

## A PROBLEMÁTICA DA COINFEÇÃO DO HIV E A TUBERCULOSE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

### THE PROBLEM OF HIV AND TUBERCULOSIS CO-INFECTION: A LITERATURE REVIEW

Brendo Rodrigues de Oliveira Silva<sup>1</sup>  
Ramon Fraga de Souza Lima<sup>2</sup>

**RESUMO:** Atualmente a tuberculose mata cerca de 250 mil crianças no mundo, sendo a maioria menor de 5 anos de idade. Além disso, o HIV é uma preocupação real e prevalente em países de terceiro mundo, e devido a isso, o alerta para a coinfeção das duas doenças deve ser um medo real e vigiado. Esta revisão teve como objetivo analisar ensaios clínicos controlados e ensaios clínicos controlados randomizados, totalizando 25 artigos sobre o tema, que foram selecionados após critérios de inclusão e exclusão. Através da análise dos estudos foi notório que a profilaxia empírica para TB não é indicada, e que a síndrome IRIS deve ser questionada sempre que se iniciar o TARV. Já a triagem, o acompanhamento longitudinal e a dose dupla da terapia antirretroviral, especificamente dolutegravir e raltegravir que foram estudados, em concomitância com a rifampicina é essencial para mudar o desfecho destes pacientes.

4441

**Palavras-chave:** Pediatric. Tuberculosis. HIV.

**ABSTRACT:** Currently, tuberculosis kills about 250,000 children worldwide, most of whom are under 5 years old. Additionally, HIV is a real and prevalent concern in third-world countries, and due to this, the alert for coinfection of the two diseases should be a real and monitored fear. This review aimed to analyze controlled clinical trials and randomized controlled clinical trials, totaling 25 articles on the subject, which were selected after inclusion and exclusion criteria. Through the analysis of the studies, it was evident that empirical prophylaxis for TB is not indicated, and that IRIS syndrome should always be questioned whenever ART is initiated. Screening, longitudinal follow-up, and double-dose antiretroviral therapy, specifically dolutegravir and raltegravir, which were studied, in conjunction with rifampicin, is essential to change the outcome of these patients.

**Keywords:** Pediatric. Tuberculosis, HIV.

---

<sup>1</sup>Discente da Graduação de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. Orcid: 0000-0002-7707-381X.

<sup>2</sup>Docente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. ID Lattes: 7103310515078667.

## INTRODUÇÃO

Atualmente cerca de um milhão de crianças desenvolvem tuberculose (TB) e aproximadamente 20% destas morrem de complicações secundárias à TB todos os anos. Além disso, 8 a cada 10 mortes acontecem com crianças de idade menor que 5 anos, sendo que mais de 90% deste trágico desfecho ocorrer em vigência de subdiagnóstico, subtratamentos e diagnósticos, ou tratamento, não feitos. A tuberculose pediátrica é de difícil identificação, uma vez que a sua forma paucibacilar apresentam sintomas inespecíficos, contribuindo para o avanço rápido para sua TB extrapulmonar, miliar ou disseminada sem o tratamento adequado.<sup>1</sup>

Em juvenis, a confirmação laboratorial da TB é um imbróglgio devido a sua natureza paucibacilar, somada a dificuldade de obter amostras respiratórias eficazes para confirmação bacteriológica. O diagnóstico de TB em crianças vivendo com HIV (CLHIV) é ainda mais desafiador pelo seu estado imunocomprometido, uma vez que os ensaios diagnósticos atualmente disponíveis carecem de sensibilidade nesta população. Os CLHIV não diferentemente das outras crianças também têm sintomas poucos específicos. Outrossim, também há infecções oportunistas particulares desta população que podem facilmente confundir ou atrasar a investigação, e contribuir para o avanço do quadro.<sup>2</sup>

Dado isso, a terapia antirretroviral (TARV) é de indiscutível necessidade por conferir a redução da incidência e melhorar o prognóstico de TB em CLHIV. No entanto, isto depende que indivíduo apresente resposta eficaz a terapia, o que pode falhar ou demorar cerca de 2 anos. Com isso, o uso de uma terapia combinada para erradicação de TB e supressão da carga viral é imprescindível na infecção simultânea destas enfermidades. Todavia, os medicamentos apresentam formulações para adultos, e com isso o público infantil carece de doses específicas que atendam suas carências e apresentem o mínimo de efeitos colaterais possíveis. Ante o exposto, é válido ressaltar que esta faixa de idade é de difícil adaptação aos ônus medicamentosos, resultando em evasão ao tratamento devido a intolerância aos efeitos, a apresentação, ou sabor da medicação. Deste modo, corroborando para que este perfil de pacientes apresentem um risco de morte 5 vezes maior se comparados aos não infectados pelo vírus da imunodeficiência.<sup>3</sup>

O presente artigo tem como objetivo principal identificar, analisar, integrar e discutir aspectos relacionados às condições de segurança da terapia, diagnóstico e profilaxia, seguindo critérios metodológicos pré-estabelecidos para extração de dados empíricos e teóricos de artigos publicados nos principais bancos de dados disponíveis. Objetiva-se secundariamente a obtenção

e o acesso facilitado às informações contidas na literatura para estudo e aprendizado no que tange aos principais aspectos da TB neste público alvo.

