

O tratamento da coinfeção HIV-TB

Lara Esteves Coelho, Rodrigo Otávio da Silva Escada, Hugo Perazzo Pedroso Barbosa, Valdilea Gonçalves Veloso dos Santos, Beatriz Gilda Jegerhorn Grinsztejn

Introdução

A tuberculose (TB) é a doença infecciosa que mais mata no mundo.¹ Apenas em 2014, 9,6 milhões de casos de TB foram diagnosticados no mundo e, desses, 12% ocorreram em pacientes infectados pelo HIV.¹ No Brasil, também em 2014, a incidência de TB foi estimada em 44/100.000 habitantes, e 17% dos casos ocorreram em indivíduos infectados pelo HIV.¹ Na população infectada pelo HIV, a TB representa a doença oportunista mais incidente² e a principal causa de hospitalização³ e morte.^{1,4}

A infecção pelo HIV é responsável por uma redução aguda dos linfócitos T CD4 específicos para o *M. tuberculosis*,⁵ e os indivíduos infectados pelo HIV apresentam um risco 26 vezes maior de desenvolver TB do que aqueles não infectados.⁶ Apesar de mais incidente em indivíduos com imunodeficiência avançada,⁷ diferentemente das demais infecções oportunistas, a TB pode ocorrer em pacientes infectados pelo HIV em diferentes estratos de CD4.⁸

Por outro lado, a ocorrência de TB nesses indivíduos também tem impacto negativo na progressão da imunodeficiência, aumentando o risco de ocorrência de uma nova doença definidora de AIDS e o risco de morte por causas direta e indiretamente relacionadas à TB.⁹⁻¹¹

O manejo da TB em pacientes infectados pelo HIV persiste como um desafio

aos profissionais e gestores de saúde. A elevada morbimortalidade aponta para a necessidade de atuar de maneira eficiente na prevenção e cura da TB. No entanto, o diagnóstico e o tratamento da doença nessa população permanecem complexos.

Este artigo tem o propósito de fazer uma revisão atualizada da literatura científica acerca do manejo clínico da coinfeção HIV-TB, abordando os seguintes tópicos: 1) diagnóstico de TB em pacientes infectados pelo HIV; 2) tratamento da TB em pacientes infectados pelo HIV; 3) terapia antirretroviral (TARV) em pacientes com TB; 4) uso de sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP) em pacientes com coinfeção HIV-TB; 4) síndrome inflamatória da reconstituição imunológica relacionada à TB (IRIS-TB, do inglês *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*); 5) toxicidade da TARV e dos tuberculostáticos; e 6) prevenção da TB em pacientes infectados pelo HIV. O manejo terapêutico de TB multidroga resistente não faz parte do escopo desta revisão.

Diagnóstico de TB em pacientes infectados pelo HIV

Uma das principais dificuldades no manejo da TB em pacientes infectados pelo HIV é o diagnóstico precoce dessa infecção. Casos atípicos, apresentações extrapulmonares e casos com escarro

negativo são frequentes nessa população,¹² e podem resultar em erros e/ou atrasos diagnósticos.¹³ Dessa forma, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde brasileiro (MS) recomendam que os pacientes infectados pelo HIV sejam rastreados para TB em todas as consultas por meio de questionamento sobre a presença de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: tosse com qualquer duração, febre, perda ponderal e sudorese noturna.^{14,15}

O uso desse algoritmo de sinais e sintomas tem sensibilidade elevada, próxima a 80%, e elevado valor preditivo negativo (97%), o que torna possível afastar com relativa segurança a suspeição de TB nos indivíduos que não apresentem nenhum dos sinais/sintomas avaliados.¹⁶ A presença de qualquer um desses sinais/sintomas deve desencadear o início de investigação para TB, incluindo realização de exames de imagem e coleta de amostras para exames bacteriológicos (pesquisa de bacilos álcool-ácidos resistentes, cultura para *M. tuberculosis* e testes moleculares, quando disponíveis) e o tratamento empírico para TB deve ser iniciado em caso de alta suspeição clínica.^{15,17}

Nos últimos anos foram desenvolvidos novos testes que aumentam a capacidade de diagnóstico da TB. Entre eles, destacam-se o Xpert[®] MTB/RIF e a detecção de lipoarabinomanana (LAM) na urina por ELISA ou fluxo lateral. O Xpert[®] MTB/RIF é um teste molecular automatizado baseado em PCR (do inglês *polymerase chain reaction*) capaz de detectar o *M. tuberculosis* e, simultaneamente, detectar resistência à rifampicina em menos de duas horas. Sua sensibilidade é alta (79% para indivíduos infectados pelo HIV e 86% em indivíduos não infectados pelo HIV),¹⁸ e é capaz de detectar o *M. tuberculosis* em todos os casos da doença com escarro positivo e em 70% dos casos da doença com escarro negativo.¹⁹ Desde 2013, o Xpert[®] MTB/RIF está disponível na rede pública de saúde do Brasil como teste inicial para o diagnóstico de TB.²⁰

A LAM é um lipopolissacarídeo componente da parede celular do *M. tuberculosis*. O teste de detecção urinária de LAM (Clearview TB ELISA) apresenta alta especificidade (acima de 98%), porém sua sensibilidade está diretamente relacionada com a contagem de CD4, alcançando melhor sensibilidade (67-85%) em indivíduos com CD4 abaixo de 50 células/mm³.^{21,22} Assim, sua aplicação clínica parece ser mais adequada para a investigação de TB em pacientes hospitalizados e/ou com imunodeficiência avançada.^{22,23}

Tratamento da TB em pacientes infectados pelo HIV

As rifamicinas (rifampicina ou rifabutina) apresentam elevada atividade esterilizante contra o *M. tuberculosis*, são seguras e estão associadas a menores riscos de falha terapêutica e TB recorrente,²⁴⁻²⁶ e devem, portanto, compor o esquema terapêutico inicial de todos os pacientes com TB (exceto em casos de contraindicação por resistência ou toxicidade).

O esquema terapêutico de primeira linha preconizado pela OMS e pelo MS consiste na administração de rifampicina/isoniazida/pirazinamida/etambutol (RHZE) por dois meses, seguido por rifampicina/isoniazida (RH) por mais quatro meses (exceto em casos de TB meningea, quando a fase de manutenção de RH deve ser prolongada por um total de sete meses).^{13,15} A efetividade desse esquema terapêutico em pacientes infectados pelo HIV com TB multissensível é alta (taxa de cura próxima a 90%) e similar àquela observada em pacientes não infectados pelo HIV.^{27,28}

Novas estratégias terapêuticas com o objetivo de aumentar a efetividade e reduzir a toxicidade do tratamento de TB em pacientes infectados pelo HIV continuam sendo investigadas. Uma metanálise que inclui 57 ensaios clínicos²⁹ avaliou duas estratégias alternativas ao tratamento convencional: o uso de rifampicina restrito

As rifamicinas (rifampicina ou rifabutina) apresentam elevada atividade esterilizante contra o *M. tuberculosis*, são seguras e estão associadas a menores riscos de falha terapêutica e TB recorrente.

