4. A eliminação de lipoarabinomanano pela urina ocorre em situações de micobacteremia, portanto este exame apresenta alta especificidade para o diagnóstico de tuberculose (>90%), no entanto sua sensibilidade é limitada pelo valor de CD4, sendo próxima de 16% em PHIV com CD4 > 200 cél./mm<sup>3</sup> e 54% naqueles com CD4 < 100 cél./mm<sup>3</sup><sup>1,8,12</sup>. Por se tratar de um teste rápido que pode ser feito de forma descentralizada, aumentando de forma significativa o rendimento no diagnóstico da tuberculose em pessoas com imunossupressão avançada. É importante destacar que, mesmo com LF-LAM reagente, é essencial que sejam realizados exames necessários para realizar o diagnóstico microbiológico, tendo em vista que esse exame também pode ser reagente em casos de infecções por outras MNT, sobretudo complexo *Mycobacterium avium-intracellulare*, mais frequente em faixas de CD4 < 50 cél./mm<sup>3</sup>. Além disso, o TRM-TB e a cultura identificam a resistência aos tuberculostáticos, possibilitando eventual ajuste do esquema terapêutico em algumas situações clínicas. Ainda assim, o resultado reagente do LF-LAM já autoriza o início da terapêutica para tuberculose e, caso não seja possível o diagnóstico microbiológico e persista a suspeita de MNT, deve-se considerar tratamento empírico nessas situações.

Na última década, houve significativo progresso nos exames diagnósticos da tuberculose, muitos dos quais estão sendo implementados pelo Ministério da Saúde. O TRM-TB classicamente feito por meio do Xpert MTB/RIF® oferece diagnóstico molecular rápido de tuberculose em diversos materiais clínicos e identifica resistência a rifampicina. Atualmente também está disponível o Xpert MTB/RIF Ultra®, que tem maior sensibilidade, capaz de detectar traços de *M. tuberculosis*, achado que deve ser valorizado em PHIV. As técnicas de cultura também avançaram e, atualmente, além dos meios sólidos classicamente empregados (Lowenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh),

também está disponível a tecnologia de cultura líquida por meio do tubo de meio de cultura com indicador do crescimento de micobactérias (BD MGIT®), possibilitando crescimento bacteriano mais rápido. As tecnologias moleculares também avançaram, e o uso de Teste de hibridação com sonda em linha – do inglês *Line Probe Assay* (LPA) também já está disponível e fornece informações sobre a sensibilidade às drogas de primeira e segunda linha de maneira mais veloz que os testes de sensibilidade tradicionais<sup>13</sup>.

### **Aspectos terapêuticos: Principais antirretrovirais e interações medicamentosas**

#### **Recomendação atual do Ministério da Saúde e Dolutegravir**

Atualmente o esquema básico para início de TARV em pessoas recém-diagnosticadas com HIV no Brasil é a combinação de dois inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeo – ITRN (tenofovir desoproxil fumarato 300 mg e lamivudina 300 mg em comprimido coformulado, TDF/3TC) e um inibidor de integrase – INSTI (dolutegravir 50 mg, DTG). Essa combinação apresenta alta eficácia virológica com redução rápida de carga viral, alta barreira genética, baixa incidência de eventos adversos e poucas interações medicamentosas<sup>9,14,15</sup>.

O esquema básico de tuberculose recomendado pela Organização Mundial da Saúde e Ministério da Saúde do Brasil é a conformulação de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (RIPE) por 2 meses, seguido de 4 meses de rifampicina com isoniazida (exceto quando do acometimento de sistema nervoso central e/ou osso, quando o tratamento total deve ser estendido para 12 meses) devido à sua maior eficácia e comodidade posológica comparada a esquemas alternativos, sendo seu principal componente a rifampicina<sup>16</sup>. Em PHIV o uso rotineiro de piridoxina está recomendado em todas as PHIV devido ao maior risco de neuropatia periférica pela isoniazida. Esquemas alternativos para tratamento da tuberculose são previstos de acordo com os protocolos nacionais para hepatopatas ou pessoas com intolerância a determinada droga do esquema. Vale ressaltar que, em caso de tratamento sem o uso da rifampicina, a duração da terapêutica deve ser estendida para 12 meses. Em casos graves e contraindicação ao uso de medicamentos por via oral, pode-se considerar esquema terapêutico intravenoso composto por quinolona (levofloxacino ou moxifloxacino),

linezolida, amicacina e/ou carbapenêmico associado ao ácido clavulânico, ressaltando-se que a escolha deve ser orientada pelos princípios do uso racional de antimicrobianos, com atenção às interações medicamentosas e aos efeitos adversos inerentes a essas drogas <sup>17</sup>.

Durante o seguimento clínico, devem ser monitoradas interações medicamentosas, eventos adversos clínicos e laboratoriais, evolução de peso corporal (considerando necessidade de ajuste posológico dos tuberculostáticos em caso de peso inferior a 50 kg ou superior a 70 kg) e busca ativa de sinais/sintomas de falha terapêutica, síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (SIRI) e toxicidade medicamentosa. O uso de inibidores de bomba de prótons, como o omeprazol e o pantoprazol, devem ser evitados, pois prejudicam a absorção da rifampicina. Os profissionais devem orientar os sinais/sintomas mais frequentemente relacionados ao uso do esquema tuberculostático, incluindo náuseas/vômitos, neuropatia periférica, epigastralgia, alteração na coloração da urina.

De forma geral, os ITRN não apresentam interações medicamentosas relevantes com os tuberculostáticos e habitualmente podem ser usados em combinação com o esquema básico de tuberculose. Estudos de farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD) demonstram redução dos níveis séricos de DTG quando co-administrado com rifampicina devido à indução de UGT1A1 e CYP3A, aumentando o metabolismo do antirretroviral <sup>18</sup>. Esses dados inicialmente motivaram a contraindicação ao uso concomitante de ambas as medicações, de modo que até 2019 o tratamento antirretroviral de pessoas com tuberculose-HIV era baseado no uso de esquemas contendo a dupla de ITRN associado a efavirenz (EFV) ou raltegravir (RAL). No entanto, estudos de PK/PD e estudos clínicos mais recentes demonstram que o uso de DTG em dose dobrada (50 mg de 12 em 12 horas) é capaz de atingir níveis séricos adequados e boa eficácia clínica mesmo na coadministração com rifampicina <sup>15,19</sup>. Esses dados embasam a recomendação atual do Ministério da Saúde de que o esquema de TARV recomendado para PHIV com tuberculose é com TDF/3TC + DTG, independentemente do valor de CD4+, sendo que o último deve ser administrado de 12 em 12 horas, quando em uso de rifampicina. O DTG deve permanecer em dose dobrada até 15 dias após o fim do tratamento da tuberculose <sup>9</sup>. Em caso de impossibilidade de via oral, o DTG pode ser administrado por via enteral.