## METODOLOGIA

Para o alcance dos objetivos propostos, a modalidade de revisão integrativa foi selecionada como meio de pesquisa que permitisse colher, analisar e discutir dados pertinentes ao campo temático escolhidos pelos autores. De modo preliminar, correspondendo às etapas de preparação do presente artigo, o assunto principal foi definido, seguido de sua especificidade temática, da definição da pergunta norteadora, da seleção das bases de dados para pesquisa dos materiais disponíveis na literatura, das palavras-chave que deveriam estar contidas no título, resumo e/ou assunto, do idioma e do tempo decorrido da publicação. Posteriormente, os trabalhos científicos foram selecionados, analisados e interpretados, seguindo-se da geração de resultados por triagem dos artigos de interesse, e, por fim, da integração dos conhecimentos adquiridos nas pesquisas.<sup>4</sup>

Dessa forma, o assunto de interesse escolhido pelos pesquisadores deste artigo foi o atual tratamento de crianças com HIV e coinfeção por tuberculose (TB), com recorte temático de sua segurança terapêutica, diagnóstico e profilaxia. A seguir, foi escolhida uma pergunta que orientasse a busca de dados: o que há, na literatura recente, de informações sobre o HIV com enfoque na coinfeção por TB em pacientes pediátricos?

4443

Para tal, foram estabelecidos critérios sistemáticos para inclusão dos trabalhos científicos, como: trabalhos publicados na íntegra e indexados na base de dados Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval/Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica), encontrados previamente no Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Pubmed; artigos realizados entre os anos de 2019 e 2024, no idioma inglês.

Foram utilizados os seguintes descritores correspondentes a título, resumo e/ou assunto principal para pesquisa dos artigos no Portal Regional da BVS e Pubmed: “Pediatric”, “Tuberculosis” e “HIV”, utilizando o operador booleano “AND”, em que foram pré-selecionados cinquenta e cinco artigos.

## RESULTADOS

A busca inicial resultou em 2750 artigos. Destes, 635 na BVS e 2115 no Pubmed, que após os critérios de inclusão e exclusão restaram o total de 25 artigos, sendo 18 do Pubmed e 7

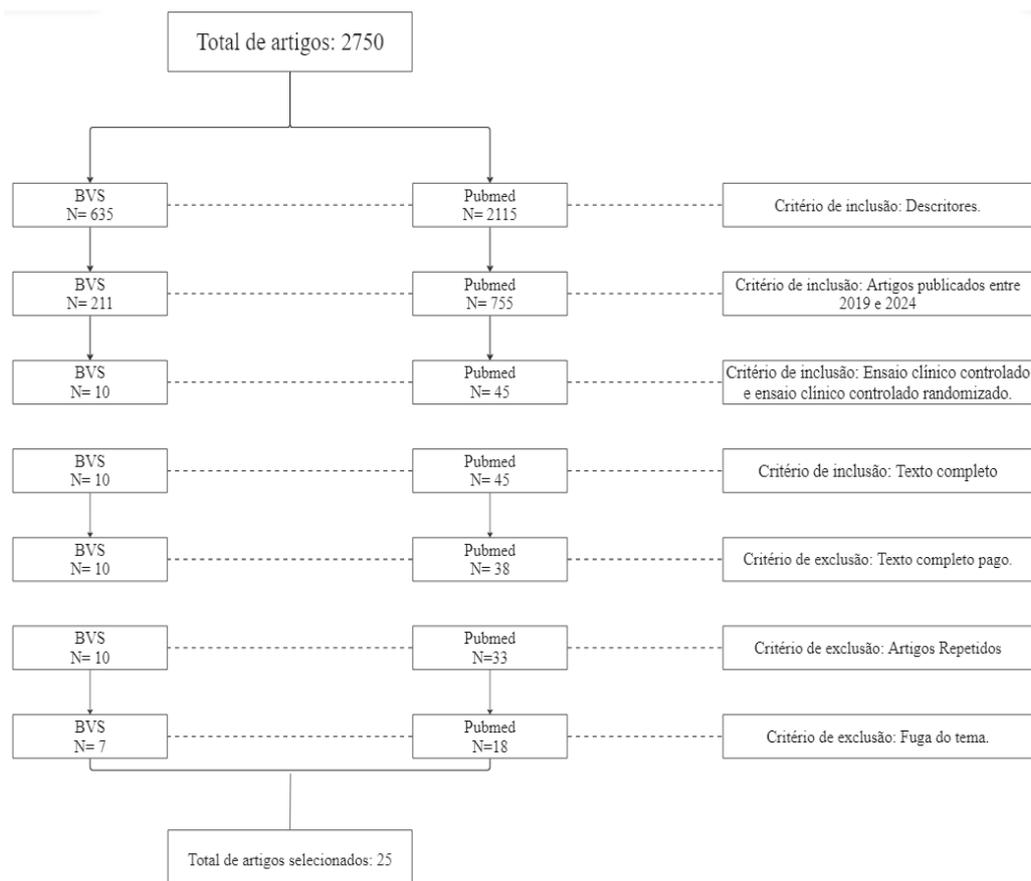
da BVS. Além disso, foram retirados 7 artigos que não possuíam o texto completo gratuito na BVS, 5 por constarem nas duas bases dados simultâneos e 18 por fugirem do tema, assim como mostra de forma detalhada e ilustrativa no Quadro 1 e na Figura 1.

Quadro 1 – Trabalhos excluídos na elaboração desta revisão.

Motivo da Exclusão.	Texto completo pago.	Fuga do tema.	Trabalhos duplicados.
Número de trabalhos.	7	18	5

Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

Os vinte e cinco (25) artigos selecionados como campo amostral, formando a coletânea deste trabalho, tiveram suas informações agrupadas e organizadas na Tabela 1. Pelos critérios

escolhidos no trabalho, foram selecionados artigos escritos em língua inglesa, e ensaio clínico controlado ou ensaio clínico controlado randomizado, e texto completo gratuito e publicados entre 2019 e 2024. No que concerne aos anos de publicação, três (3) artigos foram publicados no ano de 2024 (12,0%), cinco (5) em 2023 (20,0%), quatro (4) em 2022 (16,0%), seis (6) em 2021 (24,0%), quatro (4) em 2020 (16,0%) e três (3) em 2019 (12,0%).\*

\*Todos os percentuais numéricos foram dados por aproximação considerando-se até a primeira casa decimal.