A TARV reduz em 44 a 72% a mortalidade dos pacientes infectados pelo HIV durante o tratamento da TB.

à fase intensiva do tratamento (primeiros 1-2 meses de tratamento) e o uso de rifampicina três vezes por semana (em vez do uso diário). A primeira estratégia (uso de rifampicina restrito à fase intensiva vs. rifampicina durante todo o tratamento) foi associada a maior risco de falha terapêutica, recorrência de TB e emergência de resistência aos tuberculostáticos.²⁹ A segunda estratégia (rifampicina três vezes por semana vs. rifampicina diária) se associou a um maior risco emergência de resistência aos tuberculostáticos.²⁹

O ensaio multicêntrico randomizado REMEMBER comparou o tratamento empírico para TB (4RHZE/2RH) vs. uso de isoniazida profilática (por seis meses) em pacientes iniciando TARV com CD4 abaixo de 50 células/mm³. A hipótese do estudo de que o tratamento empírico de TB pudesse reduzir a mortalidade em pacientes com imunodeficiência avançada não foi confirmada.³⁰ Outro ensaio clínico randomizado, RAFA *trial*, testou a administração de altas doses de rifampicina (15 mg/kg) com o objetivo de reduzir a mortalidade de pacientes infectados pelo HIV com TB. Os autores demonstraram que essa estratégia reduziu a mortalidade em 12 meses em pacientes com contagens de CD4 abaixo de 100 células/mm³, sem aumentar a incidência de hepatotoxicidade, sugerindo que doses maiores de rifampicina são seguras e podem melhorar os desfechos de pacientes com imunodeficiência avançada.³¹

Encontra-se em andamento o TBTC Study 31 (ClinicalTrials.gov: NCT02410772), que tem como objetivo comparar esquemas curtos de tratamento de TB em pacientes infectados pelo HIV. Esse estudo compara três estratégias terapêuticas: 1) dois meses de RHZE + quatro meses de RH (grupo controle); 2) oito semanas de rifapentina + isoniazida + pirazinamida + etambutol seguidos por nove semanas de rifapentina + isoniazida; 3) oito semanas de rifapentina + isoniazida +

pirazinamida + moxifloxacino seguidos por nove semanas de rifapentina + isoniazida + moxifloxacino.

Terapia antirretroviral em pacientes com TB

A TARV reduz em 44 a 72% a mortalidade dos pacientes infectados pelo HIV durante o tratamento da TB.³² No entanto, o uso simultâneo de antirretrovirais e tuberculostáticos apresenta alguns desafios, entre eles: 1) adesão às múltiplas drogas (tuberculostáticos, antirretrovirais e profilaxias); 2) sobreposição de toxicidade dos tuberculostáticos e dos antirretrovirais que pode levar à interrupção do tratamento e/ou à necessidade de esquemas alternativos; 3) ocorrência de IRIS-TB; e 4) interações entre os tuberculostáticos e os antirretrovirais.³³

Entretanto, apesar dos potenciais complicadores citados, os benefícios decorrentes do uso de TARV superam seus riscos. A TARV deve ser iniciada em todos os pacientes infectados pelo HIV com TB^{15,17,26} (tabela 1).

Com qual esquema de TARV iniciar?

Primeira escolha: TARV baseada em efavirenz e tratamento da TB com rifampicina

Embora a rifampicina induza a expressão do citocromo P450 (CIP) 2B6, principal via metabólica do efavirenz (EFV), os dados de farmacocinética do estudo STRIDE demonstraram que as concentrações plasmáticas mínimas (C_{\min}) do EFV em pacientes em uso de rifampicina não foram inferiores àquelas dos pacientes sem uso de rifampicina, e que apesar de as C_{\min} do EFV em pacientes com peso ≥ 60 kg terem sido menores que as C_{\min} daqueles com peso < 60 kg, não houve associação entre maior peso e menor supressão virológica.³⁴ Da mesma maneira, o estudo CAMELIA também demonstrou que as C_{\min}

Tabela 1 Recomendações para uso concomitante de TARV e tuberculostáticos.

Combinções de TARV e tuberculostáticos	Indicação	Tolerabilidade/toxicidade	Comentários
TDF/3TC ^a /EFV + tuberculostáticos com rifampicina	1 ^a escolha	Bem tolerado, baixa incidência de descontinuação.	EFV dose de 600 mg; esquema preferencial, exceto gestantes até oitava semana de gestação.
TDF/3TC ^a /RAL ^b + tuberculostáticos com rifampicina	2 ^a escolha	Bem tolerado, baixa incidência de descontinuação.	RAL dose 400 mg 12/12 horas.
TDF/3TC ^a /IP ^c + tuberculostáticos com rifabutina	3 ^a escolha	Bem tolerado, baixa incidência de descontinuação.	Rifabutina dose de 150 mg/dia. Necessária monitoração de efeitos adversos relacionados à rifabutina (uveíte, neutropenia e hepatotoxicidade). Interrupção/baixa adesão ao IP ocasiona níveis subterapêuticos da rifabutina.
TDF/3TC ^a /NVP + tuberculostáticos com rifampicina	Alternativa	Maior risco de hepatotoxicidade.	NVP dose 200 mg 12/12 horas (sem escalonamento). Necessidade de monitoração de hepatotoxicidade. Maior risco de hepatotoxicidade em homens com CD4 > 400 e mulheres com CD4 > 250.
TDF/3TC ^a /LPV-r dose dobrada + tuberculostáticos com rifampicina	Alternativa	Maior risco de intolerância e hepatotoxicidade.	LPV-r dose 800/200 mg 12/12 horas. Opção para pacientes já em uso de LPV/r antes do diagnóstico da tuberculose. Monitoração de hepatotoxicidade.

3TC, lamivudina; EFV, efavirenz; IP, inibidores da protease com ritonavir; ITRNN, inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos; LPV-r, lopinavir/ritonavir; NVP, nevirapina; RAL, raltegravir; TDF, tenofovir.

^a TDF/3TC: dupla preferencial de análogos. Alternativa: zidovudina/3TC.^{13,15}

^b Recomendação presente no protocolo de tratamento do *Centers for Disease Control and Prevention* – Estados Unidos,²⁶ ainda não incorporada pela OMS¹³ e MS.¹⁵

^c Escolha preferencial do IP: 1^o) atazanavir/r; 2^o) fosamprenavir/r; 3^o) lopinavir/r; 4^o) darunavir/r.¹⁵

do EFV (administrado na dose de 600 mg/dia) em pacientes em uso de rifampicina não foram reduzidas, e que não houve associação entre peso corporal e C_{min} do EFV.³⁵ Em conjunto, esses dados apontam para a eficácia e segurança do uso de EFV 600 mg/dia, independentemente do peso, para todos os pacientes em uso de rifampicina, diferindo da indicação do FDA, que sugere aumento da dose em pacientes com peso > 50 kg.³⁶

Segunda escolha: TARV baseada em inibidores da integrase e tratamento da TB com rifampicina

Os inibidores de integrase (INI) representam uma alternativa terapêutica em pacientes com contraindicação ao uso de EFV. No entanto, a experiência com essa estratégia ainda é limitada²⁶ e estudos de fase III estão em andamento, e poderão fornecer evidências que corroborem essa estratégia terapêutica.

