



## MECANISMOS IMUNOLÓGICOS NA COINFEÇÃO POR HIV E TUBERCULOSE

VICTORIA KAROLINE LIBÓRIO CARDOSO; ANDREZA JEAN MARTINS; EDILANE SANTANA DA SILVA; LUAN JAIME DOS SANTOS NAJAR; SAMARA NOGUEIRA IZAT MUSTAFÁ

### RESUMO

**Introdução:** A coinfeção por HIV e tuberculose (TB) constitui um grave desafio de saúde pública, particularmente em regiões onde ambas as doenças são prevalentes. Esta combinação infecciosa resulta em um ciclo vicioso de deterioração imunológica e progressão rápida da doença. **Metodologia:** Foi realizada uma busca sistemática em dados secundários, incluindo artigos dos últimos 20 anos sobre os aspectos imunológicos da coinfeção por HIV e TB, selecionados com base na relevância, qualidade metodológica e impacto no campo da infectologia. **Resultados e discussão:** O HIV compromete o sistema imunológico ao destruir as células TCD4+, que são cruciais para uma resposta imune eficaz. Este comprometimento imunológico aumenta a susceptibilidade à TB, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, um patógeno normalmente controlado por uma resposta imune robusta. O comprometimento imunológico pelo HIV vai além da destruição das células TCD4+, abrangendo também a desregulação de outras células imunológicas, como macrófagos e células dendríticas, que são essenciais na defesa contra a TB. A depleção de células TCD4+ impede a formação de granulomas eficazes, estruturas necessárias para conter o *Mycobacterium tuberculosis* e prevenir sua disseminação. Por outro lado, a infecção por TB pode acelerar a progressão da infecção pelo HIV ao aumentar a ativação imunológica e a inflamação, favorecendo a replicação do HIV. A TB induz uma resposta inflamatória que aumenta a expressão de células alvo do HIV, facilitando a propagação do vírus. A ativação imunológica crônica, caracterizada por altos níveis de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$  e IL-6, pode levar à exaustão e apoptose de células T, diminuindo ainda mais a capacidade do sistema imunológico de controlar ambas as infecções. Além disso, a presença do *Mycobacterium tuberculosis* nos macrófagos altera a função dessas células, promovendo um ambiente propício para a replicação do HIV. **Considerações finais:** A coinfeção por HIV e TB resulta em uma interação complexa, onde cada patógeno exacerba a progressão do outro, comprometendo a resposta imune e aumentando a morbidade e mortalidade. Compreender os mecanismos imunológicos dessa interação é crucial para desenvolver estratégias de tratamento mais eficazes e políticas de saúde pública adequadas, além de guiar o desenvolvimento de intervenções terapêuticas.

**Palavras-chave:** Patogênese; Imunossupressão; Retrovírus; Linfócitos; Micobactérias.

### 1 INTRODUÇÃO

A coinfeção por HIV e tuberculose (TB) representa um grave problema de saúde pública, especialmente em regiões com alta prevalência de ambas as doenças. A combinação dessas duas infecções cria um ciclo vicioso de deterioração imunológica e progressão acelerada da doença. O HIV compromete significativamente o sistema imunológico ao destruir células TCD4+, que são essenciais para a coordenação de uma resposta imune eficaz (Pawlowski et al., 2012). Esse comprometimento imunológico aumenta a susceptibilidade do indivíduo à TB, uma

doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, que é normalmente controlada por uma resposta imune robusta.

O comprometimento imunológico causado pelo HIV não se limita apenas à destruição das células TCD4+, mas também inclui a desregulação de outras células imunológicas, como macrófagos e células dendríticas, que desempenham papéis cruciais na defesa contra a TB (Diedrich & Flynn, 2011). A depleção de células TCD4+ resulta na incapacidade do sistema imunológico de formar granulomas eficazes, que são estruturas necessárias para conter o *Mycobacterium tuberculosis* e prevenir sua disseminação (Geldmacher et al., 2010).

Por outro lado, a infecção por TB pode acelerar a progressão da infecção pelo HIV ao aumentar a ativação imunológica e a inflamação, criando um ambiente que favorece a replicação do HIV. Isso ocorre porque a TB induz uma resposta inflamatória que aumenta a expressão de células alvo do HIV e facilita a propagação do vírus (Sutherland et al., 2010). A ativação imunológica crônica, caracterizada por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$  e IL-6, pode levar à exaustão e apoptose de células T, diminuindo ainda mais a capacidade do sistema imunológico de controlar ambas as infecções (Lawn et al., 2011). Além disso, a presença do *Mycobacterium tuberculosis* nos macrófagos altera a função dessas células, promovendo um ambiente propício para a replicação do HIV (Coussens et al., 2014).