**Tabela 1-** Artigos selecionados para o dese

Autor	Ano	Título	Tipo de estudo	Principais conclusões
Powell L, Democud-Nidam L, Herrera N, Masaba R, Tshounga B, Siamba S, et al.	2023	HIV matters when diagnosing TB in young children: an ancillary analysis in children enrolled in the INPUB stepped wedge cluster randomized study.	Ensaio clínico controlado randomizado.	Coinfecção ocorreu em 14% dos casos, com a associação do menor tempo de diagnóstico e desnutrição como sintoma que prevaleceu entre os grupos.
Mao L, LaCourse SM, Kim S, Liu C, Ning B, Bao D, et al.	2021	Evaluation of a serum-based antigen test for tuberculosis in HIV-exposed infants: a diagnostic accuracy study.	Ensaio clínico controlado randomizado.	A detecção sérica do fator de virulência CFP-10 <sub>pep</sub> se mostrou eficaz como ferramenta diagnóstica e de acompanhamento.
Chabala C, Wobudeya E, van, Kapasa M, Priyanka Raichur, Mboizi R, et al.	2024	Clinical Outcomes in Children Living With Human Immunodeficiency Virus Treated for Nonsevere Tuberculosis in the SHINE Trial.	Ensaio clínico controlado randomizado.	No tratamento de TB não grave, evidenciou que os desfechos são desfavoráveis nas crianças com dupla infecção. Quanto ao tempo de tratamento, concluiu que 4 meses é suficiente, assim como em crianças hígdas.
LaCourse SM, Escudero JN, Mecha J, Warr AJ, Richardson BA, Naziat Carimo, et al.	2022	Cumulative <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Infection Incidence (Measured Primarily by Tuberculin Skin Test) Among Infants With Human Immunodeficiency Virus Exposure: Observational Follow-up of an Isoniazid Prophylaxis Trial.	Ensaio clínico controlado randomizado.	Profilaxia com Isoniazidada por 12 meses está relacionada a queda do risco de adquirir TB em 4,5 vezes.
Cranmer LM, Njuguna IN, LaCourse SM, Figueroa J, Gillespie S, Maleche-Obimbo E, et al.	2022	Brief Report: Performance of Tuberculosis Symptom Screening Among Hospitalized ART-Naive Children With HIV in Kenya.	Ensaio clínico controlado randomizado.	Apresentou uma ferramenta de triagem otimizada que alcançou maior especificidade do que a triagem de sintomas pediátricos atual da OMS, preservando sensibilidade preconizada em pacientes sem tratamento antirretroviral.
Martinson NA, Lebina L, Webb EL, Ratsela A, Varavia E, Kinghorn A, et al.	2021	Household Contact Tracing With Intensified Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus Screening in South Africa: A Cluster-Randomized Trial.	Ensaio clínico controlado randomizado.	Após análise de uma intervenção intensiva de rastreamento de contato domiciliar e triagem de TB/HIV, ficou evidente que não houve redução da incidência de TB ou morte quando comparada a uma intervenção de carta de encaminhamento.

nvolvimento deste artigo.

Wroe EB, Nhlema B, Dunbar EL, Kulinkina AV, Kachimanga C, Aron M, et al.	2021	A household-based community health worker programme for non-communicable disease, malnutrition, tuberculosis, HIV and maternal health: a stepped-wedge cluster randomised controlled trial in Neno District, Malawi.	Ensaio clínico controlado randomizado.	Uma intervenção com agentes de saúde comunitários com um treinamento básico e visitas mensais, resultou em uma redução em cerca de 20% na evasão do tratamento e 10% em diagnósticos de desnutrição pediátrica.
Awa Ba Diallo, Edem VF, Arnauld Fiogbe, Osman KA, Tolofoudie M, Amadou Somboro, et al.	2024	Diagnostic accuracy of Xpert® MTB/RIF Ultra for childhood tuberculosis in West Africa – a multicentre pragmatic study.	Ensaio clínico controlado.	O teste Xpert Mycobacterium Tuberculosis/rifampicina (MTB/RIF) Ultra (Ultra) para diagnóstico de TB infantil se mostrou com sensibilidade abaixo dos parâmetros da OMS em hospitais de nível terciário.
LaCourse SM, Richardson BA, Kinuthia J, Warr AJ, Maleche-Obimbo E, Matemo D, et al.	2020	Infant TB Infection Prevention Study (iTIPS): a randomised trial protocol evaluating isoniazid to prevent <i>M. tuberculosis</i> infection in HIV-exposed uninfected children.	Ensaio clínico controlado randomizado.	A profilaxia com INH é eficaz em adultos e imprevisível para TB em jovens infectados ou expostos ao HIV.
LaCourse SM, Richardson BA, Kinuthia J, Warr AJ, Maleche-Obimbo E, Matemo D, et al.	2020	A Randomized Controlled Trial of Isoniazid to Prevent Mycobacterium tuberculosis Infection in Kenyan Human Immunodeficiency Virus-Exposed Uninfected Infants.	Ensaio clínico controlado randomizado.	Neste ensaio, a profilaxia com INH não alterou de forma significativa a incidência da coinfeção.
Ashenafi Shumey Cherkos, LaCourse SM, Enquobahrie DA, Escudero JN, Mecha J, Matemo D, et al.	2024	Isoniazid preventive therapy during infancy does not adversely affect growth among HIV-exposed uninfected children: Secondary analysis of data from a randomized controlled trial.	Ensaio clínico controlado randomizado.	A profilaxia com INH oferecida a crianças soro positivas sem exposição conhecida à TB gerou crescimento linear universalmente pobre, especialmente em altura.
Jacobs TG, Mumbiro V, Uneisse Cassia, Zimba K, Damalie Nalwanga, Ballesteros A, et al.	2023	Twice-Daily Dosing of Dolutegravir in Infants on Rifampicin Treatment: A Pharmacokinetic Substudy of the EMPIRICAL Trial. Clinical Infectious Diseases.	Ensaio clínico controlado.	Concluiu que dolutegravir duas vezes ao dia em lactentes recebendo rifampicina, seguindo as normas da OMS, sucedeu em bons níveis séricos da medicação.