A rifampicina é um potente indutor da UDP-glicosiltransferase 1A1, principal via de metabolização do raltegravir (RAL) e do dolutegravir (DTG).^{37,38} O ensaio clínico de fase II REFLATE TB comparou o uso de RAL em dose padrão (400 mg 12/12

Os inibidores de integrase (INI) representam uma alternativa terapêutica em pacientes com contraindicação ao uso de EFV.

A indução do CIP3A4 pela rifampicina tem efeito importante na farmacocinética da Nevirapina (NVP).

horas), dose dobrada (800 mg 12/12 horas) e EFV (600 mg/dia) em pacientes em uso de rifampicina, e o percentual de pacientes com supressão virológica nas semanas 24 e 48 foi semelhante nas três estratégias, sugerindo que: 1) não haveria necessidade de aumentar a dose de RAL com uso concomitante de rifampicina; e 2) a eficácia da dose padrão de RAL (400 mg 12/12 horas) parece ser semelhante à do EFV em pacientes em uso de rifampicina. Esses achados motivaram a realização do REFLATE TB 2 (ClinicalTrials.gov: NCT02273765, ainda em andamento), um estudo de fase III de não inferioridade que compara a eficácia do RAL (400 mg 12/12 horas) ao EFV (600 mg/dia) em pacientes em uso de rifampicina.

O DTG também é um INI que está sendo testado como opção para uso concomitante com rifampicina em pacientes com coinfeção HIV-TB. Dados de farmacocinética sugerem que o uso concomitante de DTG (50 mg 12/12 horas) e rifampicina e de DTG (50 mg/dia) e rifabutina resultam em concentrações séricas adequadas do DTG.³⁹ O ING117175 (ClinicalTrials.gov: NCT02178592, ainda em andamento) é um estudo de fase IIIb de não inferioridade que compara a eficácia do DTG (50 mg 12/12 horas) ao EFV (600 mg/dia) em pacientes infectados pelo HIV com TB em uso de rifampicina.

Terceira escolha: TARV baseada em inibidores de protease e tratamento da TB com rifabutina

A rifabutina é uma rifamicina com eficácia semelhante à rifampicina. Por atuar de maneira menos intensa no CIP3A4, a rifabutina não interfere de modo significativo nas concentrações séricas dos inibidores de protease (IP).⁴⁰ Por outro lado, quando administrada concomitantemente com esses antirretrovirais, os níveis de rifabutina ficam significativamente mais altos, aumentando os riscos de toxicidade por essa droga (uveíte, neutropenia, hepatotoxicidade).⁴¹⁻⁴⁵

A posologia ideal da rifabutina em pacientes em uso de IP foi avaliada em ensaios clínicos, que demonstraram que a sua administração na dose de 150 mg três vezes por semana em pacientes em uso de lopinavir/ritonavir (LPV/r) 400/100 mg 12/12 horas está associada a níveis séricos subterapêuticos de rifabutina (resultando em risco de falha terapêutica e emergência de resistência às rifamicinas).^{40,41,46} A dose de 150 mg/dia de rifabutina em pacientes em uso do LPV/r (400/100 mg 12/12 horas) demonstrou ser segura e atingir C_{\min} adequada para o tratamento da TB.⁴⁰ Essa posologia é a recomendada pelos protocolos de tratamento para pacientes infectados pelo HIV em uso de IP.^{15,26}

Outras opções terapêuticas

A indução do CIP3A4 pela rifampicina tem efeito importante na farmacocinética da Nevirapina (NVP), e o uso de rifampicina reduz a C_{\min} da NVP em até 55%.⁴⁷⁻⁵¹ A eficácia e a segurança da NVP em pacientes em tratamento de TB com rifampicina foram avaliadas no estudo CARINEMO. Nesse estudo, apesar de a NVP ter sido inferior ao EFV (69,8% dos pacientes no braço do EFV atingiram supressão virológica na semana 48 vs. 64,6% dos pacientes no braço da NVP),⁵¹ o percentual de pacientes em uso de NVP que alcançou supressão virológica (64,6%) foi semelhante ao observado em ensaios clínicos com pacientes sem TB,⁵² demonstrando que a eficácia dessa droga não foi afetada pelo uso concomitante de rifampicina. O CARINEMO ainda forneceu evidências da segurança do uso concomitante da NVP (200 mg 12/12 horas, sem escalonamento) com rifampicina.⁵¹ Dessa forma, a NVP é uma alternativa terapêutica para pacientes com coinfeção HIV-TB em caso de contra-indicação às opções terapêuticas anteriores.

A indução do CIP 3A4 e da glicoproteína P pela rifampicina também resulta em

redução dos níveis séricos dos IP em até 90%.^{26,53,54} Altas doses de ritonavir são capazes de compensar os efeitos da rifampicina, e esquemas contendo *super-boosted* LPV (LPV/r 400/400 mg 12/12 horas) conseguem alcançar níveis séricos satisfatórios do IP.⁵⁴ Outra estratégia possível é o uso de dose dobrada de LPV/r (800/200 mg 12/12 horas) em pacientes com TB em uso de rifampicina.⁵⁵ No entanto, a utilização dessas duas estratégias é limitada pela baixa tolerabilidade, alta incidência de descontinuação do tratamento e risco de hepatotoxicidade, com necessidade de monitoração clínica e laboratorial frequente dos marcadores de lesão hepática.^{54,55} Portanto, o uso concomitante de IP e rifampicina deve ser reservado somente para os casos em que não há outra opção de TARV e nos locais onde a rifabutina não está disponível.^{13,26}

Quando iniciar TARV em pacientes infectados pelo HIV com TB

Outro tópico importante relacionado à TARV em pacientes infectados pelo HIV com TB é o momento ideal para o início da terapia. Importantes ensaios clínicos randomizados⁵⁶⁻⁶¹ (tabela 2) compararam três estratégias possíveis: 1) TARV precoce (início de TARV em até duas a quatro semanas após o início do tratamento da TB); 2) TARV tardia (início de TARV entre oito e doze semanas após o início do tratamento da TB) e 3) TARV sequencial (início de TARV após o término do tratamento da TB). Os resultados desses estudos foram analisados em conjunto em uma metanálise que demonstrou que a TARV precoce está associada à redução de 19% da mortalidade em relação à TARV tardia (razão de risco [RR] 0,81; intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: 0,66-0,99), e que esse efeito é mais pronunciado em pacientes com CD4 abaixo de 50 células/mm³ (RR 0,71; IC 95%: 0,54-0,93).⁶² Entretanto, nos pacientes com CD4 acima de 50 células/

mm³, as estratégias de TARV precoce vs. TARV tardia não diferiram em relação ao impacto na mortalidade (RR 1,05; IC 95%: 0,68-1,61).⁶²