### **Inibidores de protease**

Os inibidores de protease – IP (lopinavir, atazanavir, darunavir e ritonavir) foram a primeira classe a aumentar significativamente a expectativa de vida de PHIV em estudos clínicos, por isso inauguraram o que ficou conhecido como terapia antirretroviral altamente ativa. No entanto, devido a nível sérico errático da maioria das medicações desta classe, é necessário o uso do ritonavir como *booster* farmacológico, pois apresenta forte inibição da CYP3A4<sup>20</sup>. Como a rifampicina é uma forte indutora da CYP3A4, ela pode reduzir o nível sérico dos inibidores de protease com risco de falha virológica e emergência de resistência viral<sup>21-23</sup>. No passado, devido às escassas opções terapêuticas e a maior frequência de PHIV com resistência viral, que necessitaram de IP para composição de esquema terapêutico, utilizava-se dose aumentada de lopinavir/ritonavir com rifampicina durante o tratamento de tuberculose<sup>24</sup>. Devido ao melhor perfil de segurança e maior barreira genética, o IP de escolha no Brasil e no mundo é o darunavir/ritonavir e a recomendação atual para PHIV com tuberculose que necessitam de IP no seu esquema é alteração do esquema tuberculostático para alternativas sem rifampicina, como a substituição por rifabutina ou quinolona. Vale ressaltar que, em caso de impossibilidade de via oral, a administração dos IP/r por sonda é contra-indicada.

### **Efavirenz**

O efavirenz é um inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo que era parte do esquema básico de TARV até a implementação do DTG em 2018. A mudança foi motivada pela elevada resistência primária a esse antirretroviral em PHIV virgens de tratamento, sua baixa barreira genética, bem como ocorrência de eventos adversos neuropsiquiátricos no seu uso<sup>14</sup>. Atualmente, o efavirenz é considerado alternativa ao DTG em PHIV com tuberculose, podendo ser administrado em sua dose habitual devido à sua baixa interação com tuberculostáticos e posologia confortável, com tomada única diária em comprimido coformulado com TDF/3TC. No entanto, devido à baixa barreira genética, está contraindicado em PHIV com falha virológica prévia, e é importante que seu uso seja amparado por genotipagem pré-tratamento<sup>25-27</sup>.





### **Raltegravir**

O raltegravir é um INSTI com barreira genética menor do que o DTG. Seu uso foi recomendado pelo Ministério da Saúde em PHIV com tuberculose, com dados do estudo de fase 2 ANRS 12180 (Reflate TB), conduzido no Brasil, demonstrando não inferioridade em relação ao efavirenz<sup>28</sup>, o que não foi confirmado durante o estudo de fase 3 ANRS 12300 (Reflate TB 2), no qual se discute o uso do raltegravir apenas em casos selecionados<sup>29</sup>. Após a incorporação do DTG nas diretrizes nacionais, e dados demonstrando a possibilidade de sua administração em dose ajustada junto à rifampicina, o uso do raltegravir não é mais indicado habitualmente.

### **Rifabutina**

A rifabutina é uma rifamicina de eficácia esperada similar à da rifampicina, porém com menor potencial de indução da CYP3A4<sup>30</sup>. Seu uso está recomendado para PHIV que necessitam de IP no seu esquema de TARV, seja por resistência viral ou outras contraindicações ao efavirenz e os INI. Seu menor potencial de indução da CYP3A4 possibilita o uso concomitante com os IP<sup>31-33</sup>. Seu uso atualmente está limitado pela baixa disponibilidade da medicação no mercado, com períodos de indisponibilidade no Sistema Único de Saúde (SUS). Além disso, não há comprimido coformulado de rifabutina com outros tuberculostáticos, o que eleva significativamente a carga de comprimidos e pode dificultar a adesão ao tratamento.

### **Casos especiais**

#### **Disfunção renal**

A disfunção renal é frequente em PHIV, seja lesão renal aguda secundária a infecções bacterianas, nefrotoxicidade medicamentosa (TDF, anfotericina, cotrimoxazol, entre outros), nefropatia pelo HIV, ou mesmo doença renal crônica pelo envelhecimento e presença de comorbidades (hipertensão arterial, diabetes mellitus, entre outras). O tratamento da tuberculose em PHIV com disfunção é desafiador, pois existe contraindicação relativa ao uso do TDF, componente essencial do esquema básico, em pessoas com taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60 mL/min<sup>34</sup>. Além das correções de dose para função renal necessárias para os antirretrovirais e para



os tuberculostáticos (nesse caso com TFG < 30 mL/min), idealmente o TDF deve ser substituído. As principais alternativas ao TDF são a zidovudina (AZT) e o abacavir (ABC), antirretrovirais menos eficazes com mais eventos adversos. O uso de esquema sem ITRN é possível, como a combinação de DTG com Darunavir/ritonavir, no entanto nesse caso a rifampicina precisa ser substituída por rifabutina ou quinolona, o que aumenta a carga de comprimidos tuberculostáticos, e possivelmente diminui a eficácia do esquema (no caso de esquema sem rifamicina). Atualmente, PHIV com disfunção renal podem se beneficiar de terapia dupla com lamivudina e dolutegravir, porém esse esquema não está recomendado rotineiramente para PHIV com coinfeção por tuberculose, devido à ausência de estudos clínicos <sup>9</sup>.

### **Gestantes**

Gestantes vivendo com HIV com coinfeção com tuberculose devem ser acompanhadas em serviços especializados com equipe multidisciplinar e experiência na condução de ambas as condições nessa população. O esquema RIPE é seguro nesta população e piridoxina deve ser prescrita de maneira rotineira. Os antirretrovirais mais comumente empregados em PHIV com coinfeção por tuberculose (ITRN, DTG e efavirenz) são seguros na gestação, portanto a recomendação de TARV em gestantes é a mesma que em outras PHIV, preferencialmente com TDF/3TC e DTG dose dobrada <sup>35</sup>. Dados preliminares de um estudo de gestantes vivendo com HIV em Botswana demonstraram aumento do risco de defeitos do tubo neural em gestantes expostas ao DTG, porém os dados foram atualizados e demonstrou-se que essa associação não apresentava significância estatística <sup>36</sup>. Estudos subsequentes reforçaram a segurança do DTG na gestação <sup>37</sup>.

