

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
INFECCIOLOGIA

Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imunológica associada a tuberculose em doentes com infeção por VIH

Inês Rodrigues Antunes Araújo

M

2022



Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imunológica associada a tuberculose em doentes com infeção por VIH

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Inês Rodrigues Antunes Araújo (up201403197)

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto Rua de Jorge Viterbo Ferreira no228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: up201403197@up.pt

Orientadora: Ana Aboim Horta

Professora Auxiliar Convidada da Escola de Medicina da Universidade do Minho Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Doenças Infeciosas do Centro Hospitalar e Universitário do Porto (CHUPorto)

Endereço eletrónico: agaboim@hotmail.com, u23088@chporto.min-saude.pt

Coorientadora: Isabel Maria Pereira Alves de Almeida

Professora Catedrática Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar Assistente Hospitalar Graduada Sênior do Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar e Universitário do Porto (CHUP)

Porto, 30 de junho de 2022

Assinatura do estudante:

Inês Rodrigues Antunes Araújo

Assinatura do orientador:

Ana Aboim Horta

Agradecimentos

À Dr.^a Ana Horta, pelo acompanhamento e dedicação.

À Dr.^a Isabel Almeida, pela sua disponibilidade e colaboração.

À minha família, por me incentivarem a continuar.

Aos amigos e colegas, por me inspirarem a ser melhor.

À Eduarda, por ser exemplo e confiança.

À Penélope, pelo carinho e amizade.

Ao Afonso, por caminharmos juntos.

Ao GASPORTO, por mudar a minha vida.

Ao Dr. Daniel Murphy e Mana Lou, pelo seu exemplo de serviço e entrega aos mais desfavorecidos do primeiro ao último momento.

Resumo

Introdução: A infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) representa um grande desafio para a saúde pública a nível mundial. A tuberculose (TB) é a doença oportunista mais frequente nos doentes com infecção VIH e foi responsável por cerca de 30% de todas as mortes em doentes com infecção por VIH em 2020 a nível global. A reconstituição do sistema imune após o início da Terapêutica Antirretroviral combinada (TARVc) pode desencadear reações imunomediadas que provocam um agravamento do quadro clínico. Este fenómeno é denominado Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imunológica (SIRI) e corresponde a um agravamento paradoxal de uma infecção oportunista tratada previamente ou ao desmascaramento de uma infecção subclínica e ainda não diagnosticada. A TB é responsável pelo maior número de casos de SIRI, em doentes com infecção por VIH.

Objetivos: Revisão da literatura atual sobre a SIRI associada à TB que ocorre em doentes com infecção por VIH após início da TARVc, nomeadamente sobre a sua definição, epidemiologia, fatores de risco, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e prevenção.

Metodologia: Realizou-se uma pesquisa na base de dados PubMed® de artigos em Inglês ou Português publicados entre 1 de janeiro de 2004 e 31 de dezembro de 2021. Constituíram ainda objeto de estudo, documentos de diferentes organizações com conteúdos relacionados com o tema.

Desenvolvimento: A incidência da SIRI paradoxal varia de 10 a 33% e a SIRI *unmasking* varia de 1 a 5%. O diagnóstico é maioritariamente clínico e de exclusão, tendo sido publicadas várias definições ao longo dos anos. O principal fator de risco de desenvolvimento de SIRI é a contagem baixa de linfócitos TCD4⁺ (CD4) pré-TARVc. Não existe consenso sobre o tratamento para a SIRI associada à TB, mas é recomendada a corticoterapia em alguns casos.

Conclusão: À medida que o uso da TARVc se torna mais generalizado a nível mundial, torna-se premente o reconhecimento de indivíduos em risco de apresentar ou já com a apresentação desta condição patológica e a sua correta abordagem, por apresentarem uma morbilidade considerável e necessidade de utilização de recursos dos cuidados de saúde.

Palavras Chave: Síndrome inflamatória da Reconstituição Imunológica (SIRI), Vírus da imunodeficiência Humana (VIH), Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), Terapêutica Antirretrovírica combinada (TARVc), Tuberculose (TB)

Abstract

Introduction: Human immunodeficiency virus (HIV) infection represents a major challenge for public health worldwide. Tuberculosis is the most common opportunistic infection in patients with HIV infection and was responsible for about 30% of all deaths in patients with HIV infection in 2020 globally. The reconstitution of the immune system after the initiation of Combination Antiretroviral Therapy (cART) can cause immune-mediated reactions that cause a clinical worsening. This phenomenon is called Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) and corresponds to a paradoxical worsening of a previously treated opportunistic infection or to the unmasking of a subclinical infection. Tuberculosis is responsible for the largest number of cases of IRIS in patients with HIV infection.

Objective: Review of the current literature on tuberculosis IRIS that occurs in patients with HIV infection after starting cART, namely on its definition, epidemiology, risk factors, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention.

Methods: A search was carried out in the PubMed® database of articles in English or Portuguese published between January 1, 2004 and December 31, 2021. Documents from different organizations with content related to the theme were also the object of study.

Development: The incidence of paradoxical SIRS ranges from 10 to 33% and unmasking SIRS ranges from 1 to 5%. The diagnosis is mostly clinical and of exclusion, but several case definitions have been published over the years. The main risk factor for developing IRIS is a low pre-cART CD4 count. There is no consensus on the treatment for IRIS associated with the treatment of tuberculosis, but corticosteroids are recommended in the most severe cases.

Conclusion: As the use of cART becomes more general at the world level, the recognition of these resources and their correct approach becomes more urgent, as they present morbidity with cost and the need to use health care resources.