Sanogo B, Ouermi AS, Barro M, Millogo A, Ouattara ABI, Abdoul Salam O, et al.	2020	Performance of a lymphocyte t interferon gamma test (Quantiferon-TB gold in tube) in the diagnosis of active tuberculosis in HIV-infected children.	Ensaio clínico controlado.	Este estudo mostrou que o QuantiFERON®-TB Gold In-Tube contribuindo pouco para o diagnóstico de TB ativa em crianças síndrome da imunodeficiência.
Meyers T, Samson P, Acosta EP, Moye J, Townley E, Bradford S, et al.	2019	Pharmacokinetics and safety of a raltegravir-containing regimen in HIV-infected children aged 2-12 years on rifampicin for tuberculosis.	Ensaio clínico controlado.	A TAR baseada em raltegravir foi bem tolerada pela maior parte dos participantes e reduziu a concentração de RNA viral dosada.
Turkova A, Waalewijn H, Chan MK, Bollen PDJ, Bwakura-Dangarembizi MF, Kekitinwa AR, et al.	2022	Dolutegravir twice-daily dosing in children with HIV-associated tuberculosis: a pharmacokinetic and safety study within the open-label, multicentre, randomised, non-inferiority ODYSSEY trial.	Ensaio clínico controlado randomizado.	Ficou evidente que duas administrações ao dia do dolutegravir é seguro e suficiente para superar o efeito indutor da enzima rifampicina e pode fornecer uma opção prática de TAR.
Krogstad P, Samson P, Acosta EP, Moye J, Townley E, Bradford S, et al.	2021	Pharmacokinetics and Safety of a Raltegravir-Containing Regimen in Children Aged 4 Weeks to 2 Years Living With Human Immunodeficiency Virus and Receiving Rifampin for Tuberculosis.	Ensaio clínico controlado.	Concluiu que o uso de raltegravir 2 vezes ao dia, em concomitância com a Rifampicina é seguro, para o tratamento da coinfeção.
Warr AJ, AnterAsian C, Shah JA, De Rosa SC, Nguyen FK, Maleche-Obimbo E, et al.	2022	A CD4+ TNF+ monofunctional memory T-cell response to BCG vaccination is associated with Mycobacterium tuberculosis infection in infants exposed to HIV.	Ensaio clínico controlado randomizado.	Notabiliza que os diagnósticos baseados em TST de infecção por Mtb em bebês são imprecisos.
Maritz ER, G. Montepiedra, Mitchell CD, Madhi SA, R. Bobat, A. Violari, et al.	2023	Predictors of TB disease in HIV-exposed children from Southern Africa.	Ensaio clínico controlado randomizado.	Elucidou que o percentil Z baixo na curva de crescimento, a depleção de CD4 e a alta carga viral aumentaram o risco de tuberculose ou morte. E que a exposição ao fumo do tabaco não foi um fator de risco para a doença da TB.

Cotton MF, Rabie H, Nemes E, Mujuru H, Bobat R, Njau B, et al.	2019	A prospective study of the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV-infected children from high prevalence countries.	Ensaio clínico controlado.	A síndrome inflamatória de reconstituição imune tem morbidade grave, a incidência pode ser subestimada e são necessários biomarcadores preditivos, diagnósticos e prognóstico.
Mu W, Bartlett AW, Bunupuradah T, Chokephaibulkit K, Kumarasamy N, Ly PS, et al.	2019	Early and Late Virologic Failure After Virologic Suppression in HIV-Infected Asian Children and Adolescents.	Ensaio clínico controlado.	Cerca de 1 em cada 5 apresentou falha virológica a TARV neste estudo, e a coinfeção por TB foi uma das principais causas.
Anterasian C, Warr AJ, LaCourse SM, Kinuthia J, Richardson BA, Nguyen FK, et al.	2021	Non-IFN $\gamma$ Whole Blood Cytokine Responses to Mycobacterium tuberculosis Antigens in HIV-exposed Infants.	Ensaio clínico controlado randomizado.	Demonstrou que IL2, TNF e IP10 são biomarcadores promissores no diagnóstico TB em crianças expostas ao HIV.
Bonnet M, Anca Vasiliu, Tchounga BK, Cuer B, Fielding K, Ssekyanzi B, et al.	2023	Effectiveness of a community-based approach for the investigation and management of children with household tuberculosis contact in Cameroon and Uganda: a cluster-randomised trial.	Ensaio clínico controlado randomizado.	Evidenciou que contatos domiciliares de casos índice tinham menos probabilidade de ter infecção latente de TB do que contatos de casos índice HIV-negativos.
Chanie ES, Gelaye GA, Tadesse TY, feleke DG, Admas WT, Molla Alemu E, et al.	2021	Estimation of lifetime survival and predictors of mortality among TB with HIV co-infected children after test and treat strategies launched in Northwest, Ethiopia, 2021; a multicentre historical follow-up study.	Ensaio clínico controlado.	Elucidou que a taxa de mortalidade entre crianças coinfectadas foi muito alta. O risco de mortalidade entre estas crianças foi associado a falha do tratamento, contagem de CD4 abaixo do limite e não usuários de terapia preventiva com cotrimoxazol.
Middelkoop K, Stewart J, Walker N, Delpport C, Jolliffe DA, Coussens AK, et al.	2023	Vitamin D supplementation to prevent tuberculosis infection in South African schoolchildren: multicenter phase 3 double-blind randomized placebo-controlled trial (ViDiKids). International Journal of Infectious Diseases.	Ensaio clínico controlado randomizado.	A intervenção de suplementar vitamina D por 3 anos não reduziu o risco das crianças imunossuprimidas adquirirem tuberculose.