### **Tuberculose multirresistente (MDR)**

Atualmente, a depender da gravidade clínica, os esquemas para tuberculose MDR envolvem a combinação de bedaquilina, linezolida, terizidona e levofloxacino ou de bedaquilina, pretomanida e linezolida. Do ponto de vista das interações medicamentosas, a mais importante é entre efavirenz e bedaquilina, com risco de redução do nível sérico de bedaquilina pela moderada indução de CYP3A4 <sup>38,39</sup>. Os IP podem aumentar o nível sérico da bedaquilina pela forte inibição de CYP3A4, no

entanto, esta interação não contraindica o uso concomitante dessas medicações, desde que haja monitoramento eletrocardiográfico adequado pelo risco de alargamento de intervalo QT pela bedaquilina<sup>40,41</sup>. A tabela 1 sintetiza as principais interações medicamentosas entre as classes de antirretrovirais e os tuberculostáticos utilizados no contexto da coinfeção HIV-TB. Contudo, é de extrema importância ressaltar que o manejo das interações medicamentosas entre os esquemas tuberculostáticos e a terapia antirretroviral deve ser invariavelmente discutido em conjunto com o infectologista de referência.



**Tabela 1** - Interações medicamentosas entre antirretrovirais e tuberculostáticos na coinfeção HIV-TB

ARVs organizados por classe. Tuberculostáticos: rifampicina (R), rifabutina (Rfb), rifapentina (Rpt/3HP), isoniazida (H), pirazinamida (Z), etambutol (E), bedaquilina (Bdq), linezolida (Lzd), moxifloxacino (Mfx), clofazimina (Cfz).

Antirretroviral	Classe	Tuberculostático	Mecanismo de Interação	Impacto no Nível Sérico	Conduta Recomendada
<b>ITRN — Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeo</b>					
TDF / 3TC	ITRN	Rifampicina	Sem interação farmacocinética relevante (clearance renal, independente de CYP)	→ Sem impacto	[SEM AJUSTE] Dose padrão. Esquema de primeira escolha para PVHIV com TB.
TDF / 3TC	ITRN	Rifabutina	Sem interação farmacocinética relevante	→ Sem impacto	[SEM AJUSTE] Dose padrão.
TDF / 3TC	ITRN	Rifapentina (3HP)	Indução mínima de UGT/CYP (dose semanal); efeito muito menor que rifampicina diária	→ Sem impacto	[SEM AJUSTE] Dose padrão. 3HP é o esquema preferencial de TPT para PVHIV em uso de DTG ou TDF/3TC.
TDF / 3TC	ITRN	Isoniazida / Pirazinamida / Etambutol	Sem interação farmacocinética relevante	→ Sem impacto	[SEM AJUSTE] Dose padrão.
AZT	ITRN	Rifampicina	Indução da glucuronidação (UGT) → ↑ metabolismo do AZT	↓ AZT ~35%	[AJUSTE DE DOSE] Monitorar eficácia virológica (CV 4-8 sem). Preferir TDF/3TC sempre que possível.
AZT	ITRN	Isoniazida	Toxicidade neurológica aditiva (neuropatia periférica)	Risco tóxico ↑	[MONITORAR] Monitorar neuropatia. Piridoxina 50mg/dia obrigatória. Preferir TDF/3TC.
AZT	ITRN	Linezolida	Mielossupressão aditiva: anemia, leucopenia e trombocitopenia por ambos	Toxicidade ↑↑	[CONTRAINDICADO] EVITAR. Substituir AZT por TDF ou ABC. Se impossível: hemograma semanal.

Antirretroviral	Classe	Tuberculostático	Mecanismo de Interação	Impacto no Nível Sérico	Conduta Recomendada
<b>INNTR — Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeo</b>					
<b>Efavirenz (EFV)</b>	INNTR	<i>Rifampicina</i>	Indução de CYP3A4/CYP2B6 pela rifampicina → ↑ metabolismo do EFV (efeito moderado pela auto-indução do EFV)	↓ <b>EFV leve</b>	<b>[MONITORAR]</b> Manter 600mg/dia (não aumentar). Genotipagem pré-tratamento obrigatória. Dados clínicos favoráveis.
<b>Efavirenz (EFV)</b>	INNTR	<i>Rifabutina</i>	EFV induz CYP3A4 → ↑ metabolismo da rifabutina	↓ <b>Rfb</b>	<b>[AJUSTE DE DOSE]</b> Aumentar Rfb para 450mg/dia (vs padrão 300mg/dia). Monitorar eficácia antituberculosa.
<b>Efavirenz (EFV)</b>	INNTR	<i>Bedaquilina</i>	Indução moderada de CYP3A4 pelo EFV → ↑ metabolismo da bedaquilina	↓↓ <b>Bdq ~44%</b>	<b>[CONTRAINDICADO]</b> CONTRAINDICADO. Risco de subterapia e falha do esquema MDR. Substituir EFV por DTG.
<b>INSTI — Inibidores de Integrase</b>					
<b>Dolutegravir (DTG)</b>	INSTI	<i>Rifampicina</i>	Indução de UGT1A1 e CYP3A4 → ↑ metabolismo do DTG	↓↓ <b>DTG ~57%</b>	<b>[AJUSTE DE DOSE]</b> DTG 50mg 12/12h (dose dobrada). Retornar ao padrão 15 dias após término da TB. Verificar CV em 4 semanas.
<b>Dolutegravir (DTG)</b>	INSTI	<i>Rifabutina</i>	Indução leve de UGT1A1 pela rifabutina	↓ <b>DTG leve</b>	<b>[SEM AJUSTE]</b> Dose padrão 50mg/dia. Sem ajuste necessário.
<b>Dolutegravir (DTG)</b>	INSTI	<i>Rifapentina (3HP)</i>	Indução mínima de UGT1A1/CYP3A4 (dose semanal); efeito muito menor que rifampicina diária	↓ <b>DTG mínimo</b>	<b>[SEM AJUSTE]</b> Dose padrão 50mg/dia. SEM ajuste (diferente da rifampicina diária). 3HP é seguro com DTG padrão.
<b>Dolutegravir (DTG)</b>	INSTI	<i>Isoniazida / Pirazinamida / Etambutol</i>	Sem interação farmacocinética relevante	→ <b>Sem impacto</b>	<b>[SEM AJUSTE]</b> Dose padrão. TDF/3TC + DTG + RIPE é o esquema de referência para TB-HIV.
<b>Raltegravir (RAL)</b>	INSTI	<i>Rifampicina</i>	Indução de UGT1A1 pela rifampicina → ↑ metabolismo do RAL	↓↓ <b>RAL ~61%</b>	<b>[CONTRAINDICADO]</b> EVITAR. Preferir DTG 50mg 12/12h. Se RAL indispensável: 800mg 12/12h, mas NÃO é recomendado rotineiramente.