Keywords: Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS), Human Immunodeficiency Virus (HIV), Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), Combined Antiretroviral Therapy (cART), Tuberculosis

Lista de Abreviaturas e Siglas

CD4: linfócitos T CD4⁺

CD8: linfócitos T CD8⁺

DGS: Direção Geral de Saúde

EACS: European AIDS Clinical Society

IL: Interleucina

INSHI: *International Network for the Study of HIV-associated IRIS*

NK: células *natural* killer

OMS: Organização Mundial de Saúde

RNA: Ácido ribonucleico

SIDA: Síndrome de imunodeficiência adquirida

SIRI: Síndrome inflamatória de reconstituição imune

TARVc: Terapia antirretroviral combinada

TNF: Fator de necrose tumoral

VIH: Vírus da imunodeficiência humana

Índice

Introdução.....	1
Métodos	3
Fatores de risco.....	6
Manifestações Clínicas.....	8
Diagnóstico	10
Tratamento.....	14
Prevenção	16
Conclusão	17
Bibliografia	18

Introdução

É estimado que a infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) afete globalmente cerca de 38 milhões de pessoas ¹, sendo por isso um grande desafio para a saúde pública a nível mundial. Da mesma forma, cerca de um terço da população mundial apresenta infeção latente por *Mycobacterium tuberculosis* e 10 milhões desenvolveram a doença em 2020. ^{2,3} De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), morreram em 2020, 0,8 milhões de pessoas com infeção por VIH e 1,3 milhões de pessoas com tuberculose (TB). ^{2,3} A TB é a doença oportunista mais frequente nos doentes com infeção VIH e foi responsável por cerca de 30% de todas as mortes em doentes com infeção por VIH em 2020 globalmente. ^{2,3}

De acordo com o relatório conjunto de 2020 da Direção Geral de Saúde (DGS) e do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA), as infeções definidoras de SIDA mais frequentes em Portugal são a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, a candidíase esofágica, a TB extrapulmonar e a TB pulmonar. A TB pulmonar é a mais frequente nos casos associados à toxicodependência. ⁴

A implementação da Terapêutica Antirretroviral combinada (TARVc) e o seu início cada vez mais precoce na história natural da infeção, veio revolucionar a gestão dos indivíduos infetados por VIH e da TB. Após a sua ampla introdução na década de 90, tem-se assistido a uma diminuição importante na morbilidade e mortalidade dos doentes infetados por VIH, assim como uma redução na incidência de TB nestes doentes. ^{5,6} A supressão da replicação do VIH por ela causada conduz a uma consequente recuperação imunológica e clínica dos doentes. ⁷

Todavia, a reconstituição imunológica que ocorre nos primeiros 3 meses após o início (ou reintrodução após paragem ou otimização de um regime em falência) de TARVc pode desencadear uma resposta inflamatória exagerada causadora de um agravamento do quadro clínico. ⁸ Este fenómeno é denominado Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imunológica (SIRI) e corresponde a um agravamento paradoxal de uma infeção oportunista tratada previamente ou ao desmascaramento de uma infeção subclínica e ainda não diagnosticada e tratada.

⁹

A fisiopatologia e imunopatologia da SIRI associada à TB envolve vários mecanismos e fatores dentro da imunidade inata e adaptativa, como os linfócitos T CD4⁺ (CD4), linfócitos T CD8⁺ (CD8), células *natural killer* (NK), macrófagos, sistema de complemento, recetores toll-like e citocinas proinflamatórias, havendo

uma elevação marcada de interleucina (IL) 6, fator de necrose tumoral (TNF)- α e IL-1 β .^{10,11}

Foi descrita pela primeira vez em 1992 em doentes com apresentações atípicas da doença por *Mycobacterium avium complex*.¹² Embora a SIRS esteja mais relacionada com doentes infetados por VIH após o início da TARVc, pode ocorrer também em doentes não infetados por VIH, mas que experienciam recuperação imunológica de outros estados de imunossupressão.¹³ Ocorre mais frequentemente em contexto de uma doença infecciosa, mas pode também ocorrer em contexto de uma doença autoimune concomitante ou de uma doença inflamatória imunomediada.¹²

Os patógenos que mais frequentemente se associam a SIRS são: *M. tuberculosis*, citomegalovírus, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium avium complex*, vírus herpes simplex e herpes zoster, sarcoma de Kaposi e vírus da hepatite B e C.¹⁴⁻¹⁷ A TB é responsável pelo maior número de casos de SIRS, em doentes com infeção por VIH.¹⁸

A SIRS é nomeadamente aquela associada à TB pode ser dividida em duas categorias: SIRS paradoxal, caracterizada por uma recorrência de sintomas e sinais de TB previamente diagnosticada e a responder a um tratamento adequado, após a introdução da TARVc, habitualmente nos primeiros 3 meses e SIRS *unmasking*, uma manifestação clínica exuberante com padrão inflamatório atípico de uma infeção subclínica desconhecida previamente à instituição da TARVc.^{19,20}

À medida que o uso da TARVc se torna mais generalizado a nível mundial, será previsível que ocorram cada vez mais casos de SIRS em doentes com infeção por VIH.²¹ Assim, por apresentarem uma morbilidade considerável e uma necessidade de utilização de recursos dos cuidados de saúde, torna-se premente a identificação dos indivíduos em risco de desenvolver esta condição patológica e a sua correta abordagem.^{13,22}

Neste trabalho pretende-se fazer uma revisão da literatura atual sobre a SIRS associada à TB que ocorre em doentes com infeção por VIH após início da TARVc, nomeadamente sobre a sua definição, epidemiologia, fatores de risco, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e prevenção.

Métodos

Propõe-se realizar uma pesquisa na base de dados PubMed® de artigos em Inglês ou Português publicados entre 1 de janeiro de 2003 e 31 de dezembro de 2021. Foram usados termos como: immune reconstitution inflammatory syndrome, tuberculosis e TB-IRIS. Só artigos com acesso ao texto completo foram objeto de seleção. Desta pesquisa resultaram 311 resultados. Os artigos deviam estar relacionados com o tema síndrome inflamatória de reconstituição imune associada à tuberculose e conter informação sobre epidemiologia, fatores de risco, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e prevenção. Destes foram selecionados 53 para análise detalhada e foram obtidos 31 artigos extra a partir da bibliografia de artigos pertinentes, dado o seu interesse e potencial contributo para o trabalho. Foram ainda objeto de estudo documentos da Organização Mundial de Saúde (OMS), Programa das Nações Unidas para o VIH, do Centers for Disease Control and Prevention, da HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America e da European AIDS Clinical Society relacionados com o tema.

