

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO NA
REGIÃO CENTRO-OESTE
ANA CARULINA GUIMARÃES BELCHIOR

**COINFECÇÃO COVID-19-TB: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS NA
CAPITAL DE MATO GROSSO DO SUL (MS)**

CAMPO GRANDE

2024

ANA CARULINA GUIMARÃES BELCHIOR

**COINFECÇÃO COVID-19-TB: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS NA
CAPITAL DE MATO GROSSO DO SUL (MS)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste. Linha de Pesquisa: Doenças emergentes, reemergentes e negligenciadas na Região Centro-Oeste: aspectos sócio-culturais, ecoambientais, epidemiológicos e clínicos.

Orientadora: Anamaria Mello Miranda Paniago.

CAMPO GRANDE

2024

ANA CARULINA GUIMARÃES BELCHIOR

**COINFECÇÃO COVID-19-TB: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS NA
CAPITAL DE MATO GROSSO DO SUL (MS)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste. Linha de Pesquisa: Doenças emergentes, reemergentes e negligenciadas na Região Centro-Oeste: aspectos sócio-culturais, ecoambientais, epidemiológicos e clínicos.

Orientadora: Anamaria Mello Miranda Paniago.

Banca examinadora:	Nota / conceito
_____	_____
Anamaria Mello Miranda Paniago	
_____	_____
Ana Maria Campos Marques	
_____	_____
Claudia Elizabeth Volpe Chaves	
_____	_____
Daniel Martins Pereira	
_____	_____
Paulo de Tarso Guerrero Muller	
_____	_____

AVALIAÇÃO FINAL:

() APROVADA

() REPROVADA

A Deus,

A minha família.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Anamaria Mello Miranda Paniago por toda paciência e créditos que depositou em mim.

A todos os profissionais envolvidos dos Núcleos de Vigilância Hospitalar das Instituições em que este trabalho foi desenvolvido.

Aos colaboradores diretos e indiretos deste trabalho.

Somos nossas escolhas

(Jean-Paul Sartre).

RESUMO

Tuberculose (TB) e COVID-19 são problemas de saúde pública mundial sendo as principais causas de morte devido a agentes infecciosos e o conhecimento da interação desses patógenos torna-se relevante podendo contribuir para o norteamento de condutas que busquem a redução da morbimortalidade neste cenário. **Objetivo:** Avaliar as características epidemiológicas da associação COVID-19-TB na cidade de Campo Grande nos dois primeiros anos da pandemia. **Métodos:** Estudo de caso-controle não pareado com levantamento retrospectivo em oito hospitais de Campo Grande, entre março de 2020 a março de 2022. Foram selecionados 21 casos com COVID-19-TB hospitalizados (grupo caso) e 21 casos de COVID-19 sem TB hospitalizados (grupo controle), confirmados laboratorialmente. Utilizou-se análise de associação entre variáveis e regressão logística binomial, com nível de significância estatística de $p < 0,05$. **Resultados:** A comorbidade COVID-19-TB estava frequentemente associada à infecção por HIV, o que não impactou na letalidade. Pacientes coinfectados apresentaram menor frequência de dispneia, necessidade de ventilação mecânica e padrão tomográfico em vidro fosco em comparação aos casos apenas com COVID-19. Por outro lado, apresentaram mais frequentemente padrão tomográfico de micronódulos centrolobular, níveis mais altos de proteína C reativa e níveis mais baixos de hemoglobina, sendo esta última a única variável independentemente associada à TB. **Conclusão:** A TB deve ser suspeitada em todos os pacientes com COVID-19, e investigada especialmente naqueles com hemoglobina reduzida. Na presença de padrão tomográfico com presença de imagem em vidro fosco e micronódulos centrolobular deve-se avaliar a presença de infecção ativa por coronavírus SARS-CoV-2 e por *Mycobacterium tuberculosis*.