Antirretroviral	Classe	Tuberculostático	Mecanismo de Interação	Impacto no Nível Sérico	Conduta Recomendada
<b>Raltegravir (RAL)</b>	INSTI	<i>Rifabutina</i>	Sem interação farmacocinética clinicamente relevante	→ <b>Sem impacto</b>	<b>[SEM AJUSTE]</b> Dose padrão 400mg 12/12h.
<b>IP/r — Inibidores de Protease Potenciados com Ritonavir</b>					
<b>Darunavir/r (DRV/r)</b>	IP/r	<i>Rifampicina</i>	CYP3A4: indução pela rifampicina prevalece sobre inibição pelo ritonavir → ↓ acentuado do DRV	↓↓↓ <b>DRV &gt;80%</b>	<b>[CONTRAINDICADO]</b> CONTRAINDICADO. Substituir rifampicina por rifabutina 150mg/dia OU quinolona no esquema TB.
<b>Darunavir/r (DRV/r)</b>	IP/r	<i>Rifabutina</i>	Ritonavir inibe CYP3A4 → ↑ acentuado dos níveis de rifabutina (~3x)	↑↑ <b>Rfb</b>	<b>[AJUSTE DE DOSE]</b> Rfb 150mg/dia (reduzir dose vs padrão 300mg). Monitorar uveíte, artralgias e leucopenia.
<b>Darunavir/r (DRV/r)</b>	IP/r	<i>Bedaquilina</i>	Ritonavir inibe CYP3A4 → ↑ exposição à bedaquilina; risco de prolongamento QTc	↑ <b>Bdq</b>	<b>[MONITORAR]</b> Usar com cautela. ECG basal e a cada 2 semanas. Suspender se QTc ≥500ms.
<b>Lopinavir/r (LPV/r)</b>	IP/r	<i>Rifampicina</i>	CYP3A4: indução pela rifampicina > inibição pelo ritonavir → ↓ acentuado do LPV	↓↓↓ <b>LPV &gt;75%</b>	<b>[CONTRAINDICADO]</b> CONTRAINDICADO. Substituir rifampicina por rifabutina 150mg/dia.
<b>Lopinavir/r (LPV/r)</b>	IP/r	<i>Rifabutina</i>	Ritonavir inibe CYP3A4 → ↑ níveis de rifabutina	↑↑ <b>Rfb</b>	<b>[AJUSTE DE DOSE]</b> Rfb 150mg/dia. Monitorar toxicidade da rifabutina.
<b>Atazanavir/r (ATV/r)</b>	IP/r	<i>Rifampicina</i>	Mesmo mecanismo dos demais IP/r (indução CYP3A4 pela rifampicina)	↓↓↓ <b>ATV</b>	<b>[CONTRAINDICADO]</b> CONTRAINDICADO. Substituir por rifabutina 150mg/dia.
<b>Atazanavir/r (ATV/r)</b>	IP/r	<i>Rifabutina</i>	Ritonavir inibe CYP3A4 → ↑ níveis de rifabutina	↑↑ <b>Rfb</b>	<b>[AJUSTE DE DOSE]</b> Rfb 150mg/dia. Monitorar toxicidade.
<b>ATENÇÃO ESPECIAL — Interações com Bedaquilina (esquemas TB-MDR/XDR)</b>					
<b>Bedaquilina (Bdq)</b>	TB-MDR	<i>Efavirenz</i>	Indução moderada de CYP3A4 pelo EFV → ↑ metabolismo da bedaquilina	↓↓ <b>Bdq ~44%</b>	<b>[CONTRAINDICADO]</b> CONTRAINDICADO. Risco de subterapia e falha terapêutica. Substituir EFV por DTG.

Antirretroviral	Classe	Tuberculostático	Mecanismo de Interação	Impacto no Nível Sérico	Conduta Recomendada
<b>Bedaquilina (Bdq)</b>	TB-MDR	<i>Qualquer IP/r</i>	Ritonavir/cobicistate inibe CYP3A4 → ↑ exposição à bedaquilina e risco de QTc prolongado	↑ <b>Bdq</b>	<b>[MONITORAR]</b> Usar com cautela. ECG basal + a cada 2 semanas. Suspender se QTc ≥500ms.
<b>Bedaquilina (Bdq)</b>	TB-MDR	<i>Moxifloxacino</i>	Prolongamento do QTc aditivo (independente de interação farmacocinética)	<b>QTc ↑↑ aditivo</b>	<b>[CONTRAINDICADO]</b> EVITAR se QTc basal >450ms. Se indispensável: ECG a cada 2 semanas. Suspender se QTc ≥500ms.
<b>Bedaquilina (Bdq)</b>	TB-MDR	<i>Clofazimina</i>	Prolongamento aditivo de QTc; resistência cruzada potencial via mutações em Rv0678	<b>QTc ↑ aditivo</b>	<b>[MONITORAR]</b> Monitorar ECG (basal e a cada 4 semanas). Suspender se QTc ≥500ms. Vigilância para Rv0678.
<b>Bedaquilina (Bdq)</b>	TB-MDR	<i>Dolutegravir (DTG)</i>	Sem interação farmacocinética clinicamente relevante documentada	→ <b>Sem impacto</b>	<b>[SEM AJUSTE]</b> Combinação segura. Monitorar QTc conforme protocolo padrão da bedaquilina.