Dessa forma, a coinfeção resulta em uma interação complexa entre os dois patógenos, cada um exacerbando a progressão do outro. A sinergia negativa entre HIV e TB compromete a resposta imune, dificultando o controle das infecções e aumentando a morbidade e mortalidade associadas. Entender os mecanismos imunológicos envolvidos nessa interação é crucial para desenvolver estratégias de tratamento mais eficazes e políticas de saúde pública adequadas. A pesquisa nessa área não só melhora nossa compreensão das interações patogênicas, mas também informa o desenvolvimento de intervenções terapêuticas que podem mitigar os efeitos adversos da coinfeção.

Por fim, este trabalho revisa os mecanismos imunológicos subjacentes à coinfeção por HIV e TB, com foco nas alterações no sistema imune e suas implicações para a progressão da doença e o tratamento. Assim, visa-se contribuir para um melhor entendimento desses processos de infecção conjunta, para que ao final, as informações levantadas por esse trabalho sirvam de base para futuras pesquisas e inovações terapêuticas, oferecendo novas perspectivas para o combate eficaz a essa coinfeção devastadora.

## 2 METODOLOGIA

Foi realizada uma busca sistemática na base de dados dos sistemas PubMed, Scopus, Google Scholar e OMS. Incluiu-se artigos publicados nos últimos 20 anos que abordam os aspectos imunológicos da coinfeção por HIV e TB. A seleção dos artigos foi baseada na relevância, qualidade metodológica e impacto no campo da infectologia, a partir dos descritores “Patogênese”, “Imunossupressão”, “Retrovírus”, “Linfócitos” e “Micobactérias”.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudos contemporâneos têm intensificado os esforços para compreender o impacto do HIV na resposta imunológica contra a tuberculose (TB), dada sua natureza de coinfeção. O HIV tem a capacidade de infectar e destruir seletivamente as células TCD4+, que desempenham um papel central na imunidade celular. Esta depleção compromete significativamente a resposta imunológica adaptativa contra o *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), o agente etiológico da TB. A redução das células TCD4+, então, leva a uma resposta imunológica ineficaz, especialmente na formação e manutenção dos granulomas, estruturas essenciais para o confinamento e controle localizado da infecção tuberculosa. Esses granulomas, aglomerados organizados de células imunológicas ao redor do patógeno, desempenham um papel crucial na prevenção da disseminação bacteriana.

Na ausência adequada de células TCD4+, a estrutura dos granulomas torna-se comprometida, resultando em uma incapacidade do sistema imunológico de efetivamente conter a infecção. Além disso, a diminuição das células TCD4+ afeta adversamente a ativação dos macrófagos, células fundamentais na resposta imunológica contra a TB, visto que os macrófagos ativados, por sinalização de células TCD4+, são responsáveis pela produção de citocinas que desempenham um papel crítico na contenção do *M. tuberculosis*; sem esta ativação, os macrófagos falham em eficientemente eliminar a bactéria patogênica (Diedrich & Flynn, 2011).

Quanto aos mecanismos de evasão imunológica, ambos os patógenos apresentam estratégias sofisticadas para evadir do sistema imunológico. O HIV é notório por sua alta taxa de mutação e habilidade de se estabelecer em reservatórios latentes, onde permanece inacessível aos medicamentos antirretrovirais e à vigilância imunológica. Esses reservatórios são mantidos em células T latentemente infectadas, as quais têm a capacidade de reativar o vírus sob condições específicas. Por sua vez, o *M. tuberculosis* pode sobreviver dentro de macrófagos, células do sistema imunológico que normalmente seriam responsáveis pela sua destruição. Dentro dos macrófagos, o *M. tuberculosis* interfere na fusão do fagossomo ao lisossomo, impedindo, conseqüentemente, sua degradação intracelular. Nessa perspectiva, a coinfeção por HIV e TB potencializa esses mecanismos de evasão, complicando ainda mais a resposta imune. Outrossim, a presença do HIV compromete significativamente a capacidade dos macrófagos de controlar a infecção por *M. tuberculosis*, pois o HIV pode alterar a função dessas células e induzir a produção de citocinas inflamatórias que promovem a replicação do *M. tuberculosis* (Coussens et al., 2014).