Descritores: tuberculose ; COVID-19; comorbidade, *Mycobacterium tuberculosis*, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Tuberculosis and COVID-19 are global public health problems and are the leading causes of death due to infectious agents. Understanding the interaction between these pathogens becomes relevant as it can contribute to guiding actions aimed at reducing morbidity and mortality in this scenario. **Objective:** To evaluate the epidemiological characteristics of the COVID-19-TB comorbidity in Campo Grande city during the first two years of the pandemic. **Methods:** A non-paired case-control study with retrospective data collection in eight hospitals in Campo Grande, from March 2020 to March 2022. Twenty-one hospitalized cases of COVID-19-TB coinfection (case group) and 21 hospitalized cases of COVID-19 without TB (control group), confirmed by laboratory tests, were selected. Association analysis between variables and binary logistic regression were used, with a statistical significance level of $p \leq 0.05$. **Results:** The COVID-19-TB comorbidity was frequently associated with HIV infection, which did not impact the lethality. Coinfected patients had fewer cases of dyspnea, a lower need for mechanical ventilation, and less ground-glass opacity on imaging compared to cases with only COVID-19. On the other hand, they more frequently showed a tomographic pattern of centrilobular micronodules, higher levels of C-reactive protein, and lower hemoglobin levels, with the latter variable being independently associated with TB. **Conclusion:** TB should be suspected in all patients with COVID-19, and investigated especially those with reduced hemoglobin. In the presence of tomographic patterns showing ground-glass opacities and centrilobular micronodules, the presence of infection by the SARS-CoV-2 coronavirus and *Mycobacterium tuberculosis* should be assessed.

Descriptors: tuberculosis; COVID-19; comorbidity, *Mycobacterium tuberculosis*, SARS-CoV-2.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características basais demográficas-epidemiológicas e clínicas de 21 pacientes com COVID-19 e tuberculose ativa (grupo caso) e 21 pacientes com COVID-19 sem tuberculose (grupo controle).

Tabela 2. Características da tuberculose ativa em 21 pacientes com COVID-19.

Tabela 3. Comparação da frequência de sintomas e de alterações tomográficas entre 21 pacientes com COVID-19 e tuberculose ativa (grupo caso) e 21 pacientes com COVID-19 sem tuberculose (grupo controle).

Tabela 4. Análises epidemiológicas e clínica de 21 pacientes COVID-19 e tuberculose ativa, segundo presença de infecção por HIV.

Tabela 5. Análise comparativa dos exames laboratoriais de 21 pacientes com COVID-19 e tuberculose ativa (grupo caso) e 21 pacientes com covid-19 sem tuberculose (grupo controle).

Tabela 6. Dados da análise de regressão logística multivariada (desfecho = comorbidade TB/COVID-19).

Tabela 7. Comparação das alterações tomográficas entre 16 pacientes com COVID-19 e tuberculose ativa (grupo caso) e 19 pacientes com COVID-19 sem tuberculose (grupo controle).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Interações entre *Mycobacterium tuberculosis* e SARS-CoV-2 .

Figura 2. Efeito fisiopatológico de SARS-CoV-2 e *Mycobacterium tuberculosis* na célula hospedeira.

Figura 3. Comportamento da resposta imune na coinfeção por SARS-CoV-2 e *Mycobacterium tuberculosis*.

Figura 4. Flowchart da seleção dos grupos caso e controle.

Figura 5. Tomografia computadorizada de tórax de pacientes com COVID-19 com e sem tuberculose associada..

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

AVC	Acidente vascular cerebral
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BCG	Bacilo de <i>Calmette Guerin</i>
CAPA	Aspergilose pulmonar associada à COVID-19
CBNAAT	Role of Cartridge-based Nucleic Acid Amplification Test
COVID-19	Coronavírus 19
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRC	Doença renal crônica
ERC	<i>Enterobacteriaceae</i> resistentes a carbapenêmicos
GM-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HLA-DR	Sistema de antígenos leucocitários humano
ICC	Insuficiência cardíaca crônica
IFN	Interferon
IL	Interleucina
ITB	Infecção latente por tuberculose
LHA	Lesão hepática aguda
LPA	Line Probe Assay
LRA	Lesão renal aguda
MDR	Multidroga resistente
MERS	Síndrome respiratória do Oriente Médio
MS	Mato Grosso do Sul
Mtb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NK	Célula natural killer
ODM	Objetivos de Desenvolvimento do Milênio
OMS	Organização mundial de saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OR	<i>Odds ratio</i>
PaO ₂ /FiO ₂	Pressão parcial de oxigênio sobre fração inspiratória de oxigênio