Essas evidências foram incorporadas pelos protocolos de tratamento; a OMS indica início de TARV em até duas semanas após o início de tratamento para TB em pacientes com contagens de CD4 < 50 células/mm³ e em até oito semanas para os pacientes com CD4 > 50 células/mm³.¹⁷ No Brasil, o MS recomenda início da TARV em até duas semanas após o início de tuberculostáticos para pacientes com CD4 < 200 células/mm³ e para os pacientes com CD4 > 200 células/mm³ na oitava semana após o início dos tuberculostáticos (término da fase intensiva).¹⁵ A exceção a essa regra se aplica nos casos de TB meníngea,^{15,17} já que um ensaio clínico randomizado que incluiu pacientes infectados pelo HIV com tuberculose meníngea não demonstrou redução da mortalidade no grupo de pacientes que iniciou TARV precoce (*hazard ratio* [HR] 1,12; IC 95%: 0,81-1,55), e estratégia de TARV precoce foi associada a maior incidência de eventos adversos graves.⁶³ Dessa forma, o início de TARV em pacientes infectados pelo HIV com TB meníngea deve ser adiado (após oito semanas de uso de tuberculostáticos), independentemente do valor do CD4, a fim de reduzir a incidência de eventos adversos graves.

O uso de SMX-TMP em pacientes com coinfeção HIV-TB

O SMX-TMP é um antibiótico de baixo custo, bem tolerado, e seu uso está associado com a redução da morbimortalidade de indivíduos infectados pelo HIV. Ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais demonstraram que o uso de SMX-TMP está associado à redução da mortalidade de pacientes com coinfeção HIV-TB.^{64,65} Essas evidências suportam a indicação do uso de SMX-TMP profilático para todos os

O uso concomitante de IP e rifampicina deve ser reservado somente para os casos em que não há outra opção de TARV e nos locais onde a rifabutina não está disponível.

Duas apresentações clínicas distintas estão descritas para a IRIS-TB. São elas: a TB paradoxal e a *unmasking* TB.

Tabela 2 Início precoce vs. tardio de TARV em pacientes infectados pelo HIV com tuberculose.

Estudo (autor, ano)	Local, N	CD4 no início da TARV (cél/s/mm ³) ^a	Exposição (TARV precoce vs. TARV tardia)	Mortalidade ^{b,c}	Mortalidade ^{b,c} (CD4 < 50 células/mm ³)	IRIS ^{c,d}
SAPiT (Abdool Karim et al., 2011) ⁵⁷	África do Sul, 429 pacientes	150 (77-254)	4 vs. 8-12 semanas	1,00 (0,50-2,00)	0,41 (0,11-1,45)	2,40 (1,43-4,02)
STRIDE (Havir et al., 2011) ⁵⁸	Multicêntrico*, 809 pacientes	77 (36-145)	2 vs. 8-12 semanas	0,83 (0,53-1,31)	N/A	2,24 (1,33-3,78)
CAMELIA (Blanc et al., 2011) ⁶⁰	Camboja, 660 pacientes	25 (11-56)	2 vs. 8 semanas	0,65 (0,49-0,87)	0,69 (0,50-0,95)	2,42 (1,77-3,31)
TIME trial (Manosuthi et al., 2012) ⁶²	Tailândia, 156 pacientes	43 (37-106)	4 vs. 12 semanas	1,17 (0,37-3,67)	0,66 (0,19-2,29)	1,69 (0,97-2,94)
Sinha et al., 2012 ⁵⁹	Índia, 150 pacientes	133 (7-588) ^e	2-4 vs. 8-12 semanas	0,91 (0,36-2,30)	N/A	1,06 (0,40-2,82)
TB-HAART Study (Amogne et al., 2015) ⁶¹	Etiópia, 478 pacientes	73 (44-110)	1 vs. 4 vs. 8 semanas	1,16 (0,68-1,97) ^f	0,95 (0,51-1,78) ^f	21,08 (1,29-345,28) ^f
Metanálise ^g , (Uthman, 2015) ⁶³	N/A	N/A	N/A	0,81 (0,66-0,99)	0,71 (0,54-0,93)	2,31 (1,87-2,86)

IRIS, síndrome inflamatória da reconstituição imunológica; N/A, não se aplica; TARV, terapia antirretroviral.

*África, Ásia, América do Sul e América do Norte.

^a Mediana e intervalo interquartil.

^b Mortalidade por todas as causas (razão de risco [IC 95%]), TARV tardia como grupo de referência.

^c Dados extraídos de Uthman et al., 2015.⁶³

^d Razão de risco (IC 95%), TARV tardia como grupo de referência.

^e Valores referentes ao grupo de TARV precoce. Sem diferença estatística entre os grupos de TARV precoce e TARV tardia.

^f Os braços de uma semana e quatro semanas foram agrupados e comparados ao braço de oito semanas.

^g Metanálise que inclui os seis ensaios clínicos citados.

indivíduos com coinfeção HIV-TB, independentemente da contagem de CD4.¹⁷ No entanto, apesar de serem robustas as evidências que indiquem seu uso, o momento de suspensão do SMX-TMP em pacientes infectados pelo HIV com TB ainda não está claro, pois dados demonstraram que a interrupção de seu uso (em pacientes com CD4 > 200 células/mm³ ou mesmo após o término do tratamento da TB) esteve associada ao aumento do risco de morte.⁶⁶

IRIS-TB

Duas apresentações clínicas distintas estão descritas para a IRIS-TB. São elas: a TB paradoxal e a *unmasking* TB.⁶⁷ A TB paradoxal é caracterizada por piora dos sinais e sintomas da TB após o início da TARV.⁶⁷ A *unmasking* TB refere-se ao aparecimento de sinais e sintomas de TB (até então não presentes) semanas após o início da TARV.⁶⁷ Na maioria dos casos, os sintomas

de TB paradoxal se iniciam nos primeiros dois meses após o início de TARV (mediana de 52 dias no estudo STRIDE).⁶⁸

Apesar de os mecanismos imunológicos da IRIS não estarem completamente elucidados, essa síndrome decorre de uma resposta inflamatória exacerbada como resultado do restabelecimento parcial da imunidade ocasionada pela TARV.⁶⁹ Desse modo, pacientes com IRIS-TB podem apresentar sinais e sintomas que refletem o acometimento de múltiplos órgãos e sistemas, incluindo febre, piora dos sintomas respiratórios ou do infiltrado pulmonar em exames de imagem, aumento de linfonodos (ocasionalmente com supuração), formação de abscessos e derrames cavitários.^{67,68}