Epidemiologia

A incidência da SIRC relatada nos diferentes estudos analisados apresenta uma variação significativa dependendo de vários fatores como a população em estudo, o agente patogénico em causa e o desenho do estudo.¹⁶

Numa meta-análise de 54 estudos de todo o mundo abrangendo 13 103 doentes infetados por VIH que tinham iniciado TARVc, apresentada por Muller *et al.*¹⁶, foram relatados 1699 casos de SIRC, o que corresponde a uma taxa de incidência de 13%. Em doentes previamente diagnosticados com TB, foi descrita uma incidência de SIRC de 15,7% (2% Coreia do Sul - 43% França) e uma mortalidade de 3,2% (0-4%).¹⁶ Noutra meta-análise apresentada por Namale *et al.*¹³ que incluiu 40 estudos, contabilizando um total de 7 789 doentes a iniciar TARVc após um diagnóstico de TB, foram reportados 1048 casos de SIRC paradoxal associada a TB. A incidência média foi de 18%. Analisando por áreas geográficas, a incidência descrita na Europa foi a mais alta de todas, contabilizando 33%, seguida pela da América do Norte, com uma incidência de 27%. Seguidamente, estudos no continente africano relatam incidências de 19% e na Ásia, a incidência seria de aproximadamente 15%. As incidências mais baixas foram obtidas na América do Sul, com valores médios de 10%.¹³

Meintjes *et al.*²³ relatam que em doentes com CD4 <100 células/mm³, a incidência de SIRC paradoxal associada à TB pode chegar aos 40%.

A SIRC *unmasking* apresenta uma incidência mais reduzida, de 1-5%.^{15,17}

Os dados de outros estudos analisados vão ao encontro dos resultados das meta-análises acima referidas e aparecerão a seguir mais contextualizados, fornecendo outras perspetivas da epidemiologia nas diferentes regiões.

Num estudo coorte retrospectivo realizado nos EUA com 196 doentes, a incidência da síndrome em doentes com um diagnóstico prévio de TB foi de 16%.²⁴

Num estudo prospetivo com 489 doentes realizado na África do Sul foram descritos 139 eventos (22,4%) de SIRC quer paradoxal como *unmasking*. Foi descrita uma incidência de 13,7% de SIRC paradoxal associada à TB e de 4,8% de SIRC *unmasking* associada à TB.¹⁷

Num estudo desenvolvido em Moçambique, foi descrita uma incidência de SIRC paradoxal associada a TB de 16,7%.²⁵

Num estudo com 199 doentes realizado na China, 22,6% dos doentes desenvolveram SIRC paradoxal associada à TB.²⁶

Num outro realizado no México, 11% dos casos relatados de SRI estavam associados ao *M. tuberculosis*. Dentre os 21 doentes previamente diagnosticados com TB, 8 doentes (38%) desenvolveram SRI associada à TB. Para além destes, foram relatados ainda 4 casos de SRI *unmasking* relacionados com o *M. tuberculosis*.²⁷

Esta ampla variabilidade da incidência poderá ser parcialmente explicada; pelas características das diferentes áreas geográficas onde os estudos foram realizados (contextos epidemiológicos e de acesso a cuidados de saúde e meios laboratoriais e imagiológicos utilizados no diagnóstico); pelo desenho do estudo, pela diversidade das apresentações clínicas relacionadas com a SRI ou pelas diferentes definições utilizadas (serão abordadas mais à frente).¹³

Fatores de risco

Embora os mecanismos imunológicos subjacentes da SIRI não sejam completamente compreendidos, vários estudos identificam alguns fatores de risco importantes para o desenvolvimento da síndrome.

De todos os fatores de risco mencionados nos estudos analisados, sobressaem os seguintes quatro:

1. Contagem de CD4 no início da TARVc inferior a 50-100 células/mm³ ^{13,19,25,28-}

³⁰

- a. Numa meta-análise que analisou 10 estudos relacionados com esta problemática, 26% dos doentes com CD4 < 50 células/mm³ desenvolveram SIRI associada à TB, comparativamente a 14,3% apenas, em doentes com CD4 > 50 células/mm³. Isto significa que um número baixo de CD4 no início da TARVc está associado a um risco aumentado dos doentes desenvolverem SIRI associada à TB relativamente àqueles que têm uma contagem de CD4 superior. ³¹

2. Curto intervalo de tempo entre o início de TARVc e o da terapêutica antibacilar ^{13,19,30}

- a. A mesma meta-análise referenciada anteriormente menciona que 18,3% dos participantes que iniciaram TARVc precocemente (menos de 28 dias após o início da terapêutica antibacilar) desenvolveram SIRI associada à TB, ao contrário dos 10,6% doentes que iniciaram TARVc mais tardiamente (mais de 28 dias após o início da terapêutica antibacilar). O estudo refere também que a diferença de mortalidade observada nestes dois grupos (a iniciar TARVc precoce e tardia) foi pouco relevante. ³¹

3. Rápida resposta virológica e imunológica (diminuição da carga vírica e aumento da contagem de CD4, respetivamente) associada à TARVc ^{19,24,29,30}

- a. Contribuiu para uma resposta exagerada com grande produção concomitante de citocinas inflamatórias, como interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF- α) e IL-1. ^{32,33}

4. TB disseminada ou extrapulmonar no início do TARVc. ^{13,28,29,34}

Outros estudos referem ainda como possíveis fatores de risco uma carga vírica basal superior a 10⁵ log₁₀ cópias por ml ^{35,36}, anemia ³⁷, maior aumento da razão CD4/CD8 após o início da TARVc ^{19,30} e ainda relação com a raça negra e o sexo masculino ¹⁹.