Nesse contexto, é fundamental discorrer sobre o papel dos macrófagos e das células dendríticas na coinfeção por HIV e TB. Os macrófagos desempenham um papel crucial na resposta inicial contra a TB, através da fagocitose do *M. tuberculosis* e subsequente tentativa de erradicá-lo. Contudo, o HIV tem a capacidade de infectar macrófagos, comprometendo suas funções e promovendo a replicação do *M. tuberculosis*. Estudos evidenciam que macrófagos infectados pelo HIV apresentam uma capacidade reduzida de fagocitar e destruir o *M. tuberculosis*, além de uma diminuição na produção de citocinas pró-inflamatórias essenciais para a ativação de outras células imunológicas.

Adicionalmente, a infecção pelo HIV altera o funcionamento das células dendríticas (DCs), essenciais para a apresentação de antígenos e a ativação de células T naïve. Na coinfeção HIV/TB, as DCs sofrem uma diminuição na capacidade de migrar para os linfonodos e uma alteração na expressão de moléculas coestimuladoras, comprometendo a ativação e a proliferação de células T específicas para *Mtb*. Essa disfunção das células dendríticas compromete a resposta imune adaptativa, fundamental para a eliminação da infecção.

Em continuidade, a coinfeção por HIV e TB induz alterações significativas no perfil de citocinas e quimiocinas. Estudos indicam um aumento substancial na produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e IL-6, que desempenham papel crítico na imunopatologia associada à essa coinfeção. O TNF- $\alpha$ , essencial para a formação e manutenção dos granulomas, quando presente em excesso, pode resultar em destruição tecidual exacerbada e agravamento da condição clínica. Paralelamente, a produção de IFN- $\gamma$ , crucial para a resposta imunológica contra a TB, é notoriamente reduzida na presença do HIV. Esta citocina, predominantemente produzida por células T e células NK, desempenha um papel fundamental na ativação de macrófagos e na indução de respostas antimicrobianas. A diminuição de IFN- $\gamma$  na coinfeção compromete seriamente a capacidade do sistema imunológico de controlar a infecção por *M. tuberculosis*. Adicionalmente, as quimiocinas, responsáveis pela quimiotaxia de células imunológicas aos locais de infecção, sofrem alterações na coinfeção, contribuindo para uma resposta imune desregulada e menos eficaz.

Nesse ínterim, a coinfeção por HIV e TB induz alterações significativas no perfil de citocinas e quimiocinas, resultando em uma resposta imune desregulada e menos eficaz. Estudos indicam um aumento substancial na produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e IL-6, que desempenham papel crítico na imunopatologia associada à coinfeção. O TNF- $\alpha$ , essencial para a formação e a manutenção dos granulomas, quando presente em excesso, pode resultar em destruição tecidual exacerbada e agravamento da condição clínica. Por outro lado, a produção de IFN- $\gamma$ , crucial para a resposta imunológica contra a TB e predominantemente produzida por células T e células NK, é notoriamente reduzida na presença do HIV, comprometendo a capacidade do sistema imunológico de controlar a infecção por *M. tuberculosis*.

Além disso, o HIV induz uma produção excessiva de citocinas imunossupressoras, como IL-10 e TGF- $\beta$ , que podem inibir respostas imunes eficazes contra a *Mtb*. A coinfeção leva a um estado de inflamação crônica, que pode resultar na exaustão das células T. Essas células exaustas apresentam uma capacidade reduzida de proliferação e produção de citocinas, prejudicando ainda mais a resposta imune contra a TB. Adicionalmente, as quimiocinas, responsáveis pela quimiotaxia de células imunológicas aos locais de infecção, sofrem alterações na coinfeção, contribuindo para essa resposta imune comprometida.

Os mecanismos de evasão imunológica utilizados tanto pelo HIV quanto pela *Mtb* agravam ainda mais a situação. O HIV é capaz de integrar seu material genético nas células do hospedeiro, criando reservatórios virais que são difíceis de erradicar. Simultaneamente, a *Mtb* pode persistir em um estado latente dentro dos macrófagos, escapando da destruição imunológica e da quimioterapia. Esses fatores combinados resultam em um desafio significativo para o controle e tratamento da coinfeção por HIV e TB, sublinhando a necessidade de abordagens terapêuticas que considerem essas complexas interações imunológicas.