Em uma metanálise que incluiu seis ensaios clínicos randomizados comparando TARV precoce vs. TARV tardia em pacientes infectados pelo HIV com TB (tabela 2), a incidência de IRIS-TB foi estimada em 17,5% nos pacientes que receberam TARV precoce e em 8,3% nos pacientes que receberam TARV tardia. O uso de TARV precoce foi associado a um aumento de 2,3 vezes no risco de IRIS-TB (RR 2,31, IC 95%: 1,87-2,86).⁶² É necessário ressaltar que a diferença nas incidências de IRIS entre os estudos pode estar relacionada ao grau de imunodeficiência das populações incluídas nesses estudos. Isso fica evidente quando comparamos os estudos STRIDE (incidência de IRIS-TB = 7,6% e mediana de CD4 no início da TARV = 76 células/mm³)⁶⁷ e CAMELIA (incidência de IRIS = 26% e mediana de CD4 de 26 células/mm³).⁷⁰ De fato, no estudo STRIDE, os pacientes que iniciaram TARV com CD4 < 50 células/mm³ tiveram uma incidência de IRIS-TB duas vezes e meia maior do que aqueles que iniciaram TARV com CD4 ≥ 50 células/mm³ (ambos no braço de TARV precoce).⁶⁸ No entanto, a redução da mortalidade relacionada ao uso de TARV precoce (especialmente em pacientes com CD4 < 50 células/mm³)^{56,59} supera os

riscos associados à ocorrência de IRIS-TB, e o início de TARV não deve ser postergado em pacientes com imunodeficiência avançada.

A ocorrência de IRIS-TB no sistema nervoso central representa a apresentação clínica mais preocupante no contexto dos pacientes com TB. Primeiro porque a incidência de IRIS-TB em pacientes com TB meníngea é mais frequente (47% dos casos TB meníngea) e a mortalidade atribuída a ela também é elevada (podendo alcançar 38% dos casos de IRIS-TB).⁷¹ Um ensaio clínico randomizado demonstrou que o uso de TARV precoce (em até sete dias após início de tuberculostáticos vs. início de TARV após oito semanas de tuberculostáticos) foi associado à maior incidência de IRIS e de eventos adversos graves.⁶³ Essas evidências foram incorporadas pelos consensos terapêuticos, e em caso de TB meníngea o início de TARV deve ser postergado para oito semanas após início dos tuberculostáticos.¹⁵

O tratamento da IRIS-TB dependerá dos órgãos e sistemas acometidos e da severidade da manifestação clínica. Na maior parte dos casos, a apresentação da IRIS-TB é branda e não requer tratamento específico nem interrupção da TARV.⁷² Em casos moderados, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) podem ser usados para promover melhora dos sintomas (apesar da não haver ensaios clínicos que comprovem o efeito benéfico dessa intervenção).⁷² Acometimento do sistema nervoso central, desenvolvimento de insuficiência renal aguda e de insuficiência respiratória podem caracterizar IRIS-TB grave. Nesses casos, a interrupção de TARV e o uso de corticosteroides estão indicados.⁷² As estratégias terapêuticas envolvem o uso de metilprednisolona intravenosa 40 mg 12/12 horas ou prednisona via oral 20-70 mg/dia por 5-12 semanas.⁷³

Um ensaio clínico randomizado, placebo controlado avaliou o uso de prednisona (1,5 mg/kg/dia por duas semanas,

A ocorrência de IRIS-TB no sistema nervoso central representa a apresentação clínica mais preocupante no contexto dos pacientes com TB.

O uso de TARV reduz em 65 a incidência de TB em pacientes infectados pelo HIV.

escalonado para 0,75 mg/kg/dia por mais duas semanas) em pacientes com IRIS-TB (foram excluídos os pacientes com IRIS grave). Neste estudo, o uso de prednisona foi associado à redução do tempo de hospitalização e da necessidade de procedimentos invasivos.⁷⁴ Além disso, os pacientes que usaram prednisona apresentaram melhora mais rápida dos sintomas e dos escores de performance e de qualidade de vida.⁷⁴

Em relação ao uso de corticosteroides ou AINES como estratégia para a prevenção de ocorrência de IRIS, à exceção dos casos de TB meníngea e TB pericárdica (nos quais o uso de corticoide adjuvante está indicado),¹³ não há evidências, até o momento, que corroborem essas estratégias. No entanto, dois ensaios clínicos randomizados estão em andamento, avaliando a eficácia da prednisona (ClinicalTrials.gov: NCT01924286) e do meloxicam (AINE inibidor da Cox-2) (ClinicalTrials.gov: NCT02060006) na prevenção de IRIS-TB em pacientes infectados pelo HIV.

Toxicidade da TARV e dos tuberculostáticos

Hepatotoxicidade ou lesão hepática induzida por drogas (DILI, do inglês *drug induced liver injury*), reações cutâneas, toxicidade renal e neurotoxicidade são efeitos adversos comuns aos antirretrovirais e tuberculostáticos e podem complicar o manejo dos pacientes com coinfeção HIV-TB.

A DILI associada ao uso concomitante de TARV e tuberculostáticos é um evento adverso comum e desafiador, que pode acarretar interrupção do tratamento, hospitalização e morte.⁷⁵ Cerca de 15% dos pacientes infectados pelo HIV em uso de tuberculostáticos podem apresentar DILI.⁷⁶ Suas manifestações clínicas podem variar desde elevação assintomática das enzimas hepáticas até insuficiência hepática fulminante;⁷⁷ o tempo mediano entre o início dos tuberculostáticos e o aparecimento

dos sintomas é de 16 semanas (variando entre seis semanas e seis meses).⁷⁸

Estudos estimaram a incidência e os fatores de risco para DILI em pacientes infectados pelo HIV no Brasil. Em uma amostra de 149 pacientes infectados pelo HIV hospitalizados em São Paulo, DILI foi diagnosticada em 22% deles, e o uso de tuberculostáticos foi associado a um aumento de 2,3 vezes na chance de apresentar DILI (*odds ratio* 2,31; IC 95%: 1,27-4,19).⁷⁹ Outro estudo, conduzido no Rio de Janeiro, acompanhou prospectivamente 2.631 pacientes mono infectados pelo HIV com transaminases normais no início do seguimento por um período mediano de cinco anos (intervalo interquartil: 2,7-7,1 anos). Durante o estudo, a taxa de incidência de lesão hepática (definida como aumento de ALT maior ou igual a três vezes o limite superior da normalidade) foi estimada em 5,4/1.000 pessoas-ano (IC 95%: 4,3-6,9/1.000 pessoas-ano) e o tratamento para TB foi associado a um aumento de três vezes no risco de apresentar lesão hepática (HR 3,13; IC 95%: 1,71-5,76). Além disso, dos casos incidentes de lesão hepática, 28% foram classificados como DILI associada ao uso de tuberculostáticos.⁸⁰