Apesar de vários outros fatores de risco serem ponderados noutros estudos, o preditor mais consistentemente associado ao desenvolvimento de SIRS é a contagem baixa de CD4 pré-TARVc. ¹⁶

Num estudo recente de 2021, foi identificado um possível biomarcador preditivo do desenvolvimento de SIRS associada à TB uma vez que, em doentes com coinfeção de VIH e TB que posteriormente desenvolveram SIRS associada, foi observado um alto nível de expressão de IL-1Ra, mesmo antes do início da terapêutica antibacilar e TARVc. ³⁸

Outro estudo demonstrou associações significativas do alelo HLA-B*41, o gene do recetor ativador KIR KIR2DS2 e uma combinação de pares KIR/HLA-C com risco aumentado de aparecimento de SIRS entre indivíduos coinfectados com TB e HIV. ³⁹

Manifestações Clínicas

A SIRI relacionada com a TB, apresenta-se como o desenvolvimento de novo, recorrente ou agravamento de sintomas e sinais da TB como febre, tosse, agravamento de sintomas respiratórios como dispneia, tosse e estridor, aumento de linfadenopatias (frequentemente com supuração), serosite e manifestações radiológicas recorrentes, novas ou agravadas.^{19,21,40,41} Pode ainda ocorrer deterioração neurológica com potencial para morbidade severa e mortalidade.⁴⁰ Numa meta-análise de Namale *et al.* além dos diversos sintomas comuns, são ainda relatados; dor abdominal, perda ponderal, ascite, hepatomegalia e esplenomegalia.

13

Embora mais raro, há vários relatos de complicações como nefrite granulomatosa com insuficiência renal, parotidite, epidídimo-orquite, hepatite granulomatosa, formação de abscessos, peritonite, envolvimento intestinal, osteíte e derrames pleurais/e ou pericárdicos.⁴²

Relativamente a exames de imagem, o mais habitualmente observado são linfadenopatias com necrose central, mais comumente localizadas nas regiões abdominal, axilar e mediastínica.⁴³

As manifestações da SIRI *unmasking* são caracterizadas pela sua marcante natureza inflamatória, com início rápido de sintomas e sintomas semelhantes a pneumonia bacteriana, como febre alta, desconforto respiratório, linfadenite, abscessos, consolidação na radiografia torácica e sepsis.^{7,13}

A SIRI associada à TB do sistema nervoso central, por envolver um órgão vital que se encontra num espaço limitado, é particularmente grave. Num estudo realizado por Pepper *et al.*⁴⁴, dos 190 doentes que foram diagnosticados com SIRI paradoxal associada à TB, 12% apresentavam SIRI do sistema nervoso central. Esta pode cursar com meningite, tuberculomas intracranianos, radiculomiopatia, edema cerebral e abscessos cerebrais, epidurais espinhais.^{42,44,45} Os principais sinais e sintomas relatados são cefaleias de novo ou agravamento, rigidez da nuca, convulsões ou vômitos.⁴⁴ Estas manifestações iniciam-se em média 14 dias após o início de TARVc e cerca de 87% dos doentes necessitam de internamento hospitalar.^{42,44,45} A mortalidade varia entre 13% a 75%, verificando-se ainda que 37% dos doentes apresentam défices neurológicos residuais após 6 meses.^{42,44,45}

A mortalidade devido à SIRI paradoxal associada à TB é descrita como 2-3%^{13,16}, sendo as manifestações potencialmente fatais: tuberculomas cerebrais, meningite, aumento de derrames pericárdicos que causam tamponamento cardíaco,

envolvimento pulmonar extenso com insuficiência respiratória, linfadenopatias que causam obstrução das vias aéreas e, ruptura esplênica. Em doentes com TB disseminada, a SIRS associada à TB hepática é comum. Manifesta-se com náuseas e vômitos e, ocasionalmente, icterícia. ⁴¹

Estes sintomas geralmente ocorrem nas primeiras semanas e até 3 meses após o início, reinício ou alteração (após falência) do regime de TARVc. ¹⁹

A SIRS paradoxal associada à TB tendeu a apresentar-se mais cedo após o início da TARVc do que a SIRS *unmasking*. ²⁴ O tempo médio de apresentação da SIRS varia consoante os estudos analisados.

Achenbach *et al.* e Haddow *et al.* descrevem um tempo médio de instalação de SIRS paradoxal de 15 dias. ^{17,24} Vignesh *et al.* ⁴⁶, num estudo mais recente de 2021, relatam um tempo médio de SIRS paradoxal de 4 semanas. Todos estes valores são compatíveis com os observados por Lawn *et al.* para SIRS paradoxal que indicam o tempo médio entre 1 a 4 semanas. ⁴²

Achenbach *et al.* ²⁴ referem ainda um tempo médio para a SIRS *unmasking* de 58 dias. Assim como Letang *et al.* ²⁵ que observaram um tempo médio de início de SIRS *unmasking* de 62 dias.

Vignesh *et al.* ⁴⁶ descrevem que, no seu estudo, 78% dos eventos de SIRS ocorreram no primeiro mês após início da TARVc e Letang *et al.* ²⁵ observaram que a maioria dos casos ocorreram nos primeiros 3 meses do início da TARVc.

De uma forma geral, a SIRS paradoxal dura cerca de 2 a 3 meses, mas em alguns casos pode durar mais meses e pode ainda surgir ou reaparecer depois de um ano do início da TARVc. ^{13,19} Nestes casos, as manifestações mais comuns são linfadenite supurativa e formação de abscessos. ⁴¹

Diagnóstico

Perante a inexistência de um exame ou marcador específico validado que possa estabelecer ou descartar o diagnóstico de SIRS associada à TB, ²⁹ o diagnóstico de SIRS é um diagnóstico clínico e de exclusão. Este deve ter em consideração uma combinação de sinais e sintomas clínicos, assim como achados laboratoriais, imunológicos e virológicos.

Numa tentativa de desenvolver critérios de diagnóstico, várias definições de SIRS foram propostas ao longo dos anos, tendo sido French *et al.* ¹² e Shelburne *et al.* ³⁶ os pioneiros nesta área. ²⁹

Em 2004, French *et al.* ¹² propuseram que seriam necessários dois critérios *major* ou um *major* e dois *minor* para o diagnóstico de SIRS em doentes com VIH a realizar TARVc. Os critérios *major* são: uma apresentação atípica de infeções oportunistas ou tumores em doentes a responder à TARVc e uma diminuição do RNA-VIH no plasma superior a 1 $\log_{10}$ de cópias/ml. Os critérios *minor* incluem: aumento na contagem de células CD4 no sangue após TARVc, aumento da resposta imune específica para o agente patogénico relevante e resolução espontânea da doença sem terapia antimicrobiana específica (ou quimioterapia tumoral) com continuação da TARVc. ¹²