### Legenda

	CONTRAINDICADO: combinação deve ser evitada; substituir fármaco
	AJUSTE DE DOSE: alterar posologia de um ou ambos os fármacos
	MONITORAR: uso possível com vigilância clínica/ECG/laboratorial
	SEM AJUSTE: dose padrão; sem interação clinicamente relevante

**Notas clínicas:** (1) DTG 50mg 12/12h durante todo o tratamento com rifampicina; retornar à dose padrão 15 dias após término; verificar carga viral em 4 semanas. (2) PVHIV em uso de qualquer IP/r com rifampicina: CONTRAINDICADO — substituir por rifabutina 150mg/dia. (3) Bedaquilina: ECG basal obrigatório; monitorar a cada 2 semanas se combinada com IP/r ou moxifloxacino; suspender se QTc ≥500ms. (4) Piridoxina 50mg/dia obrigatória para todas as PVHIV em uso de isoniazida. (5) Rifapentina semanal (3HP) NÃO requer ajuste de dose do DTG — diferentemente da rifampicina diária.

**Fontes:** MS — PCDT Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos: Módulo 2 (2024); Meintjes G & Maartens G. *NEJM* 2024;391:343-355; Dooley KE et al. *Clin Infect Dis* 2020;70:549-556; Barcelo C et al. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:2690-2697; Svensson EM et al. *AAC* 2013;57:2780-2787; WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis: Module 4 (2025).

## Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (SIRI)

A SIRI consiste numa inflamação localizada ou sistêmica consequente de recuperação imune provocada pelo início (em PHIV virgens de tratamento) ou reinício (em PHIV em descontinuação de seguimento) de TARV. Nas primeiras semanas a meses após o início de TARV, pode haver surgimento de novas doenças oportunistas que estavam assintomáticas ou oligossintomáticas (SIRI por desmascaramento) ou piora de doenças oportunistas previamente diagnosticadas (SIRI paradoxal). PHIV com  $CD4 < 200 \text{ cél./mm}^3$  estão sob maior risco, e a tuberculose é uma das principais condições cuja piora clínica por SIRI pode incorrer em complicações e óbito, sobretudo em indivíduos com tuberculose no sistema nervoso central <sup>42</sup>. Não há consenso sobre critérios objetivos para diagnosticar essa síndrome, mas há estudos que propõem que, além da piora clínica, seja evidenciada queda de carga viral do HIV de pelo menos 1  $\log_{10}$  ou aumento de  $CD4$  <sup>43</sup>. Como pode ter diversas manifestações clínicas a depender da doença oportunista causadora e do órgão acometido, o diagnóstico costuma ser de exclusão, após descartar outras causas de piora clínica.

O diagnóstico diferencial da SIRI é amplo, e deve ser diferenciado de piora clínica por outras doenças oportunistas, falha terapêutica da tuberculose (má adesão, interações medicamentosas, resistência aos tuberculostáticos), outras infecções ou etiologias não infecciosas. Eventualmente, a SIRI pode ter como única manifestação a febre. Em pacientes hospitalizados, a ocorrência de nova febre deve ensejar investigação de infecções relacionadas à assistência à saúde (pneumonia nosocomial, infecção primária de corrente sanguínea por acessos vasculares, entre outras), além da investigação dos outros diagnósticos diferenciais supracitados. Diversos exames complementares podem auxiliar nessa investigação, como hemoculturas para bactérias aeróbias e anaeróbias, hemoculturas para fungos, hemoculturas para micobactérias, bem como hemograma, bioquímica e exames de imagem a depender das manifestações clínicas. Na SIRI por tuberculose, o diagnóstico diferencial envolve a falha terapêutica ou manifestação de nova infecção oportunista, sendo importante a coleta de novos exames microbiológicos, como escarro, líquor, ou outros materiais a depender do órgão acometido. Em pacientes com surgimento de nova linfonomegalia, é importante aspirado e biópsia de linfonodo com baciloscopia, TRM-TB, cultura para micobactéria e

fungos, além do histopatológico. Neste caso, além de confirmar ou descartar piora por tuberculose e ter o teste de sensibilidade, também é investigada MNT, fungos e doenças linfoproliferativas<sup>44</sup>.

O manejo da SIRI consiste no início ou manutenção do tratamento da doença oportunista causadora. Para alívio sintomático, o uso de antitérmicos, anti-inflamatórios ou corticosteroides pode ser empregado. Em casos ameaçadores à vida, principalmente na SIRI por tuberculose em sistema nervoso central, o uso de doses equivalentes de prednisona de 1 – 2 mg/kg/dia está recomendado, com posterior desmame conforme tolerância e resposta clínica<sup>45</sup>. A suspensão do antirretroviral é controversa e não deve ser feita de maneira rotineira. Uma estratégia de prevenção estudada é o uso de corticosteroides iniciados concomitante à TARV em PHIV de alto risco de SIRI por tuberculose, porém esta conduta não está recomendada na maioria das diretrizes<sup>46</sup>.

### **Tempo de início de TARV em pessoas com diagnóstico de Tuberculose**

O risco de SIRI e a toxicidade medicamentosa combinada dos tuberculostáticos com os antirretrovirais antigos gerou por muitos anos incertezas sobre o melhor momento para início de TARV após o início de tuberculostáticos. Esses riscos potenciais, quando contrabalanceados com a piora da imunossupressão e o surgimento de novas doenças oportunistas, torna a decisão especialmente difícil em PHIV com imunossupressão avançada.

Três estudos clínicos que endereçaram essa questão demonstraram que é seguro o início precoce de TARV em PHIV com tuberculose, e que, em PHIV com CD4 < 50 células/mm<sup>3</sup>, o início tardio (após 8 semanas de tuberculostáticos) esteve associado a maior mortalidade<sup>47-49</sup>. Uma revisão sistemática demonstrou ainda que o início de TARV em menos de 4 semanas do início de tuberculostáticos esteve associada a menor ocorrência de eventos definidores de AIDS independente da faixa de CD4<sup>50</sup>. Esses dados não se confirmaram em PHIV com diagnóstico de tuberculose meníngea, nos quais o início de TARV deve ser postergado para 4 a 6 semanas após o início de tuberculostáticos<sup>51</sup>.

A partir dos dados supracitados e para incentivar o engajamento e adesão precoce à TARV, o Ministério da Saúde atualmente recomenda que PHIV recém-

diagnosticado com coinfeção por tuberculose não-meníngea iniciem TARV em até 7 dias após o início de tuberculostáticos<sup>9</sup>.

## Prevenção

A prevenção da tuberculose globalmente envolve estratégias multimodais, interdisciplinares e intersetoriais. O Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública do Ministério da Saúde propõe ações para garantia de direitos humanos e sociais, redução das desigualdade, garantia de habitação, renda e moradia, acesso a prevenção em saúde, acesso a estratégias de redução de danos, diagnóstico e tratamento precoces, acesso à tecnologia nos serviços de saúde e laboratórios e educação continuada<sup>52</sup>. A tuberculose segue como uma consequência da desigualdade social nos países em desenvolvimento.