Prevenção de tuberculose em pacientes infectados pelo HIV

TARV como prevenção

O uso de TARV reduz em 65 a incidência de TB em pacientes infectados pelo HIV.⁸¹ Estudos randomizados demonstraram que o início imediato de TARV (vs. início de TARV guiado pelo CD4) está associado à redução da incidência de TB.⁸²⁻⁸⁴ O estudo TEMPRANO, conduzido na Costa do Marfim, randomizou pacientes infectados pelo HIV, virgens de TARV, com mediana de CD4 465 células/mm³, para iniciarem TARV imediatamente ou postergarem seu

uso até que atingissem níveis de CD4 que indicasse TARV (de acordo com os consensos da OMS vigentes). Nesse estudo, o início imediato de TARV reduziu em 44% o risco de TB, morte ou outras doenças graves (HR 0,56; IC 95%: 0,41-0,76).⁸⁴ O HPTN 052, que incluiu pacientes virgens de TARV, com mediana de CD4 436 células/mm³, demonstrou uma redução de 51% no risco de TB no grupo de pacientes com início imediato da TARV comparados àqueles que postergaram seu início até CD4 < 250 células/mm³ (HR 0,49; IC 95%: 0,28-0,89).⁸²

No Brasil, motivado pelas evidências de que o início imediato de TARV não só reduz a transmissão do HIV⁸⁵ como também reduz a morbimortalidade dos pacientes infectados pelo HIV,^{82-84,86} o MS recomenda, desde 2013, o início de TARV para todos os indivíduos infectados pelo HIV, a despeito das contagens de CD4.¹⁵ Essa mudança no protocolo de tratamento no Brasil provavelmente irá resultar em redução da incidência de TB nos pacientes infectados pelo HIV nos próximos anos.

Profilaxia com isoniazida

O uso de quimioprofilaxias como tratamento da TB latente previne a progressão da infecção do *M. tuberculosis* para TB ativa. A efetividade dessa estratégia foi avaliada em uma metanálise que incluiu 12 estudos randomizados e concluiu que o uso de quimioprofilaxias está associado a uma redução de 32% no risco de TB ativa em pacientes infectados pelo HIV (RR 0,68; IC 95%: 0,54-0,85).⁸⁷ No entanto, nessa metanálise, o efeito protetor foi mais evidente no subgrupo de pacientes com intradermo reação positiva (PPD ≥ 5 mm, do inglês *Purified Protein Derivative*) (RR 0,38; IC 95%: 0,25-0,57) do que naqueles com PPD não reator (RR 0,89; IC 95%: 0,64-1,24).⁸⁷

Dentre as opções de quimioprofilaxia disponíveis, a isoniazida profilática (IPT) representa a estratégia mais utilizada, com eficácia e segurança demonstradas em

pacientes infectados pelo HIV.⁸⁷ Ensaios clínicos randomizados demonstraram o efeito protetor da IPT em pacientes infectados pelo HIV que vivem em locais de alta e média prevalência de TB. No THRio, estudo brasileiro que incluiu pacientes infectados pelo HIV com PPD reator, o uso de IPT (por seis meses) foi associado a uma redução de 83% no risco de TB (HR 0,17; IC 95%: 0,11-0,25).⁸⁸ Rangaka e cols., em estudo conduzido na África do Sul, observaram que o uso de IPT (por 12 meses) reduziu o risco de TB em 37% (HR 0,63; IC 95%: 0,41-0,94), e que esse efeito protetor foi mais pronunciado em pacientes com PPD não reator (HR 0,43; IC 95%: 0,21-0,86) e em pacientes com IGRA (do inglês *interferon gamma release assay*) negativo (HR 0,43; IC 95%: 0,20-0,96).⁸⁹ O TEMPRANO, conduzido na Costa do Marfim, demonstrou que o uso de IPT (por seis meses) associado o uso de TARV teve um efeito aditivo na proteção contra morte e/ou ocorrência de eventos graves (HR 0,65; IC 95%: 0,48-0,88).⁸⁴

A OMS recomenda o uso de IPT por pelo menos seis meses em indivíduos infectados pelo HIV que não tenham evidência clínica de TB ativa, incluindo gestantes, crianças e indivíduos com histórico de TB tratada (profilaxia secundária).⁹⁰ No entanto, a cobertura de IPT na população infectada pelo HIV ainda permanece aquém do esperado,⁹¹ inclusive no Brasil. O estudo THRio, em uma avaliação da adesão dos médicos aos protocolos de prevenção da TB em pacientes infectados pelo HIV, identificou que a realização do PPD representa um gargalo na provisão de IPT no Brasil, já que mais da metade dos pacientes elegíveis (51%) não realizou PPD e, dentre os que apresentavam PPD reator, apenas 53% deles iniciaram IPT.⁹²

O uso de IPT em pacientes infectados pelo HIV é eficaz^{84,87,88} (inclusive em pacientes com PPD não reator que vivem em locais de alta carga de TB),⁸⁹ é custo efetivo⁹³ e não está associado ao aumento

O uso de quimioprofilaxias como tratamento da TB latente previne a progressão da infecção do *M. tuberculosis* para TB ativa.

da resistência à isoniazida⁹⁴ ou à maior incidência de eventos adversos graves.^{87,95,96} Treinamento das equipes de saúde com o objetivo de intensificar o rastreamento de TB, a realização de PPD e a prescrição da IPT mostrou-se capaz de reduzir a incidência de TB no Brasil.⁹⁷ A identificação de barreiras ao uso de IPT e políticas nacionais de saúde que aumentem a cobertura de IPT são imprescindíveis para reduzir a morbimortalidade da coinfeção HIV-TB.

Financiamento

BG agradeceu o financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

Referências

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015.
- Coelho L, Cardoso SW, Amancio RT, et al. Trends in AIDS-defining opportunistic illnesses incidence over 25 years in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS ONE*. 2014;9:e98666.
- Ford N, Matteelli A, Shubber Z, et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2016;19:20714.
- Grinsztejn B, Veloso VG, Friedman RK, et al. Early mortality and cause of deaths in patients using HAART in Brazil and the United States: *AIDS*. 2009;23:2107-14.
- Geldmacher C, Schuetz A, Ngwenyama N, et al. Early Depletion of Mycobacterium tuberculosis – Specific T Helper 1 Cell Responses after HIV-1 Infection. *J Infect Dis*. 2008;198:1590-8.
- World Health Organization. TBHIV factsheet 2015. HIV-Associated Tuberculosis. 2015.
- Coelho LE, Cardoso SW, Amancio RT, et al. Predictors of opportunistic illnesses incidence in post combination antiretroviral therapy era in an urban cohort from Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Infect Dis*. 2016;16:134.
- Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *The Lancet*. 2002;359:2059-64.
- Badri M, Ehrlich R, Wood R, Pulerwitz T, Maartens G. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2001;5:225-32.
- Straetemans M, Bierrenbach AL, Nagelkerke N, Glaziou P, van der Werf MJ. The Effect of tuberculosis on mortality in HIV positive people: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2010;5(12):e15241.
- Pacheco AG, Veloso VG, Nunes EP, et al. Tuberculosis is associated with non-tuberculosis-related deaths among HIV/AIDS patients in Rio de Janeiro. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:1473-8.
- Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *The Lancet*. 2007;369:2042-9.
- World Health Organization, Stop TB Initiative (World Health Organization). Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2010.
- Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, et al. An Algorithm for Tuberculosis Screening and Diagnosis in People with HIV. *N Engl J Med*. 2010;362:707-16.
- Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. 2013. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Manejo-HIV-Adultos_2013.pdf. Acessado em: 22/08/2016.
- Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med*. 2011;8:e1000391.
- World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2013.
- Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. In: *The Cochrane Collaboration*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2014.
- Lawn SD, Mwaba P, Bates M, et al. Advances in tuberculosis diagnostics: the Xpert MTB/RIF assay and future prospects for a point-of-care test. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:349-61.
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Portaria nº 48, de 10 de setembro de 2013. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/TesteXpert-final.pdf>. Acessado em: 20/08/2016.