Em 2006, Shelburne *et al.* ³⁶ publicaram também critérios diagnósticos numa tentativa de caracterização da síndrome. Os critérios são: i - o doente estar infetado por VIH; ii - realizar TARVc comprovadamente eficaz, demonstrado por diminuição do RNA-VIH em relação aos valores basais ou um aumento na contagem de CD4 em relação aos valores basais; iii - sintomas clínicos compatíveis com processo inflamatório; e iv - evolução clínica não consistente com a evolução esperada de infeção oportunista diagnosticada anterior ou recentemente, ou com efeitos tóxicos resultantes do tratamento farmacológico. ³⁶

Estas duas definições apresentam constrangimentos importantes, uma vez que a apresentação da SIRS varia extensivamente conforme as diferentes infeções oportunistas. ⁴⁷

Assim, em 2006, Colebunders *et al.* ⁴⁷ apresentaram uma definição específica, aplicável à SIRS associada à TB. ⁴⁷ Propuseram uma definição para suspeita de SIRS e uma definição para confirmação de SIRS associada à TB. Para ambas, é necessário que o doente corresponda a determinados critérios clínicos, virológicos, imunológicos e radiológicos. ⁴⁷

Estas propostas, apesar de úteis em contextos com fácil acesso a meios tecnológicos e laboratoriais, têm baixa aplicabilidade em países com recursos limitados, países esses que apresentam uma mais elevada incidência destas doenças.⁴⁸ No sentido de solucionar este problema, em 2006, a Rede Internacional para o estudo da SIRC associada ao VIH (INSHI) juntou, no Uganda, um grupo de 100 investigadores com o objetivo de conceberem definições consensuais para SIRC paradoxal associada à TB, TB associada a TARVc e unmasking SIRC associada à TB.

19

Assim, a INSHI definiu três parâmetros para o diagnóstico de SIRC paradoxal associada à TB.¹⁹

- 1) Antecedentes – devem verificar-se os dois critérios seguintes:
 - a) Diagnóstico de TB anterior ao início da TARVc, em conformidade com os critérios da OMS;
 - b) Resposta inicial favorável ao tratamento da TB: melhoria ou estabilização do quadro clínico com o tratamento antibacilar antes do início de TARVc. (Este critério não se aplica nos casos em que o tratamento antirretroviral tenha sido iniciado até duas semanas após o tratamento antibacilar já que o intervalo de tempo pode não ser suficiente para que se verifique melhoria clínica)
- 2) Critérios clínicos – as manifestações da SIRC devem ocorrer até 3 meses desde o início, reinício ou alteração do regime da TARVc devido a falência terapêutica e o doente deve cumprir pelo menos um critério *major* ou dois dos critérios *minor*.
 - a) Critérios *major*:
 - i) Aparecimento de novo ou aumento de gânglios linfáticos, abscessos frios ou outro envolvimento tecidual focal;
 - ii) Aparecimento de novo ou agravamento de características radiológicas da TB;
 - iii) Aparecimento de novo ou agravamento de TB do sistema nervoso central;
 - iv) Aparecimento de novo ou agravamento de serosite.
 - b) Critérios *minor*:
 - i) Aparecimento de novo ou agravamento de sintomas constitucionais;
 - ii) Aparecimento de novo ou agravamento de sintomas respiratórios;
 - iii) Aparecimento de novo ou agravamento de dor abdominal acompanhada de peritonite, hepatomegalia, esplenomegalia ou adenopatia abdominal.

- 3) Exclusão de causas alternativas para a deterioração clínica:
- a) Falência de tratamento da TB devido a resistência aos fármacos;
 - b) Má adesão ao tratamento antibacilar;
 - c) Outra infecção oportunista ou neoplasias;
 - d) Toxicidade ou reação farmacológica.

Nesta nova proposta, a diminuição da carga viral e o aumento no número de células CD4 foram suprimidos pela sua redundância, assim como pela dificuldade de obter esta avaliação em países com recursos limitados. Para além disso, acrescentou-se também um marco temporal de três meses entre o início da TARVc e o início das manifestações clínicas, o qual não tinha sido considerado noutras definições prévias de caso.¹⁹

Constituem um desafio os casos em que as manifestações de SIRC ocorrem em doentes a fazer TARVc sem diagnóstico prévio de TB.¹⁹

Estes doentes podem representar casos de falha de diagnóstico de uma infecção já estabelecida, pela insensibilidade dos testes diagnósticos da TB, comum em doentes imunodeprimidos ou com doença subclínica. Paralelamente, podem verificar-se casos em que as manifestações não se relacionam com a reconstituição do sistema imunitário estimulada pela terapia antirretroviral mas por persistência de imunodeficiência.¹⁹

Por estas razões, a INSHI sugere que todos os casos de apresentação de TB ativa durante a TARVc sejam designados de TB associada a TARVc, caso cumpram os seguintes critérios:

- 1) O doente não está a ser tratado com antibacilares quando a TARVc é iniciada
- 2) Diagnóstico de TB ativa após o início da TARVc
- 3) Diagnóstico de TB deve corresponder aos critérios da OMS para TB pulmonar com ou sem baciloscopias positivas ou para TB extra-pulmonar

Alguns desses corresponderão a casos de SIRC unmasking associada a TB, caso cumpram os seguintes critérios:¹⁹

- 1) Doente não está a receber tratamento para TB quando inicia TARVc e desenvolve TB ativa dentro de 3 meses;

E pelo menos um dos seguintes:

- 1) Agravamento das manifestações clínicas, particularmente se há evidência de inflamação exagerada. (Ex: linfadenite tuberculosa ou abscessos tuberculosos com características inflamatórias agudas, apresentação com TB pulmonar complicada com falência respiratória devido a síndrome de dificuldade

respiratória do adulto e apresentação com manifestações sistêmicas inflamatórias relacionadas com TB);

- 2) Uma vez iniciado tratamento antibacilar, o curso clínico é complicado por uma reação paradoxal.