<p>Sloot R, Kwame Shanaube, Mareli Claassens, Telisinghe L, Schaap A, Godfrey-Faussett P, et al.</p>	<p>2020</p>	<p>Interpretation of serial interferon-gamma test results to measure new tuberculosis infection among household contacts in Zambia and South Africa.</p>	<p>Ensaio clínico controlado.</p>	<p>Este estudo encontrou altas taxas de conversão de O QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus), mesmo com a definição de conversão mais rigorosa, indicando alta incidência de infecção por TB entre contatos domiciliares de pacientes com TB em comunidades sul-africanas e zambianas.</p>
--	-------------	--	-----------------------------------	--

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2024.

Dentre os 25 artigos designados no estudo, 9 são ensaios clínicos controlados e 16 são ensaios clínicos controlados randomizado. Após a análise dos textos, podemos concluir que a desnutrição e menor tempo de diagnóstico são fatores concomitantes de infectados e não infectados, e que o fator de virulência CFP-10pep em conjunto aos biomarcadores IL2, IP10 e TNF podem ser novos métodos aliados para a confirmação laboratorial, e que o TST deve ser questionado em bebês. Em relação aos testes Ultra e o Quantiferon, concluiu-se que são pouco eficazes. Obtiveram uma ferramenta de triagem mais específica que a da OMS, e associaram o contato domiciliar, baixo percentil Z e a contagem de CD4 baixos à fatores de risco para a coinfeção, além de afirmar que a exposição ao fumo não é fator de risco. Além disso, concluiu que o encaminhamento é a melhor estratégia de investigação, e que agentes comunitários em uma estratégia adequada podem diminuir em 20% a evasão do tratamento e em 10% dos diagnósticos de desnutrição. Somando-se a isso, deve-se atentar a síndrome inflamatória de reconstituição imune, uma vez que possui alta morbidade e tem incidência significativa após a vacinação da BCG. No entanto, deve-se avaliar com coerência, dado que os estudos apontaram alta mortalidade entre crianças coinfectadas, principalmente ligadas a baixa linfocitária, esta que pode ter como causa base a falha virológica. Em consonância com as causas de terapias mal sucedidas, também analisaram doses ótimas e seguras de Dolutegravir e Raltegravir para crianças no escopo do estudo, alcançando melhor controle nessa população que não havia pesquisas voltadas as suas necessidades até recentemente. Profilaxia com vitamina C é ineficaz, já com INH por 1 ano, reduz a incidência da TB em 4,5x. Porém também houve evidências que não alterou o risco de infecção, além de ser imprevisível na população pediátrica.

## DISCUSSÃO

Os Relatórios recentes mostram que crianças com idade menor ou igual que 15 anos, correspondem a 14% da mortalidade global envolvendo tuberculose, embora a notificação seja feita em menos da metade dos casos. Em indivíduos hígidos, o quadro clínico desta doença se assemelha a uma pneumonia que não responde aos tratamentos antibióticos habituais. Os principais sinais e sintomas relatados em casos de tuberculose foram: febre baixa (38-39°C), tosse seca, dispneia, rinite, resfriado, anorexia, exame físico pulmonar alterado, desnutrição leve, adenopatia, exame de imagem alterado. Devido a natureza paucibacilar da tuberculose na infância, o seu diagnóstico é um problema, uma vez que os sintomas mimetizam outras doenças e iniciam de forma branda na maioria das vezes, postergando a procura médica e corroborando para o avanço do quadro. Dito isto, a coinfeção é de um risco extra às crianças suscetíveis que deve estar sempre no escopo diagnóstico, uma vez que a morosidade da sua confirmação e tratamento tem consequências letais.<sup>14</sup>

Somando-se a isso, devido à dificuldade de identificação da TB em crianças a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que uma triagem sistemática, que alcança 94% de especificidade e 100% de sensibilidade seja composta por 4 sintomas prevalentes na população infectada, sendo eles: baixo ganho de peso, febre, tosse ou contato com TB. Caso positivo, é esperado que prossiga com a investigação. Dado isso, Dois estudos compararam grupos de crianças soro negativos com soro positivos, triadas e suspeitas de tuberculose, e registraram os seguintes sintomas a ambos grupos: dispneia, tosse, rinite, resfriado, febre, sudorese noturna, inapetência, falha no desenvolvimento, fadiga, ausculta pulmonar anormal, contato domiciliar com tosse ou diagnóstico de TB e desnutrição. Destarte, testaram as combinações de sintomas para os grupos e descobriram que a ferramenta da OMS alcançou especificidade de 4% para os pacientes imunossuprimidos, e portanto, a melhor combinação de 4 sintomas, foi a perda de peso, ou tosse, ou anorexia ou contato com TB, tendo a maior especificidade e sensibilidade, 31% e 89%, respectivamente. Além disso, concluíram que a tosse foi o sintoma mais comum na procura ao atendimento em ambos os grupos e que a triagem usando a perda de peso, ou tosse, ou anorexia ou contato com TB apresentou a maior especificidade entre a população de estudo. Ademais, confirmou que o fumo passivo não é um preditor de risco e que as crianças com HIV tendem a apresentar desnutrição, chegando em até 30% dos casos. Em concomitância com a desnutrição e o avanço da idade aumenta o tempo de diagnóstico e piora o prognóstico em relação a criança sem HIV.<sup>1,6,17,19.</sup>