PCR	Proteína C reativa
PIB	Produto interno bruto
PPL	População privada de liberdade
PVHIV	Pessoas vivendo com o HIV/Aids
RT-qPCR	Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa
SARS	Síndrome respiratória aguda grave
SARS-CoV-2	Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave
SaO2	Saturação de oxigênio arterial
ScRNA-seq	Sequenciamento de RNA de célula única
SD	Suscetíveis a medicamentos
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SNC	Sistema nervoso central
TARV	Terapia anti-retroviral
TB	Tuberculose
TC	Tomografia computadorizada
TGO	Transaminase oxalacética
TGP	Transaminase pirúvica
TNF	Fator de necrose tumoral
TRM	Teste Rápido molecular
TRM-COVID	Teste Rápido Molecular para Covid
UTI	Unidade de terapia intensiva
VHS	Velocidade de hemossedimentação
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1	Coinfecções associadas à TB.....	16
2.2	Impactos da pandemia no controle da tuberculose.....	18
2.3	Mecanismos da resposta imune na COVID-19- TB.....	20
2.4	Apresentações atípicas associadas à coinfeção.....	25
2.5	Padrões de apresentação da COVID-19 e o isolamento.....	25
2.6	Padrões de apresentação na COVID-19- TB.....	27
2.6.1	Sintomas clínicos.....	27
2.6.2	Comorbidades.....	27
2.6.3	Achados laboratoriais.....	28
2.6.4	Achados de imagem.....	29
2.7	Papel do HIV.....	31
2.8	Infecção secundária.....	32
3	OBJETIVOS.....	35
3.1	Objetivo geral.....	35
3.2	Objetivos específicos.....	35
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	36
4.1	Local, período e desenho do estudo.....	36
4.2	Critérios de elegibilidade e definição de caso.....	36
4.3	Variáveis estudadas.....	37
4.4	Análises estatísticas.....	37
4.5	Aspectos éticos.....	38
5	RESULTADOS.....	39
6	DISCUSSÃO.....	46
7	CONCLUSÃO.....	52
	REFERÊNCIAS.....	53

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) continua sendo um importante problema de saúde pública mundial. Em 2022, foi a segunda principal causa de morte no mundo devido a um único agente infeccioso depois da doença por coronavírus 2019 (COVID-19) e causou quase o dobro de mortes que o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (WHO, 2023).

Em 2020, o Brasil registrou 66.819 casos novos de TB com um coeficiente de incidência de 31,6 casos por 100 mil habitantes, enquanto em 2019 foram notificados cerca de 4,5 mil óbitos pela doença, com um coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos por 100 mil habitantes (BRASIL, 2021).

No primeiro ano da pandemia por COVID-19, em 2020, houve uma redução de 12,1% no coeficiente de incidência da doença (37,9 casos a cada 100 mil habitantes) e apenas em 2022 houve recuperação no número de pessoas diagnosticadas e tratadas sendo registrados o total de 5.162 óbitos por TB no país (BRASIL, 2023).

Em 2023, no último relatório publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), o número global de pessoas diagnosticadas por TB foi de 7,5 milhões em 2022. Este é o número mais elevado desde que a organização iniciou a monitorização global da TB em 1995 e provavelmente reflete um atraso considerável de pessoas que desenvolveram TB em anos anteriores, cujo diagnóstico e tratamento foram prejudicados em detrimento do acesso e a prestação de serviços de saúde no período pandêmico (WHO, 2023).

O primeiro caso de COVID-19 no estado de Mato Grosso do Sul (MS) foi notificado em 2020 e a partir de então, ambas as doenças passaram a ter a possibilidade de coexistir. Até fevereiro de 2022, o Brasil havia registrado 28.245.551 casos confirmados e com letalidade de 2,3%, enquanto o estado do MS apresentou 500.692 casos confirmados e registrando 10.319 óbitos (BRASIL, 2019; MATO GROSSO DO SUL, 2022).