Estas definições foram posteriormente revistas e validadas em diversos estudos - Eshun-Wilson *et al.*⁴⁹, Manosuthi *et al.*³⁴ e Haddow *et al.*⁵⁰ e foram também sugeridas correções, após aplicação num estudo retrospectivo por Robertson *et al.*⁵¹

Mais recentemente, Stek *et al.*⁵² realizaram uma avaliação através do latent class analysis (LCA) sobre a definição da INSHI e concluíram que esta identifica casos de SIRI paradoxal associada à TB com razoável eficácia, apresentando uma sensibilidade e especificidade de 0,77 e 0,86, respetivamente. Posteriormente, este artigo demonstra que substituindo os criterios minor por medidas objetivas (elevação da proteína C reactiva - PCR, febre e/ou taquicardia) a melhora na sensibilidade sem diminuir a especificidade, o que corresponde a uma melhor precisão diagnóstica.⁵² Demonstraram ainda que a utilização da PCR pode ser um teste útil para a exclusão de SIRI paradoxal associada à TB, uma vez que um valor normal de PCR (<10 mg/l) exclui a síndrome.⁵²

Os diagnósticos diferenciais da SIRI paradoxal associada à TB devem incluir: má adesão ou má absorção da terapêutica antibacilar, reações medicamentosas, TB multi-resistente, a presença concomitante de neoplasias e outras infeções oportunistas ou bacterianas.⁵³

Tratamento

Não existe consenso sobre o tratamento *standard* para a SIRI associada à TB, nem dados que corroborem determinados esquemas terapêuticos aplicados atualmente.^{29,54}

Em casos leves ou moderados de SIRI, o tratamento específico geralmente não é necessário.⁴² O doente deve iniciar terapêutica de suporte como fluidos IV para hipotensão e tratamento sintomático, através de analgésicos, antipiréticos ou antieméticos. Pode ser necessário também realizar intervenções cirúrgicas ou percutâneas, por exemplo, drenagem de abscessos, toracocenteses ou paracenteses.^{41,42,55,56} A SIRI habitualmente resolve em poucas semanas com a continuação do tratamento antibacilar, sem descontinuação da TARVc e sem tratamento anti-inflamatório.⁵⁵ Não está recomendada a interrupção da TARVc ou da terapêutica antibacilar, a não ser em situações potencialmente fatais como edema cerebral, depressão do estado de consciência ou insuficiência respiratória severa.^{41,42}

No caso de os sintomas serem severos, é apropriado o uso de terapêutica anti-inflamatória, como corticosteroides ou agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) apesar de, no caso destes, não existirem dados de estudos randomizados controlados (RCT) para validar a sua utilização.^{41,42,54}

Um estudo avaliou o tratamento da SIRI paradoxal com prednisona e chegou à conclusão de que esta reduziu o número cumulativo de dias de internamento e procedimentos terapêuticos de ambulatório e também promoveu uma resolução mais rápida dos sintomas, do score de radiografia torácica e da elevação da proteína C reativa.⁵⁷

Assim, na SIRI paradoxal associada à TB é recomendado o início de corticoterapia sistêmica, com a prednisolona ou a metilprednisolona, num regime de administração oral de 1,5mg/kg/dia durante 2 semanas, seguido de 0,75mg/kg/dia por mais 2 semanas.⁵⁷ Na SIRI com meningite é recomendado um esquema oral de 1.5mg/kg/dia de prednisolona durante 2 semanas, seguido de redução.⁵⁴

Pode ser necessário estender o tratamento com prednisolona devido à recorrência de sintomas com o desmame ou descontinuação do corticosteroide, mas a sua continuação para além dos 4-6 meses é desencorajada.^{55,57}

Em casos refratários à corticoterapia, já foram usados pontualmente outros imunomoduladores como a talidomida, azatioprina e adalimumab.⁴²

Foi demonstrado que a terapêutica com infliximab também é benéfica no tratamento da SRI paradoxal associada à TB do sistema nervoso central, tendo um efeito positivo tanto nas manifestações clínicas como nas manifestações radiográficas. O perfil de segurança do infliximab é superior ao da terapia de longo prazo com corticosteroides, pelo que a sua implementação poderá trazer vantagens.⁵⁸

Prevenção

De acordo com um estudo randomizado, duplamente cego e controlado por placebo publicado por Meintjes *et al.*, (PredART trial) ²³ os corticosteróides preveniram o aparecimento de SIRS associada à TB. ⁵⁹ O início simultâneo da prednisolona profilática e a TARVc em doentes de alto risco (com contagem de CD4 inferior a 100 células/mm³ e intervalo entre início do tratamento antibacilar e o início da TARVc inferior a 30 dias) reduziu o risco de SIRS associada à TB em 30% (de 47% no grupo placebo para 33% no grupo com prednisolona), sem aumento de risco de eventos desfavoráveis. Assim, nas guidelines da European AIDS Clinical Society (EACS) atuais é sugerida uma dose de prednisolona de 40mg/dia durante 2 semanas, iniciada ao mesmo tempo em que se inicia a TARVc, seguido de 20mg/dia por mais 2 semanas, para doentes com contagem de CD4 inferior a 100 células/mm³. ^{23,54}

Atendendo ao facto de um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da SIRS ser o tempo entre o início da TARVc e a terapêutica antibacilar, a descoberta do *timing* ideal para a sua introdução seria teoricamente importante. Mas a literatura não é consistente nas suas recomendações em relação a este aspeto. ⁶⁰

De acordo com a mais recente atualização das guidelines da OMS de 2021 para o tratamento da TB e do VIH, o *timing* ideal para o início da TARVc em doentes com coinfeção de VIH e TB é nas duas semanas após o início do tratamento antibacilar, independentemente da contagem do número de células CD4. Esta é uma alteração em relação às anteriores *guidelines* que faziam distinção entre doentes com contagem de células < 50 e > 50 células/mm³. Esta é uma recomendação forte, com baixa a moderada certeza de evidência. ^{61,62}

No caso de o doente infetado por VIH apresentar meningite associada à TB, é recomendado que a TARVc seja atrasada 4-6 semanas após o início do tratamento com antibacilares e é recomendado o uso de corticosteroides profilaticamente. ^{61,62}

Também a mais recente versão da EACS foi atualizada, retirando os limites na contagem de CD4, para recomendar que a TARVc seja iniciada num período máximo de duas semanas para todos os doentes com coinfeção de VIH e TB. ⁵⁴

Também as guidelines da EACS apresentam a uma ressalva semelhante à da OMS. No caso de doentes com infeção por VIH com meningite associada a TB, a TARVc deve ser adiada por 4 semanas podendo, no entanto, ser iniciada nas primeiras duas semanas quando a contagem dos linfócitos T CD4 é inferior a 50 células/mm³.