Durante todo esse processo, observa-se também a exaustão e a apoptose das células T, influenciadas pela infecção concomitante desses patógenos, especialmente devido à ativação imunológica crônica e persistente. A expressão de marcadores de exaustão, como PD-1, é significativamente elevada nas células T de indivíduos coinfectados, resultando em uma resposta imunológica menos eficiente. A exaustão das células T é caracterizada pela gradual perda de função efetora, incluindo a capacidade de proliferação, produção de citocinas e eliminação de células infectadas. Esse estado de exaustão representa um mecanismo adaptativo para mitigar a imunopatologia decorrente da ativação imunológica persistente, porém em cenários de coinfeção como HIV e TB, resulta em uma resposta imunológica comprometida. Adicionalmente, a ativação crônica do sistema imunológico induz à apoptose das células T, reduzindo ainda mais o contingente de células T funcionais disponíveis para enfrentar as infecções.

Dessarte, a coinfeção por HIV e TB impõe desafios terapêuticos substanciais devido às interações farmacológicas e à potencial toxicidade dos tratamentos concomitantes. A terapia antirretroviral (TAR) é essencial para suprimir a replicação viral do HIV e restaurar a competência imunológica, mas pode interferir com os agentes antimicobacterianos, complicando o manejo terapêutico. Por exemplo, a rifampicina, componente crucial do tratamento da TB, pode diminuir os níveis plasmáticos de certos antirretrovirais, exigindo ajustes na dosagem e monitoramento frequente. Além disso, a coinfeção amplifica o risco de resistência medicamentosa tanto ao HIV quanto ao *M. tuberculosis*, sublinhando a importância de regimes terapêuticos eficazes e adesão rigorosa ao tratamento.

Esses desafios destacam a necessidade urgente de novas abordagens terapêuticas. Estratégias que combinem antirretrovirais e antimicrobianos com moduladores imunológicos são promissoras. Por exemplo, a utilização de inibidores de pontos de controle imunológico, que restauram a função das células T exaustas, e a aplicação de adjuvantes que melhoram a

apresentação de antígenos pelas células dendríticas, são áreas de pesquisa ativa. Além disso, a manipulação do microbioma intestinal para influenciar positivamente a resposta imune sistêmica está emergindo como uma estratégia potencial para melhorar os resultados clínicos em pacientes coinfectados.

Portanto, a infecção concomitante por HIV e TB apresenta desafios únicos ao sistema imunológico, mas também oferece oportunidades para avanços terapêuticos inovadores. A compreensão detalhada dos mecanismos imunológicos subjacentes é crucial para o desenvolvimento de intervenções que não só eliminem os patógenos, mas também restaurem e potencializem a resposta imune do hospedeiro. Estratégias terapêuticas que englobam a modulação imunológica, como a utilização de inibidores de checkpoints imunológicos, estão sendo investigadas para otimizar a resposta imunológica e os desfechos clínicos em indivíduos coinfectados.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A coinfeção por HIV e TB representa um desafio significativo ao sistema imunológico e ao manejo clínico dos pacientes. O HIV compromete a imunidade celular ao infectar e destruir seletivamente as células TCD4+, essenciais na defesa contra o *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). A depleção das células TCD4+ leva a uma resposta imunológica ineficaz, especialmente na formação e manutenção dos granulomas, que são cruciais para o controle da infecção tuberculosa. Além disso, a função dos macrófagos, que são fundamentais na resposta imunológica contra a TB, é prejudicada pela presença do HIV, dificultando a eliminação do Mtb.

Os mecanismos de evasão imunológica utilizados pelo HIV e pelo Mtb complicam ainda mais o cenário. O HIV é capaz de estabelecer-se em reservatórios latentes, enquanto o Mtb pode sobreviver dentro de macrófagos, impedindo a sua degradação. Esta coinfeção agrava a disfunção imunológica, resultando em uma resposta imune desregulada e menos eficaz. As alterações no perfil de citocinas e quimiocinas, a exaustão e a apoptose das células T, bem como a produção de citocinas imunossupressoras, contribuem para uma resposta imunológica comprometida.