Suspeitar da doença a partir da triagem é essencial, bem como encaminhar o paciente para avaliação ambulatorial. Como resultado, a monitorização destes pacientes suspeitos onerou o sistema, devido aos intensos recursos financeiros e/ou humanos, e se mostrou equivalente a encaminhar o paciente.<sup>7</sup> No entanto, um estudo no Malawi, país que atualmente retém uma população infantil com alta prevalência das coinfeções avaliadas neste artigo, mostrou que as intervenções intensivas foram positivamente eficazes, reduzindo em 20% o abandono da terapia e em 10% dos diagnósticos de desnutrição. Os agentes comunitários de saúde (ACs) de cada unidade, vinculada aos estudos, seguiram suas normas, o que causou diferenças de treinamento.<sup>8,23.</sup>

Além do manejo médico e estratégias multiprofissionais utilizados para frear o avanço desta enfermidade, as buscas por dados laboratoriais são intensas e promissoras. Dado isso, um estudo demonstrou que o CFP-10ep, um peptídeo tuberculínico detectado no soro, pode ser observado 24 semanas antes do diagnóstico, com sensibilidade de cerca de 80%, além de também identificar 24 semanas após o início do tratamento, porém com sensibilidade de 75-100%. Somando-se a isso, o método distingue com mais precisão a doença da improvável, a resposta ao tratamento tuberculose em crianças imunossuprimidas do que a cultura do *Mycobacterium tuberculosis*, BAAR e radiografia. Sendo assim, o CFP-10ep é uma ferramenta excelente para o diagnóstico velado em juvenis. No entanto, o custo é elevado e os métodos complexos, o que pode demorar a trazer para a realidade dos ambulatórios cotidianos.<sup>2.</sup>

4452

Além disso, o Xpert *Mycobacterium Tuberculosis*/rifampicina (MTB/RIF) Ultra (Ultra), um teste rápido que não depende de escarro e utiliza o DNA do *Mycobacterium* para a detecção da doença e teste de resistência às medicações, com excelente especificidade e sensibilidade, sendo este recomendado pela OMS para adultos, foi avaliado em um dos estudos que tinha a população pediátrica com HIV, resultando em sensibilidade abaixo do esperado em ambientes terciários, onde ocorrem grande parte dos atendimentos. Logo, apesar de ser uma excelente ferramenta, atualmente carece de eficácia para a população supracitada.<sup>9.</sup>

Neste contexto, o ensaio de liberação de interferon gama (IGRA) é uma ferramenta sensível que detecta interferon gama, que é resultante da liberação deste imunobiológico em resposta à bactéria. Dado isso, o IGRA complementa os testes convencionais para orientar o início da terapia quando o diagnóstico da doença tuberculosa permanece duvidoso. Porém, deve-se ponderar o uso do IGRA, uma vez que apresentou melhor eficácia na fase aguda e demonstrou sofrer interferência da desnutrição nas medidas. O PPD é melhor indicado para a fase crônica

da doença.<sup>14,26</sup> Somando-se a isso, as interleucinas 2 e 10 também pode ser usada para melhorar a sensibilidade e especificidade, uma vez que lactentes podem apresentar falsos resultados em IGRA e PPD.<sup>22</sup>

Não obstante, o teste tuberculínico (PPD) é um excelente aliado no diagnóstico de TB crônica, porém também é usada para monitorizar as crianças. Um estudo evidenciou uma relação da induração do PPD aos 4 meses de idade com a interleucina 10, a qual está diretamente ligada ao tamanho da reação. Este processo fisiopatológico ocorre devido a resposta dos linfócitos CD4+ e devido ao HIV. Estas crianças devem ter atenção redobrada, uma vez que o teste perde seus parâmetros e as crianças correm risco de desenvolver a doença por resposta linfocitária disfuncional após receber a vacina BCG. Esta resposta melhora após os 2 anos, devido a maturidade imunológica do indivíduo.<sup>5,7,18</sup>

Ademais, outro estudo demonstrou uma alta taxa de mortalidade, cerca de 3,7 por 100 pessoas/ano entre crianças coinfetadas em países de terceiro mundo. Além disso, elucidou através da medida sérica de CD4 limites (Bebês CD4 < 1500/mm<sup>3</sup>, 12-35 meses < 750/mm<sup>3</sup>, 36-59 meses < 350/mm<sup>3</sup> e ≥ 5 anos < 200/mm<sup>3</sup>) que o risco de mortalidade em crianças com contagem de CD4 abaixo do nível limite foi 2,7 vezes maior do que nas crianças com contagem de CD4 acima do nível limite e que os riscos de mortalidade em crianças com falha de tratamento foram 3,0 vezes maiores do que nas crianças sem falha de tratamento. Concluiu-se que riscos de mortalidade em crianças sem profilaxia com cotrimoxazol foi 3,8 vezes maior do que em crianças utilizando Cotrimoxazol, o que despertou interesse para estudos visando uma terapêutica profilática.<sup>24</sup>

Em consonância com o estudo supracitado outros ensaios demonstraram que suplementação de vitamina D não previne infecção por TB.<sup>25</sup> Além disso, um estudo demonstrou, e confirmou outro ensaio, a falta de resultados satisfatórios da terapia profilática com isoniazida para crianças <5 anos requerem mais estudos, uma vez que imbróglis afetaram os três estudos. Porém, um deles confirmou que a isoniazida prejudicou o crescimento universal das crianças com HIV, mesmo sem a posterior infecção por TB, o que contraindica, ou pelo menos deve ser avaliado, nesta profilaxia empírica.<sup>10,11,12</sup>