Em PHIV, cujo risco e gravidade da tuberculose é maior que a população geral, medidas específicas são necessárias para o controle da tuberculose. Como a apresentação tardia para o cuidado do HIV tem importante impacto no risco de adoecimento por tuberculose, são necessárias ações para melhorar a cascata de cuidado do HIV no Brasil (diagnóstico precoce, vinculação e retenção no cuidado, acesso a TARV e garantia de carga viral indetectável). O combate ao estigma é um pilar importante, pois impacta no acesso a testagem e acolhimento, bem como no acesso prevenção do HIV (preservativo, Profilaxia Pré-Exposição – PrEP, Profilaxia Pós-Exposição – PEP, entre outros), todos já disponíveis no SUS<sup>3</sup>.

Durante a consulta inicial e em todas as consultas de rotina de PHIV, é importante o rastreamento ativo de sintomas de tuberculose (tosse, febre, sudorese e perda ponderal) e, nos assintomáticos, rastreamento anual de infecção latente por tuberculose (ILTB) por meio de prova tuberculínica (PPD) ou Interferon Gamma Release Assay (IGRA). Todas as PHIV com PPD  $\geq 5$  mm ou IGRA reagente devem ser tratadas para ILTB após exclusão de tuberculose ativa. Além disso, devido à menor sensibilidade desses exames em PHIV com CD4  $\leq 350$  cél./mm<sup>3</sup> e o alto risco de tuberculose nesta população, está recomendado o tratamento preventivo de tuberculose independente da realização de PPD ou IGRA<sup>9</sup>.

As opções tradicionais de tratamento preventivo de tuberculose são isoniazida por 6 a 9 meses ou rifampicina por 4 meses. Desde 2021, o Brasil introduziu como opção preferencial para o tratamento preventivo a combinação de Rifapentina com Isoniazida, atualmente em comprimido coformulado, para administração por via oral uma vez por semana por 12 semanas (esquema 3 HP). Esse esquema apresenta eficácia equivalente aos anteriores, com a vantagem de ter menor toxicidade e encurtar o tempo de tratamento <sup>9</sup>. Atualmente já é o mais empregado no Brasil e apresenta taxas de completude maiores que os esquemas anteriores <sup>4</sup>. Em casos selecionados, habitualmente por intolerância ou interação medicamentosa proibitiva, esquemas para tratamento preventivo com tuberculose com isoniazida 300 mg/dia por 9 meses também podem ser prescritos.

## Conclusão

A coinfeção tuberculose e HIV é um desafio para profissionais de saúde responsáveis pelo seu manejo clínico, bem como para todo o sistema de saúde. Essa sindemia apresenta alta morbimortalidade, com impacto direto sobre a expectativa de vida dessa população, e necessita de ação coordenada de equipe interdisciplinar em diversos níveis de assistência para um cuidado adequado e melhores desfechos de saúde. Está dentro da agenda prioritária do SUS, com a implementação de tecnologia inovadores para melhoria do cuidado nos últimos anos, como acesso a exames laboratoriais com resultados mais rápidos (TRM-TB e LF-LAM), antirretrovirais mais eficazes e com menos eventos adversos (DTG) e melhora no tratamento preventivo da tuberculose (acesso ao IGRA e implementação do esquema 3HP). Esses avanços refletem o compromisso do SUS com a agenda prioritária de enfrentamento dessa sindemia e demonstram a capacidade do sistema público de saúde de incorporar inovações em benefício da população mais vulnerabilizada.

No entanto, as múltiplas comorbidades, as interações medicamentosas e a ocorrência de SIRI ainda são desafios na prática clínica que demandam inovações em saúde para melhor acesso e desfecho desses indivíduos. É importante que estudos clínicos se concentrem em novas estratégias terapêuticas para desenvolvimento de antirretrovirais e tuberculostáticos com menos eventos adversos e interações

medicamentosas. No campo da tuberculose, houve avanço significativo no desenvolvimento de esquemas encurtados para tuberculose MDR, porém para tuberculose sensível são escassas as alternativas seguras e eficazes ao RIPE, que gera desafios devido às interações da rifampicina, o longo tempo de tratamento (6 meses) e os eventos adversos (sobretudo a hepatotoxicidade). Um novo esquema encurtado com Rifapentina, Moxifloxacino, Isoniazida e Pirazanamida por 4 meses foi incluído como alternativa na diretrizes de tuberculose da Organização Mundial da Saúde, porém ainda não está disponível no Brasil e mais estudos são necessários para atestar sua eficácia e segurança em PHIV<sup>53,54</sup>.

Entretanto, o enfrentamento da tuberculose e da coinfeção HIV-TB não pode se restringir à dimensão biomédica. A persistência da doença está diretamente associada às desigualdades sociais, à pobreza, à insegurança alimentar, às condições precárias de moradia, ao racismo estrutural e às barreiras de acesso aos serviços de saúde. Assim, o controle da tuberculose depende necessariamente de ações intersetoriais que articulem saúde, assistência social, habitação, educação, segurança alimentar e garantia de renda. Estratégias como auxílio alimentação, apoio para transporte, fortalecimento da proteção social e ampliação do acesso aos direitos sociais podem contribuir de forma decisiva para o fortalecimento da cascata de cuidado e para melhores desfechos clínicos, especialmente entre populações em maior vulnerabilidade.

A experiência histórica demonstra que a redução da tuberculose em diversos países ocorreu de forma associada à melhoria das condições de vida e não apenas ao avanço tecnológico ou farmacológico. Dessa forma, a construção de respostas efetivas para a coinfeção HIV-TB exige o fortalecimento contínuo do SUS como sistema público universal, aliado à implementação de políticas intersetoriais capazes de enfrentar os determinantes sociais da saúde. Retomar a perspectiva de eliminação da tuberculose implica reconhecer que o cuidado integral depende não apenas de medicamentos e exames, mas também da promoção da equidade, da proteção social e da garantia do direito à saúde e à vida digna.

## Referências

1. Meintjes G, Maartens G. HIV-Associated Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2024 Jul 25;391(4):343-355. doi: 10.1056/NEJMra2308181.