Os desafios terapêuticos são igualmente substanciais. A terapia antirretroviral (TAR), essencial para o controle do HIV, pode interferir com os tratamentos antimicobacterianos, como a rifampicina, exigindo ajustes na dosagem e monitoramento frequente. Além disso, a coinfeção aumenta o risco de resistência medicamentosa, destacando a importância de regimes terapêuticos eficazes e de uma adesão rigorosa ao tratamento.

Diante desses obstáculos, há uma necessidade urgente de novas abordagens terapêuticas que integrem antirretrovirais, antimicrobianos e moduladores imunológicos. Estratégias promissoras incluem a utilização de inibidores de pontos de controle imunológico, que podem restaurar a função das células T exaustas, e adjuvantes que melhoram a apresentação de antígenos. A manipulação do microbioma intestinal também emerge como um potencial estratégia para melhorar a resposta imune sistêmica e os resultados clínicos.

Por conseguinte, a coinfeção por HIV e TB não apenas impõe entraves únicos ao sistema imunológico, mas também abre oportunidades para avanços terapêuticos inovadores. A compreensão detalhada dos mecanismos imunológicos envolvidos é imprescindível para desenvolver intervenções que eliminem os patógenos e restaurem a resposta imune do hospedeiro. Investigações contínuas sobre a modulação imunológica e outras estratégias terapêuticas são essenciais para otimizar os desfechos clínicos em indivíduos coinfectados, oferecendo esperança para um manejo mais eficaz dessa complexa condição.

#### **REFERÊNCIAS**

- Chetty S, Govender P, Zupkosky J, et al. Co-infection with Mycobacterium tuberculosis impairs HIV-Specific CD8+ and CD4+ T cell functionality PLoS One. 2015;10(3):e0118654. Published 2015 Mar 17. doi:10.1371/journal.pone.0118654
- Diedrich CR, Flynn JL. HIV-1/mycobacterium tuberculosis coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate tuberculosis?. Infect Immun. 2011;79(4):1407-1417. doi:10.1128/IAI.01126-10
- Gupta RK, Lucas SB, Fielding KL, Lawn SD. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. AIDS. 2015;29(15):1987-2002. doi:10.1097/QAD.0000000000000802
- Lawn SD, Myer L, Edwards D, Bekker LG, Wood R. Short-term and long-term risk of tuberculosis associated with CD4 cell recovery during antiretroviral therapy in South Africa. AIDS. 2009;23(13):1717-1725. doi:10.1097/QAD.0b013e32832d3b6d
- Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. Lancet. 2011;378(9785):57-72. doi:10.1016/S0140-6736(10)62173-3
- Mortaz E, Adcock IM, Tabarsi P, et al. Interaction of Pattern Recognition Receptors with Mycobacterium Tuberculosis. J Clin Immunol. 2015;35(1):1-10. doi:10.1007/s10875-014-0103-7
- Pawlowski A, Jansson M, Sköld M, Rottenberg ME, Källenius G. Tuberculosis and HIV co-infection. PLoS Pathog. 2012;8(2):e1002464. doi:10.1371/journal.ppat.1002464
- Sester M, Giehl C, McNERNEY R, et al. Challenges and perspectives in the diagnosis of latent tuberculosis infection. The Lancet Infectious Diseases. 2010;10(3):197-201.
- Shankar EM, Vignesh R. HIV and Tuberculosis: Current status in India. Journal of Virology & Antiviral Research. 2017;6(2):1-9.
- Sutherland JS, Young JM, Mistry R, et al. Differential expression of IL-6 and IL-6 receptor on CD4+ T lymphocytes with HIV-associated tuberculosis. Journal of Leukocyte Biology. 2010;88(5):1145-1150.
- Vignesh R, Balakrishnan P, Tan HY, et al. Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome-An Extempore Game of Misfiring with Defense Arsenal. Pathogens. 2023;12(2):210. Published 2023 Jan 29. doi:10.3390/pathogens12020210
- Wallis RS, Hafner R. Advancing host-directed therapy for tuberculosis. Nat Rev Immunol. 2015;15(4):255-263. doi:10.1038/nri3813
- Wallis RS, Hafner R, Phillips L. Advances in host-directed therapies for tuberculosis. Nature Reviews Immunology. 2015;15(4):255-263.
- WHO. Global Tuberculosis Report 2020. World Health Organization. 2020.
- Wu D, Lewis ED, Pae M, Meydani SN. Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance. Front Immunol. 2019; 9:3160.

Published 2019 Jan 15. doi:10.3389/fimmu.2018.03160