Adicionalmente, a Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imunológica (IRIS) é caracterizada pelo aumento da inflamação de maneira exacerbada, após início da TARV. Esta reação tende a ser grave e com consequências letais. Concluiu-se que a imunidade imatura no momento da aplicação da vacina BCG neste grupo com imunidade depletada é a provável causa

para esta resposta desregulada do sistema imunitário.<sup>20</sup> Haja vista, deve-se realizar a diminuição da carga viral, e para isso uma coorte asiática registrou que 1 em cada 5 crianças e adolescentes coinfectadas apresentaram falha virológica em um tempo médio de 2 anos pós início dos antirretrovirais.<sup>21</sup>

Dito isso, o dolutegravir e a rifampicina são medicações utilizadas, e preferidas, para o tratamento do HIV e da TB, respectivamente, com farmacocinética, eficácia e segurança bem estabelecidas em lactentes quando administrados na ausência do outro medicamento. Contudo, quando há concomitância das duas enfermidades, a dose segura de dolutegravir que deve ser alcançada é de 20 mg, sendo 10 mg duas vezes ao dia. Isto se deve ao fato do dolutegravir ser rapidamente metabolizado no fígado quando a medicação rifampicina está sendo utilizada em concomitância. No entanto estas doses resultaram em eventos adversos para boa parte, que foram resolvidos e a terapia retomada, e houve a morte de uma criança no ensaio. Os eventos adversos graves se devem a insuficiência hepática e estão relacionados a desnutrição, o que corrobora para o acompanhamento intensivo, mesmo após prescrição medicamentosa.<sup>13,16</sup>

Por fim, o raltegravir (RAL) mastigável foi administrado duas vezes com doses de 12 mg/kg, somado a dois TARVs. Dado isso, o ensaio concluiu que a dose dupla de RAL foi segura e tolerada pela maioria dos participantes em ambas as coortes, e nas crianças com idades entre 2 e 12 anos, a terapia alcançou com segurança níveis séricos adequados para a supressão virológica, assim atingindo a supressão da carga viral do HIV-1 ( $CD4+ < 50$  céls), mesmo com a TB ativa.<sup>15,17</sup>

4454

## CONCLUSÃO

O presente artigo, avaliou e integrou informações sobre os principais estudos elaborados sobre duas enfermidades que assolam inúmeras pessoas, dentre elas as crianças, que são mais suscetíveis e frágeis, geralmente culminando em desfechos trágicos e mortais. Dito isso, o diagnóstico de coinfeção da tuberculose e HIV em crianças deve ser averiguado utilizando ferramentas de triagem que devem ser adaptadas quando há caso suspeito, pois apresenta alta morbimortalidade, sinais e sintomas que mimetizam outras doenças e prejuízo no desenvolvimento destes indivíduos. Além disso, exames complementares tem sua importância no acompanhamento e identificação da doença, porém devem ser analisados individualmente. E, por fim, a terapia profilática não é indicada empiricamente e a dupla dose de TARV, demonstrou que níveis séricos podem ser alcançados com segurança, mas com efeitos colaterais que devem ser acompanhados pelos profissionais de saúde.

## REFERÊNCIAS

1. POWELL L, Denoeud-Ndam L, Herrera N, Masaba R, Tchounga B, Siamba S, et al. HIV matters when diagnosing TB in young children: an ancillary analysis in children enrolled in the INPUT stepped wedge cluster randomized study. *BMC Infect Dis.* 2023 Abr.; 2023 (1): 234.
2. MAO L, LaCourse SM, Kim S, Liu C, Ning B, Bao D, et al. Evaluation of a serum-based antigen test for tuberculosis in HIV-exposed infants: a diagnostic accuracy study. *BMC Med.* 2021 Mai.; 19 (1): 113.
3. CHABALA C, Wobudeya E, van, Kapasa M, Priyanka Raichur, Mboizi R, et al. Clinical Outcomes in Children Living With Human Immunodeficiency Virus Treated for Nonsevere Tuberculosis in the SHINE Trial. *Clinical Infectious Diseases.* 2024 Abr.; 79 (1):70-77.
4. MENDES KDS, Silveira RC de CP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem.* 2008 Dez.; 17 (4): 758-64.
5. LACOURSE SM, Escudero JN, Mecha J, Warr AJ, Richardson BA, Naziat Carimo, et al. Cumulative *Mycobacterium tuberculosis* Infection Incidence (Measured Primarily by Tuberculin Skin Test) Among Infants With Human Immunodeficiency Virus Exposure: Observational Follow-up of an Isoniazid Prophylaxis Trial. *Clinical Infectious Diseases.* 2022 Mai.; 75 (12): 2253-2256
6. CRANMER LM, Njuguna IN, LaCourse SM, Figueroa J, Gillespie S, Maleche-Obimbo E, et al. Brief Report: Performance of Tuberculosis Symptom Screening Among Hospitalized ART-Naive Children With HIV in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2022 Nov.; 91 (3): 280-284.
7. MARTINSON NA, Lebina L, Webb EL, Ratsela A, Varavia E, Kinghorn A, et al. Household Contact Tracing With Intensified Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus Screening in South Africa: A Cluster-Randomized Trial. *Clinical Infectious Diseases.* 2021 Dez.; 75 (5): 849-856.
8. WROE EB, Nhlema B, Dunbar EL, Kulinkina AV, Kachimanga C, Aron M, et al. A household-based community health worker programme for non-communicable disease, malnutrition, tuberculosis, HIV and maternal health: a stepped-wedge cluster randomised controlled trial in Neno District, Malawi. *BMJ Global Health.* 2021 Set.; 6 (9).
9. AWA Ba Diallo, Edem VF, Arnould Fiogbe, Osman KA, Tolofoudie M, Amadou Somboro, et al. Diagnostic accuracy of Xpert® MTB/RIF Ultra for childhood tuberculosis in West Africa – a multicentre pragmatic study. *International journal of infectious diseases.* 2024 Mar.; 140: 86-91.
10. LACOURSE SM, Richardson BA, Kinuthia J, Warr AJ, Maleche-Obimbo E, Matemo D, et al. Infant TB Infection Prevention Study (iTIPS): a randomised trial protocol evaluating isoniazid to prevent *M. tuberculosis* infection in HIV-exposed uninfected children. *BMJ Open.* 2020 Jan.; 10 (1).