21. Lawn SD, Kerkhoff AD, Vogt M, Wood R. Diagnostic accuracy of a low-cost, urine antigen, point-of-care screening assay for HIV-associated pulmonary tuberculosis before antiretroviral therapy: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:201-9.
22. Shah M, Martinson NA, Chaisson RE, Martin DJ, Variava E, Dorman SE. Quantitative Analysis of a Urine-Based Assay for Detection of Lipoarabinomannan in Patients with Tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2010;48:2972-4.
23. Lawn SD, Edwards DJ, Kranzer K, Vogt M, Bekker L-C, Wood R. Urine lipoarabinomannan assay for tuberculosis screening before antiretroviral therapy diagnostic yield and association with immune reconstitution disease: AIDS. 2009;23:1875-80.
24. Okwera A, Whalen C, Byekwaso F, et al. Randomised trial of thiacetazone and rifampicin-containing regimens for pulmonary tuberculosis in HIV-infected Ugandans. The Makerere University-Case Western University Research Collaboration. *Lancet Lond Engl.* 1994;344:1323-8.
25. Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *The Lancet.* 2004;364:1244-51.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis. 2013.
27. Murray J, Sonnenberg P, Shearer SC, Godfrey-Faussett P. Human immunodeficiency virus and the outcome of treatment for new and recurrent pulmonary tuberculosis in african patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:733-40.
28. Sterling TR, Alwood K, Gachuhi R, et al. Relapse rates after short-course (6-month) treatment of tuberculosis in HIV-infected and uninfected persons. *AIDS.* 1999;13:1899-904.
29. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, et al. Effect of duration and intermittency of rifampin on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2009;6(9):e1000146.
30. Hosseinipour MC, Bisson GP, Miyahara S, et al. Empirical tuberculosis therapy vs. isoniazid in adult outpatients with advanced HIV initiating antiretroviral therapy (REMEMBER): a multicountry open-label randomised controlled trial. *The Lancet.* 2016;387:1198-209.
31. Merle CS, Floyd S, Ndiaye A, et al. High-dose rifampicin tuberculosis treatment regimen to reduce 12-month mortality of TB/HIV co-infected patients: The RAFA trial results. 21st International AIDS Conference (AIDS 2016). July 18-22, 2016. Durban, South Africa. Abstract WEAB0205LB.
32. Odone A, Amadasi S, White RG, Cohen T, Grant AD, Houben RMGJ. The impact of antiretroviral therapy on mortality in HIV positive people during tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2014;9:e112017.
33. McIlleron H, Meintjes G, Burman WJ, Maartens G. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis.* 2007;196:S63-75.
34. Luetkemeyer AF, Rosenkranz SL, Lu D, et al. Relationship between weight, efavirenz exposure, and virologic suppression in HIV-infected patients on rifampin-based tuberculosis treatment in the AIDS Clinical Trials Group A5221 STRIDE Study. *Clin Infect Dis.* 2013;57:586-93.
35. Borand L, Madec Y, Laureillard D, et al. Plasma Concentrations, efficacy and safety of efavirenz in HIV-infected adults treated for tuberculosis in cambodia (ANRS 1295-CIPRA KH001 CAMELIA Trial). *PLoS ONE.* 2014;9:e90350.
36. Federal Drug Administration (FDA). Sustiva labeling update/dosing adjustment with rifampin. 2012. Disponível em: <https://content.govdelivery.com/accounts/USFDA/bulletins/24aea2>.
37. Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:2852-6.
38. Song I, Borland J, Chen S, et al. Effect of atazanavir and atazanavir/ritonavir on the pharmacokinetics of the next-generation HIV integrase inhibitor, S/GSK1349572: Effect of atazanavir on S/GSK1349572 PK. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72:103-8.
39. Dooley KE, Sayre P, Borland J, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62:21-7.
40. Naiker S, Connolly C, Wiesner L, et al. Randomized pharmacokinetic evaluation of different rifabutin doses in African HIV-infected tuberculosis patients on lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014;15:61.
41. Boulanger C, Hollender E, Farrell K, et al. Pharmacokinetic Evaluation of rifabutin in combination with lopinavir-ritonavir in patients with HIV infection and active tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1305-11.
42. Ford SL, Chen Y-C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic interaction between fosamprenavir-ritonavir and rifabutin in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:534-8.
43. Sekar V, Lavreys L, Van de Castele T, et al. Pharmacokinetics of darunavir/ritonavir and rifabutin coadministered in HIV-negative healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:4440-5.
44. Zhang J, Zhu L, Stonier M, et al. Determination of rifabutin dosing regimen when administered in combination with ritonavir-boosted atazanavir. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:2075-82.