2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2025 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://iris.who.int/>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Relatório de Monitoramento Clínico do HIV 2022 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2023 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Boletim Epidemiológico de Tuberculose 2025 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2025 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/>
5. Rio de Janeiro (Cidade). Secretaria Municipal de Saúde. Guia Rápido Infecção Pelo HIV e AIDS [Internet]. Rio de Janeiro: SMS; 2022 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://subpav.org/aps/>
6. Diedrich CR, O'Hern J, Wilkinson RJ. HIV-1 and the Mycobacterium tuberculosis granuloma: A systematic review and meta-analysis. *Tuberculosis*. 2016 May;98:62-76. doi: 10.1016/j.tube.2016.02.010.
7. Chaisson LH, Saraceni V, Cohn S, Cavalcante S, Pacheco AG, Moulton LH, et al. CD4+ cell count stratification to guide tuberculosis preventive therapy for people living with HIV. *AIDS*. 2020 Jan 1;34(1):139-147. doi: 10.1097/QAD.0000000000002398.
8. Esmail H, Riou C, Du Bruyn E, Lai RP, Harley YX, Meintjes G, et al. The Immune Response to Mycobacterium tuberculosis in HIV-1-Coinfected Persons. *Annu Rev Immunol*. 2018 Apr 26;36(1):603-638. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053420.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Manejo Da Infecção Pelo HIV Em Adultos: Módulo 2 – Coinfecções e Infecções Oportunistas [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2024 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/>
10. Da Silva Escada RO, Velasque L, Ribeiro SR, Cardoso SW, Marins LMS, Grinsztejn B, et al. Mortality in patients with HIV-1 and tuberculosis co-infection in Rio de Janeiro, Brazil - associated factors and causes of death. *BMC Infect Dis*. 2017 May 25;17(1):373. doi: 10.1186/s12879-017-2473-y.
11. Barr DA, Lewis JM, Feasey N, Schutz C, Kersting A, Meintjes G, et al. Mycobacterium tuberculosis bloodstream infection prevalence, diagnosis, and mortality risk in seriously ill adults with HIV: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun;20(6):742-752. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30695-4.
12. Bjerrum S, Schiller I, Dendukuri N, Kohli M, Nathavitharana RR, Zwerling AA, et al. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in people living with HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Oct 12;2019(10):CD011420. doi: 10.1002/14651858.CD011420.pub3.

13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Manual de Recomendações Para o Diagnóstico Laboratorial de Tuberculose e Micobactérias Não Tuberculosas de Interesse Em Saúde Pública No Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/>
14. Snedecor SJ, Radford M, Kratochvil D, Grove R, Punekar YS. Comparative efficacy and safety of dolutegravir relative to common core agents in treatment-naïve patients infected with HIV-1: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2019 Aug 14;19(1):484. doi: 10.1186/s12879-019-3975-6.
15. Cruciani M, Parisi SG. Dolutegravir based antiretroviral therapy compared to other combined antiretroviral regimens for the treatment of HIV-infected naive patients: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2019 Sep 17;14(9):e0222229. doi: 10.1371/journal.pone.0222229.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Recomendações e Controle Da Tuberculose No Brasil [Internet]. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://bvsmis.saude.gov.br/>
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV/AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. NOTA INFORMATIVA No 6/2025. Terapêutica Antituberculosa Em Pacientes Críticos Em Unidade de Terapia Intensiva e Situações Que Impeçam a Deglutição Dos Medicamentos [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2025 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/>
18. Barcelo C, Aouri M, Courlet P, Burke M, Guidi M, Cavassini M, et al. Population pharmacokinetics of dolutegravir: influence of drug–drug interactions in a real-life setting. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Sep 1;74(9):2690-2697. doi: 10.1093/jac/dkz217.
19. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, Grinsztejn B, Ticona E, Lacerda M, et al. Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy for Patients Coinfected With Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus: A Multicenter, Noncomparative, Open-label, Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Feb 14;70(4):549-556. doi: 10.1093/cid/ciz256.
20. Zeldin RK. Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2003 Jan;53(1):4-9. doi: 10.1093/jac/dkh029.
21. Murphy RA, Marconi VC, Gandhi RT, Kuritzkes DR, Sunpath H. Coadministration of Lopinavir/Ritonavir and Rifampicin in HIV and Tuberculosis Co-Infected Adults in South Africa. *PLoS ONE*. 2012 Sep 14;7(9):e44793. doi: 10.1371/journal.pone.0044793.

22. Justesen US, Andersen AB, Klitgaard NA, Brosen K, Gerstoft J, Pedersen C. Pharmacokinetic Interaction between Rifampin and the Combination of Indinavir and Low-Dose Ritonavir in HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis*. 2004 Feb 1;38(3):426-429. doi: 10.1086/380794.
23. Dickinson L, Winston A, Boffito M, Khoo S, Back D, Siccardi M. Simulation of the impact of rifampicin on darunavir/ritonavir PK and dose adjustment strategies in HIV-infected patients: a population PK approach. *J Int AIDS Soc*. 2014 Nov 2;17(4S3):19586. doi: 10.7448/IAS.17.4.19586.
24. La Porte CJL, Colbers EPH, Bertz R, Robinson DS, L'homme R, Pillay V, et al. Pharmacokinetics of Adjusted-Dose Lopinavir-Ritonavir Combined with Rifampin in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 May;48(5):1553-1560. doi: 10.1128/AAC.48.5.1553-1560.2004.
25. Friedland G, Khoo S, Jack C, Lalloo U. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Dec;58(6):1299-1302. doi: 10.1093/jac/dk1399.
26. Xavier MS, Trajman A, Schmaltz CAS, Ramalho A, Sant'Anna FM, Belo MTCT, et al. Daily 800 mg versus 600 mg Efavirenz for HIV Patients Treating Tuberculosis with a Rifampicin-Based Regimen: An Open Label Randomized Controlled Trial. *BioMed Res Int*. 2018 May 31;2018:9231835. doi: 10.1155/2018/9231835.
27. Pedral-Sampaio DB, Alves CR, Netto EM, Brites C, Oliveira AS, Badaro R. Efficacy and safety of Efavirenz in HIV patients on Rifampin for tuberculosis. *Braz J Infect Dis*. 2004 Jun;8(3):211-216. doi: 10.1590/S1413-86702004000300004.
28. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, Veloso VG, Brandão M, Thatcher C, et al; ANRS 12 180 Replate TB. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Replate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jun;14(6):459-467. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70711-X.
29. De Castro N, Marcy O, Chazallon C, Tubiana R, Mandrau M, Morlat P, et al; ANRS 12 300 Replate TB 2. Standard dose raltegravir or efavirenz-based antiretroviral treatment for patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 300 Replate TB 2): an open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021 Jun;21(6):813-822. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30869-0.
30. Crabol Y, Catherinot E, Veziris N, Jullien V, Lortholary O. Rifabutin: where do we stand in 2016? *J Antimicrob Chemother*. 2016 Jul;71(7):1759-1771. doi: 10.1093/jac/dkw024.
31. Sekar V, Lavreys L, Van De Casteele T, Berckmans B, Grieten L, Spinosa-Guzman S, et al. Pharmacokinetics of Darunavir/Ritonavir and Rifabutin Coadministered in HIV-Negative Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Oct;54(10):4440-4445. doi: 10.1128/AAC.01749-09.