11. LACOURSE SM, Richardson BA, Kinuthia J, Warr AJ, Maleche-Obimbo E, Matemo D, et al. A Randomized Controlled Trial of Isoniazid to Prevent Mycobacterium tuberculosis Infection in Kenyan Human Immunodeficiency Virus-Exposed Uninfected Infants. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Jun.; 73 (2): 337-44.
12. ASHENAFI Shumey Cherkos, LaCourse SM, Enquobahrie DA, Escudero JN, Mecha J, Matemo D, et al. Isoniazid preventive therapy during infancy does not adversely affect growth among HIV-exposed uninfected children: Secondary analysis of data from a randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2024 Ago.; 19 (8).
13. JACOBS TG, Mumbiro V, Uneisse Cassia, Zimba K, Damalie Nalwanga, Ballesteros A, et al. Twice-Daily Dosing of Dolutegravir in Infants on Rifampicin Treatment: A Pharmacokinetic Substudy of the EMPIRICAL Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2023 Out.; 78 (3): 702-10.
14. SANOGO B, Ouermi AS, Barro M, Millogo A, Ouattara ABI, Abdoul Salam O, et al. Performance of a lymphocyte t interferon gamma test (Quantiferon-TB gold in tube) in the diagnosis of active tuberculosis in HIV-infected children. Kumar S, editor. *PLOS ONE*. 2020 Nov.; 15 (11).
15. MEYERS T, Samson P, Acosta EP, Moye J, Townley E, Bradford S, et al. Pharmacokinetics and safety of a raltegravir-containing regimen in HIV-infected children aged 2-12 years on rifampicin for tuberculosis. *AIDS*. 2019 Nov.; 33 (14): 2197-2203.
16. TURKOVA A, Waalewijn H, Chan MK, Bollen PDJ, Bwakura-Dangarembizi MF, Kekitiinwa AR, et al. Dolutegravir twice-daily dosing in children with HIV-associated tuberculosis: a pharmacokinetic and safety study within the open-label, multicentre, randomised, non-inferiority ODYSSEY trial. *The Lancet HIV*. 2022 Set.; 9 (9): 627-637.
17. KROGSTAD P, Samson P, Acosta EP, Moye J, Townley E, Bradford S, et al. Pharmacokinetics and Safety of a Raltegravir-Containing Regimen in Children Aged 4 Weeks to 2 Years Living With Human Immunodeficiency Virus and Receiving Rifampin for Tuberculosis. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2021 Mar.; 10 (2): 201-204.
18. WARR AJ, Anterasian C, Shah JA, De Rosa SC, Nguyen FK, Maleche-Obimbo E, et al. A CD4+ TNF+ monofunctional memory T-cell response to BCG vaccination is associated with Mycobacterium tuberculosis infection in infants exposed to HIV. *eBioMedicine*. 2022 Jun.; 80.
19. MARITZ ER, G. Montepiedra, Mitchell CD, Madhi SA, R. Bobat, A. Violari, et al. Predictors of TB disease in HIV-exposed children from Southern Africa. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2023 Jul.; 27 (8): 619-625.
20. COTTON MF, Rabie H, Nemes E, Mujuru H, Bobat R, Njau B, et al. A prospective study of the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV-infected children from high prevalence countries. *PLoS One*. 2019 Jul.; 14 (7).

21. MU W, Bartlett AW, Bunupuradah T, Chokephaibulkit K, Kumarasamy N, Ly PS, et al. Early and Late Virologic Failure After Virologic Suppression in HIV-Infected Asian Children and Adolescents. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019 Mar.; 80 (3): 308–15.
22. ANTERASIAN C, Warr AJ, LaCourse SM, Kinuthia J, Richardson BA, Nguyen FK, et al. Non-IFN $\gamma$  Whole Blood Cytokine Responses to Mycobacterium tuberculosis Antigens in HIV-exposed Infants. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021 Jul.; 40 (10): 922–929.
23. BONNET M, Anca Vasiliu, Tchounga BK, Cuer B, Fielding K, Ssekyanzi B, et al. Effectiveness of a community-based approach for the investigation and management of children with household tuberculosis contact in Cameroon and Uganda: a cluster-randomised trial. *The Lancet Global health*. 2023 Dez.; 11 (12): 1911-1921.
24. CHANIE ES, Gelaye GA, Tadesse TY, feleke DG, Admas WT, Molla Alemu E, et al. Estimation of lifetime survival and predictors of mortality among TB with HIV co-infected children after test and treat strategies launched in Northwest, Ethiopia, 2021; a multicentre historical follow-up study. Yu Q, editor. *PLOS ONE*. 2021 Dez.; 16 (12).
25. MIDDELKOOP K, Stewart J, Walker N, Delpont C, Jolliffe DA, Coussens AK, et al. Vitamin D supplementation to prevent tuberculosis infection in South African schoolchildren: multicenter phase 3 double-blind randomized placebo-controlled trial (ViDiKids). *International Journal of Infectious Diseases*. 2023 Mai.; 134: 63–70.
26. SLOOt R, Kwame Shanaube, Mareli Claassens, Telisinghe L, Schaap A, Godfrey-Faussett P, et al. Interpretation of serial interferon-gamma test results to measure new tuberculosis infection among household contacts in Zambia and South Africa. *BMC Infectious Diseases*. 2020 Out.; 20 (1): 760.