^{54,55}

Conclusão

A SIRS é entidade clínica apesar de tudo pouco frequente mas com elevada morbimortalidade associada. A sua incidência é tanto maior quanto maior o diagnóstico de infeção VIH e consequente início de terapêutica antirretrovírica.

A SIRS levanta a discussão sobre qual o momento ideal para iniciar a terapêutica antirretrovírica em doentes com início recente de antibacilares, sendo que nos doentes com CD4 baixos e cargas víricas elevadas é urgente também evitar outras infeções oportunistas.

É importante reconhecer os sintomas e achados analíticos ou imagiológicos que nos devem fazer suspeitar de SIRS de forma a atuar no tratamento de suporte e controlo sintomático do doente ou para instituir corticoterapia se necessário.

Para facilitar a distinção entre SIRS e a ocorrência de outras infeções oportunistas concomitantes seria importante encontrar biomarcadores mais específicos e de fácil acesso que facilitassem o seu diagnóstico.

A SIRS geralmente dura poucas semanas e é autolimitada. Geralmente com tratamento de suporte e anti-inflamatórios existe resolução das suas manifestações. É essencial não suspender a terapêutica antirretrovírica a não ser em casos muito selecionados.

Pensamos que esta tese possa ajudar os clínicos a estarem mais alerta para esta síndrome; a ter um melhor conhecimento dos seus fatores de risco, das suas manifestações clínicas, imagiológicas e laboratoriais, e de como a prevenir e tratar. O diagnóstico precoce da infeção por VIH e o início prematuro da TARVc na sua história natural são essenciais para preservar o funcionamento do sistema imune, evitar o aparecimento de infeções oportunistas e assim da SIRS relacionada.

Destaca-se por fim a importância do rastreio da tuberculose infeção latente nos doentes com infeção VIH, especialmente aqueles com menos de 200 CD4 e carga vírica detetável de forma a fazer o tratamento adequado de forma a evitar reativação com doença ativa. Evitando-se assim uma infeção que prejudica o doente e que pode ser transmitida a outros bem como um potencial SIRS.

Bibliografia

1. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet | UNAIDS. Published 2021. Accessed June 29, 2022. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
2. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accessed May 14, 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>
3. World Health Organization. Global tuberculosis report. *Global tuberculosis report*. Published online 2021. Accessed May 14, 2022. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>
4. Ricardo Jorge D. Infecção VIH e SIDA em Portugal-2020-Nacional de Saúde _ Instituto.
5. World Health Organization, Academic Search Complete. *TB/HIV: A Clinical Manual : Second Edition*. World Health Organization; 2004.
6. 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 Medicine*. 2012;9(7).
7. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents-A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) Accessed June 7, 2022. <http://hivinfo.nih.gov>
8. Meintjes G, Brust JCM, Nuttall J, Maartens G. Management of active tuberculosis in adults with HIV. *Lancet HIV*. 2019;6(7):e463.
9. French MAH. Immune reconstitution inflammatory syndrome: Immune restoration disease 20 years on. *Medical Journal of Australia*. 2012;196(5):318-321.
10. Devi P, Khan A, Chattopadhyay P, et al. Co-infections as Modulators of Disease Outcome: Minor Players or Major Players? *Front Microbiol*. 2021;12:664386.
11. Vinhaes CL, Araujo-Pereira M, Tibúrcio R, et al. Systemic inflammation associated with immune reconstitution inflammatory syndrome in persons living with hiv. *Life*. 2021;11(1):1-27.
12. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;18(12):1615-1627.

13. Namale PE, Abdullahi LH, Fine S, Kamkuemah M, Wilkinson RJ, Meintjes G. Paradoxical TB-IRIS in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *Future Microbiol.* 2015;10(6):1077-1099.
14. Barber DL, Andrade BB, Sereti I, Sher A. Immune reconstitution inflammatory syndrome: the trouble with immunity when you had none. *Nat Rev Microbiol.* 2012;10(2):150.
15. Murdoch DM, Venter WDF, Feldman C, van Rie A. Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: A prospective study. *AIDS.* 2008;22(5):601-610.
16. Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases.* 2010;10(4):251-261.
17. Haddow LJ, Moosa MYS, Mosam A, Moodley P, Parboosing R, Easterbrook PJ. Incidence, clinical spectrum, risk factors and impact of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in South Africa. *PLoS One.* 2012;7(11).
18. Narendran G, Jyotheeswaran K, Senguttuvan T, et al. Characteristics of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and its influence on tuberculosis treatment outcomes in persons living with HIV. *Int J Infect Dis.* 2020;98:261-267.
19. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *The Lancet infectious diseases.* 2008;8(8):516.
20. Manabe YC, Breen R, Perti T, Girardi E, Sterling TR. Unmasked Tuberculosis and Tuberculosis Immune Reconstitution Inflammatory Disease: A Disease Spectrum after Initiation of Antiretroviral Therapy. *The Journal of Infectious Diseases.* 2009;199:437-444.
21. Balkhair A, Ahamed S, Sankhla D. Unmasking Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS): A report of five cases and review of the literature. *Sultan Qaboos University Medical Journal.* 2011;11(1):95. Accessed June 6, 2022. /pmc/articles/PMC3074677/
22. Walker NF, Stek C, Wasserman S, Wilkinson RJ, Meintjes G. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: Recent advances in clinical and pathogenesis research. *Current Opinion in HIV and AIDS.* 2018;13(6):512-521.

23. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1915-1925.
24. Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, Crane HM, Casper C, Kitahata MM. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. *Clin Infect Dis*. 2012;54(3):424-433.
25. Letang E, Miró JM, Nhampossa T, et al. Incidence and predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome in a rural area of Mozambique. *PLoS One*. 2011;6(2).
26. Xue M, Xie R, Pang Y, et al. Prevalence and risk factors of paradoxical tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV-infected patients in Beijing, China. *BMC Infectious Diseases*. 2020;20(1):1-7.
27. Hoyo-Ulloa I, Belaunzarán-Zamudio PF, Crabtree-Ramirez B, Galindo-Fraga A, Pérez-Aguinaga ME, Sierra-Madero JG. Impact of the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) on mortality and morbidity in HIV-infected patients in Mexico. *Int J Infect Dis*. 2011;15(6).
28. Walker NF, Scriven J, Meintjes G, Wilkinson RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV AIDS (Auckl)*. 2015;7:49-64.
29. Lanzafame M, Vento S. Tuberculosis-immune reconstitution inflammatory syndrome. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. 2016;3:6-9.
30. Sharma SK, Soneja M. HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Indian J Med Res*. 2011;134(6):866-877.
31. Li L, Li J, Chai C, et al. Association of CD4 T cell count and optimal timing of antiretroviral therapy initiation with immune reconstitution inflammatory syndrome and all-cause mortality for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2021;14(6):670. Accessed May 21, 2022. /pmc/articles/PMC8255206/
32. Vinhaes CL, Araujo-Pereira M, Tibúrcio R, et al. Systemic inflammation associated with immune reconstitution inflammatory syndrome in persons living with hiv. *Life*. 2021;11(1):1-27.

33. Tadokera R, Meintjes G, Skolimowska KH, et al. Hypercytokinaemia accompanies HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome.
34. Manosuthi W, van Tieu H, Mankatitham W, et al. Clinical case definition and manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2009;23(18):2467-2471.
35. Naidoo K, Yende-Zuma N, Padayatchi N, et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome after Antiretroviral Therapy Initiation in Patients with Tuberculosis: Findings from the SAPiT Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2012;157(5):313-324.
36. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;57(2):167-170.
37. William Worodia, Joris Menten, Marguerite Massinga-Loembe, et al. Clinical spectrum, risk factors and outcome of immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with tuberculosis-HIV coinfection. Published online 2012:841-848.
38. Nosik M, Ryzhov K, Rymanova I, et al. Dynamics of Plasmatic Levels of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in HIV-Infected Individuals with M. tuberculosis Co-Infection. *Microorganisms*. 2021;9(11).
39. de Sá NBR, Ribeiro-Alves M, da Silva TP, et al. Clinical and genetic markers associated with tuberculosis, HIV-1 infection, and TB/HIV-immune reconstitution inflammatory syndrome outcomes. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1).
40. Karakousis PC, Piggott DA. Timing of antiretroviral therapy for HIV in the setting of TB treatment. *Clinical and Developmental Immunology*. 2011;2011.
41. AIDSinfo. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV How to Cite the Adult and Adolescent Opportunistic Infection Guidelines: Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents. Accessed June 6, 2022. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.
42. 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.

http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf

43. Valentin L, DiNardo A, Chiao E, Woc-Colburn L, Nachiappan A. Tuberculosis IRIS: A mediastinal problem. *F1000Res*. 2013;2(1).
44. Pepper DJ, Marais S, Maartens G, et al. Neurologic Manifestations of Paradoxical Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Case Series. Published online 2009:48.
45. Marais S, Meintjes G, Pepper DJ, et al. Frequency, Severity, and Prediction of Tuberculous Meningitis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. Published online 2012.
46. Vignesh R, Swathirajan CR, Solomon SS, Shankar EM, Murugavel KG. Risk factors and frequency of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV/Tuberculosis co-infected patients in Southern India. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2017;35(2):279-281.
47. Colebunders R, John F L, Huyst V, Kambugu A, Scano F, Lynen L. *Tuberculosis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Countries with Limited Resources*.; 2006. www.ariat.org
48. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1009-1021.
49. Eshun-Wilson I, Havers F, Nachega JB, et al. Evaluation of paradoxical TB-associated IRIS with the use of standardized case definitions for resource-limited settings. *J Int Assoc Physicians AIDS Care*. 2010;9(2):104-108.
50. Haddow LJ, Easterbrook PJ, Mosam A, et al. Defining Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: Evaluation of Expert Opinion versus 2 Case Definitions in a South African Cohort.
51. Robertson J, Meier M, Wall J, Ying J, Fichtenbaum CJ. Immune Reconstitution Syndrome in HIV: Validating a Case Definition and Identifying Clinical Predictors in Persons Initiating Antiretroviral Therapy. Accessed May 23, 2022. <https://academic.oup.com/cid/article/42/11/1639/283451>
52. Stek C, Buyze J, Menten J, et al. Diagnostic Accuracy of the INSHI Consensus Case Definition for the Diagnosis of Paradoxical Tuberculosis-IRIS. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2021;86(5):587-592.
53. Meintjes G, Skolimowska KH, Wilkinson KA, et al. Corticosteroid-modulated Immune Activation in the Tuberculosis Immune Reconstitution Inflammatory

- Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;186(4):369.
54. EACS. *EACS Guidelines, 11th Edition (October 2021)*. <http://www.eacsociety.org>
 55. Quinn CM, Poplin V, Kasibante J, et al. Tuberculosis IRIS: Pathogenesis, Presentation, and Management across the Spectrum of Disease. *Life (Basel)*. 2020;10(11):1-26.
 56. Walker NF, Stek C, Wasserman S, Wilkinson RJ, Meintjes G. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: recent advances in clinical and pathogenesis research. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13(6):512-521.
 57. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical TB-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2010;24(15):2381.
 58. Blackmore TK, Manning L, Taylor WJ, Wallis RS. Therapeutic Use of Infliximab in Tuberculosis to Control Severe Paradoxical Reaction of the Brain and Lymph Nodes.
 59. Stek C, Allwood B, Bruyn E du, et al. The effect of HIV-associated tuberculosis, tuberculosis-IRIS and prednisone on lung function. *European Respiratory Journal*. 2020;55(3).
 60. Djimeu EW, Heard AC. Treatment of HIV among tuberculosis patients: A replication study of timing of antiretroviral therapy for HIV-1-associated tuberculosis. *PLoS ONE*. 2019;14(2).
 61. World Health Organization. *Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Testing, Treatment, Service Delivery and Monitoring : Recommendations for a Public Health Approach*.
 62. *WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis Module 4: Treatment Drug-Susceptible Tuberculosis Treatment*.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