32. Ramachandran G, Bhavani PK, Hemanth Kumar AK, Ramesh K, Sangetha SM, Charles S, et al. Pharmacokinetics of rifabutin during atazanavir/ritonavir co-administration in HIV-infected TB patients in India. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Dec;17(12):1564-1568. doi: 10.5588/ijtld.13.0390.
33. Lan NTN, Thu NTN, Barrail-Tran A, Lan NH, Buu TN, Khue NQ, et al. Randomised Pharmacokinetic Trial of Rifabutin with Lopinavir/Ritonavir-Antiretroviral Therapy in Patients with HIV-Associated Tuberculosis in Vietnam. *PLoS ONE*. 2014 Jan 9;9(1):e84866. doi: 10.1371/journal.pone.0084866.
34. Cohen SD, Kopp JB, Kimmel PL. Kidney Diseases Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med*. 2017 Dec 14;377(24):2363-2374. doi: 10.1056/NEJMra1508467.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Prevenção Da Transmissão Vertical Do HIV, Sífilis e Hepatites Virais [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://bvsmms.saude.gov.br/>
36. Zash R, Holmes L, Diseko M, Jacobson DL, Brummel S, Mayondi G, et al. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *N Engl J Med*. 2019 Aug 29;381(9):827-840. doi: 10.1056/NEJMoa1905230.
37. Lockman S, Brummel SS, Ziembra L, Stranix-Chibanda L, McCarthy E, Coletti A, et al; IMPAACT 2010/VESTED Study Team. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Apr 3;397(10281):1276-1292. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00314-7.
38. Svensson EM, Aweeka F, Park JG, Marzan F, Dooley KE, Karlsson MO. Model-Based Estimates of the Effects of Efavirenz on Bedaquiline Pharmacokinetics and Suggested Dose Adjustments for Patients Coinfected with HIV and Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jun;57(6):2780-2787. doi: 10.1128/AAC.00191-13.
39. Dooley KE, Park JG, Swindells S, Allen R, Haas DW, Cramer Y, et al; AIDS Clinical Trials Group Study A5267 Team. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Interactions of the Antituberculous Agent TMC207 (Bedaquiline) With Efavirenz in Healthy Volunteers: AIDS Clinical Trials Group Study A5267. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Apr 15;59(5):455-462. doi: 10.1097/QAI.0b013e3182410503.
40. Pandie M, Wiesner L, McIlleron H, Bamford C, Goodman P, ASSET study team, et al. Drug–drug interactions between bedaquiline and the antiretrovirals lopinavir/ritonavir and nevirapine in HIV-infected patients with drug-resistant TB. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Apr;71(4):1037-1040. doi: 10.1093/jac/dkv447.

41. Svensson EM, Dooley KE, Karlsson MO. Impact of Lopinavir-Ritonavir or Nevirapine on Bedaquiline Exposures and Potential Implications for Patients with Tuberculosis-HIV Coinfection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Nov;58(11):6406-6412. doi: 10.1128/AAC.03246-14.
42. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis.* 2005 Jun;5(6):361-373. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70140-7.
43. Haddow LJ, Easterbrook PJ, Mosam A, Khanyile MZ, Hock F, Attwood D, et al. Defining Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: Evaluation of Expert Opinion versus 2 Case Definitions in a South African Cohort. *Clin Infect Dis.* 2009 Nov 1;49(9):1424-1432. doi: 10.1086/630208.
44. Luetkemeyer AF, Kendall MA, Nyirenda M, Wu X, Ive P, Benson CA, et al; ACTG A5221 STRIDE Study Team. Tuberculosis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in A5221 STRIDE: Timing, Severity, and Implications for HIV-TB Programs. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014 Apr 1;65(4):423-428. doi: 10.1097/QAI.0000000000000030.
45. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, Pepper DJ, Rebe K, Rangaka MX, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2010 Sep 24;24(15):2381-2390. doi: 10.1097/QAD.0b013e32833dfc68.
46. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, Thienemann F, Lawrence C, Ochodo E, et al; Prednisone IRIS Trial Team. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *N Engl J Med.* 2018 Nov 15;379(20):1915-1925. doi: 10.1056/NEJMoa1800762.
47. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekaczewski C, Nerrienet E, et al; CAMELIA (ANRS 12137) Study Team. Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011 Oct 20;365(16):1471-1481. doi: 10.1056/NEJMoa1013911.
48. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, et al. Integration of Antiretroviral Therapy with Tuberculosis Treatment. *N Engl J Med.* 2011 Oct 20;365(16):1492-1501. doi: 10.1056/NEJMoa1014181.
49. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, et al; AIDS Clinical Trials Group A5221 STRIDE Study Team. Timing of Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection and Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011 Oct 20;365(16):1482-1491. doi: 10.1056/NEJMoa1013607.
50. Burke RM, Rickman HM, Singh V, Kalua T, Chimbwandira F, Kudsk-Iversen S, et al. What is the optimum time to start antiretroviral therapy in people with HIV and tuberculosis coinfection? A systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2021 Jul;24(7):e25772. doi: 10.1002/jia2.25772.

51. Torok ME, Yen NTB, Chau TTH, Mai NT, Phu NH, Mai PP, et al. Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Associated Tuberculous Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2011 Jun 1;52(11):1374-1383. doi: 10.1093/cid/cir230.
52. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional Pelo Fim da Tuberculose Como Problema de Saúde Pública [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://bvsmms.saude.gov.br/>
53. World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis: Module 4: Treatment and Care [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025 [cited 2026 Jun 10]. Available from: <https://iris.who.int/>
54. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, et al; Study 31/A5349 Clinical Trials Team. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2021 May 6;384(18):1705-1718. doi: 10.1056/NEJMoa2033400.