45. Matteelli A, Villani P, Carvalho ACC, et al. Lopinavir pharmacokinetic profiles in HIV-infected patients during rifabutin-based anti-mycobacterial therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:2470-3.
46. Khachi H, O'Connell R, Ladenheim D, Orkin C. Pharmacokinetic interactions between rifabutin and lopinavir/ritonavir in HIV-infected patients with mycobacterial co-infection. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:871-3.
47. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A, et al. Plasma Nevirapine Levels and 24-Week efficacy in HIV-infected patients receiving nevirapine-based highly active antiretroviral therapy with or without rifampicin. *Clin Infect Dis.* 2006;43:253-5.
48. Manosuthi W, Ruxrungtham K, Likansakul S, et al. Nevirapine levels after discontinuation of rifampicin therapy and 60-week efficacy of nevirapine-based antiretroviral therapy in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2007;44:141-4.
49. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Tantanathip P, et al. A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin: the N₂R Study. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1752-9.
50. Cohen K, van Cutsem G, Boule A, et al. Effect of rifampicin-based antitubercular therapy on nevirapine plasma concentrations in South African adults with HIV-associated tuberculosis. *J Antimicrob Chemother.* 2007;61:389-93.
51. Bonnet M, Bhatt N, Baudin E, et al. Nevirapine vs. efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis: a randomised non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:303-12.
52. Soriano V, Arastéh K, Migrone H, et al. Nevirapine vs. atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther.* 2011;16:339-48.
53. Maartens G, Decloedt E, Cohen K. Effectiveness and safety of antiretrovirals with rifampicin: crucial issues for high-burden countries. *Antivir Ther.* 2009;14:1039-43.
54. la Porte CJL, Colbers EPH, Bertz R, et al. Pharmacokinetics of Adjusted-Dose Lopinavir-Ritonavir Combined with Rifampin in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:1553-60.
55. Decloedt EH, McIlleron H, Smith P, Merry C, Orrell C, Maartens G. Pharmacokinetics of lopinavir in HIV-infected adults receiving rifampin with adjusted doses of lopinavir-ritonavir tablets. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:3195-200.
56. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med.* 2011;365:1492-501.
57. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection and Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1482-91.
58. Sinha S, Shekhar RC, Singh G, et al. Early vs. delayed initiation of antiretroviral therapy for Indian HIV-Infected individuals with tuberculosis on antituberculosis treatment. *BMC Infect Dis.* 2012;12:168.
59. Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier vs. later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011;365:1471-81.
60. Amogne W, Aderaye G, Habtewold A, et al. Efficacy and safety of antiretroviral therapy initiated one week after tuberculosis therapy in patients with CD4 Counts < 200 Cells/ μ L: TB-HAART Study, a Randomized Clinical Trial. *PLoS One.* 2015;10:e0122587.
61. Manosuthi W, Mankatitham W, Lueangniyomkul A, et al. Time to initiate antiretroviral therapy between 4 weeks and 12 weeks of tuberculosis treatment in HIV-infected patients: results from the TIME study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;60:377-83.
62. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, et al. Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163:32-9.
63. Török ME, Yen NTB, Chau TTH, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis.* 2011;52:1374-83.
64. Grimwade K, Sturm AW, Nunn AJ, Mbatha D, Zungu D, Gilks CF. Effectiveness of cotrimoxazole prophylaxis on mortality in adults with tuberculosis in rural South Africa. *AIDS.* 2005;19:163-8.
65. Nunn AJ, Mwaba P, Chintu C, et al. Role of cotrimoxazole prophylaxis in reducing mortality in HIV infected adults being treated for tuberculosis: randomised clinical trial. *BMJ.* 2008;337:a257.
66. Marcy O, Laureillard D, Madec Y, et al. Causes and determinants of mortality in HIV-infected adults with tuberculosis: an analysis from the CAMELIA ANRS 1295-CIPRA KH001 randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2014;59:435-45.
67. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:516-23.
68. Luetkemeyer AF, Kendall MA, Nyirenda M, et al. Tuberculosis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in A5221 STRIDE: Timing, Severity, and Implications for HIV-TB Programs. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65:423-8.
69. Bourgarit A, Carcelain G, Martinez V, et al. Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients. *AIDS.* 2006;20:F1-7.

70. Laureillard D, Marcy O, Madec Y, et al. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial. *AIDS*. 2013;27:2577-86.
71. Agarwal U, Kumar A, Behera D, French MA, Price P. Tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome in patients infected with HIV: meningitis a potentially life threatening manifestation. *AIDS Res Ther*. 2012;9:17.
72. Lawn SD, Meintjes G, McIlleron H, Harries AD, Wood R. Management of HIV-associated tuberculosis in resource-limited settings: a state-of-the-art review. *BMC Med*. 2013;11:253.
73. Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther*. 2007;4:9.
74. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2010;24:2381-90.
75. Núñez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology*. 2010;52:1143-55.
76. Yimer G, Gry M, Amogne W, et al. Evaluation of patterns of liver toxicity in patients on antiretroviral and anti-tuberculosis drugs: a prospective four arm observational study in Ethiopian patients. *PLoS ONE*. 2014;9:e94271.
77. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WCM, van der Ven AJAM, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:192-202.
78. Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection. *Chest*. 2005;128:116-23.
79. Tomich LG, Núñez M, Mendes-Correa MC. Drug-induced liver injury in hospitalized HIV patients: high incidence and association with drugs for tuberculosis. *Ann Hepatol*. 2015;14:888-94.
80. Perazzo H, Pacheco AG, Rocha S, et al. Tuberculosis treatment and development of Hy's law criteria during follow-up increase the risk of liver injury and overall mortality in HIV mono-infected patients with normal transaminases at baseline: a prospective study. Abstract presented as oral presentation in The International Liver Congress (ILC) of the European Association for the Study of the Liver (EASL). Barcelona, Spain. 2016.
81. Suthar AB, Lawn SD, del Amo J, et al. Antiretroviral therapy for prevention of tuberculosis in adults with HIV: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012;9:e1001270.
82. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaudo HJ, et al. Effects of early vs. delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:281-90.
83. Lodi S, Phillips A, Logan R, et al. Comparative effectiveness of immediate antiretroviral therapy vs. CD4-based initiation in HIV-positive individuals in high-income countries: observational cohort study. *Lancet HIV*. 2015;2:e335-43.
84. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373:808-22.
85. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:493-505.
86. The INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373:795-807.
87. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2010.
88. Golub JE, Cohn S, Saraceni V, et al. Long-term Protection From Isoniazid Preventive Therapy for Tuberculosis in HIV-Infected Patients in a Medium-Burden Tuberculosis Setting: The TB/HIV in Rio (THRio) Study. *Clin Infect Dis*. 2015;60:639-45.
89. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boule A, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2014;384:682-90.
90. Malhotra B, World Health Organization, Department of HIV/AIDS, Stop TB Initiative (World Health Organization) Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventative therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva, Switzerland: Department of HIV/AIDS: Stop TB Department, World Health Organization; 2011.
91. Date AA, Vitoria M, Granich R, Banda M, Fox MY, Gilks C. Implementation of co-trimoxazole prophylaxis and isoniazid preventive therapy for people living with HIV. *Bull World Health Organ*. 2010;88:253-9.
92. Saraceni V, Pacheco AG, Golub JE, et al. Physician adherence to guidelines for tuberculosis and HIV care in Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2011;15:249-52.
93. Azadi M, Bishai DM, Dowdy DW, et al. Cost-effectiveness of tuberculosis screening and isoniazid treatment in the TB/HIV in Rio (THRio) Study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:1443-8.

94. van Halsema CL, Fielding KL, Chihota VN, et al. Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting. *AIDS*. 2010;24:1051-5.
95. Grant AD, Mngadi KT, van Halsema CL, Luttig MM, Fielding KL, Churchyard GJ. Adverse events with isoniazid preventive therapy: experience from a large trial. *AIDS*. 2010;24(Suppl 5):S29-36.
96. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, et al. 6-month vs. 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2011;377:1588-98.
97. Durovni B, Saraceni V, Moulton LH, et al. Effect of improved tuberculosis screening and isoniazid preventive therapy on incidence of tuberculosis and death in patients with HIV in clinics in Rio de Janeiro, Brazil: a stepped wedge, cluster-randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:852-8.