Foram registrados um total de 14.737 comorbidades entre os casos de óbito por COVID-19 no país, sendo as mais prevalentes: as doenças cardíacas crônicas (35%), o diabetes mellitus (28,7%), as doenças pulmonares crônicas (8,2%), as doenças renais (5,9%), o acidente vascular cerebral (AVC) (5,3%), a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (5,1%), a obesidade (4,4%) e as doenças imunossupressoras (3,8%) (PACHIEGA *et al.*, 2020).

O comprometimento imunológico causado por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) associado ao vírus SARS-CoV-2 (coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave) assim como a sinergia dos agravos, sua forma de apresentação e morbimortalidade são dados pouco explorados. Pacientes com TB muitas vezes têm comorbidades subjacentes e danos pulmonares que podem torná-los propensos à COVID-19 mais grave e sintomas dessas doenças podem ser semelhantes, como por exemplo tosse e febre podendo criar diagnósticos de confusão (TOGUN *et al.*, 2020).

A Pesquisa Observacional Prospectiva Regional para Tuberculose- Brasil, (RePORT)-Brasil, antes do período pandêmico, identificava 915 pacientes com TB pulmonar, sendo 727 (79%) tratados com sucesso, 13% com perda do seguimento, 5% com falha no tratamento e 3% evoluindo com óbito. Essa taxa de tratamento já encontrava-se abaixo da meta da OMS (>90%) (RIDOLFI *et al.*, 2023).

Considerando que a situação da TB pode ser agravada pela coinfeção, ou seja, infecção simultânea em um organismo hospedeiro por dois ou mais patógenos (KEIKHA; KARBALAEI, 2021; OLARU *et al.*, 2023), a associação com a COVID-19 não é clara e parte em grande parte de estudos observacionais, constando com pequenas amostras, prejudicando conclusões robustas (HE *et al.*, 2020).

Assim, considerando a relevância do SARS-CoV-2 torna-se importante o conhecimento da interação deste patógeno com o *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), podendo possivelmente contribuir para o norteamento de condutas que busquem a redução da morbimortalidade neste cenário.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Coinfecções associada à TB

A ameaça de doenças infecciosas transmissíveis está em constante evolução à medida que a explosão demográfica, a globalização das viagens e as mudanças no estilo de vida humano aumentam o risco de propagação de agentes patogênicos levando a mudanças aceleradas no panorama das doenças (CRISAN-DABIJA *et al.*, 2020).

Durante as epidemias de síndrome respiratória aguda grave (SARS) e síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), poucos casos da associação com TB ativa foram relatados. No entanto, na pandemia de COVID-19, a OMS e outras instituições publicaram vários documentos, incluindo sustentabilidade dos serviços de TB e interações entre estes dois patógenos respiratórios perigosos, para antecipar o impacto nos pacientes com TB e nos programas de controle (FATTORINI *et al.*, 2020).

As lições de surtos anteriores (outros coronavírus) e da pandemia da influenza demonstraram a importância do controle da infecção para evitar o impacto negativo nos pacientes com TB. Na investigação das vias patológicas que ligam a TB e o SARS-CoV-2 leva à ideia de que a sua coexistência pode produzir uma evolução clínica mais grave (CRISAN-DABIJA *et al.*, 2020).

Algumas observações sugeriram que a infecção por TB provavelmente aumentasse a suscetibilidade ao SARS-CoV-2 como aumenta a gravidade da COVID-19, mas isso requer melhor validação (BEHERA, 2020). Contudo, um pequeno estudo na Itália, com 20 pacientes com a comorbidade, acompanhados por 4 semanas após o diagnóstico de COVID-19 apresentaram um curso benigno e nenhum paciente foi internado em unidade de terapia intensiva (UTI) (STOCHINO *et al.*, 2020).

Nos Estados Unidos, em 333 pessoas com a comorbidade, comparando com casos com TB isolada, verificaram uma proporção mais elevada de pessoas hispânicas com COVID-19-TB, residentes em instituições de cuidados de longa duração e com presença de diabetes mellitus. A mortalidade foi associada com o intervalo mais curto entre os diagnósticos entre as doenças, idade mais avançada e pela presença de algumas doenças que geram imunocomprometimento (malignidades hematológicas, retículo endoteliais ou terapia imunossupressora)

porém não esteve relacionada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (NABITY *et al.*, 2023).

Outro estudo, com 49 pacientes com a comorbidade de vários países, incluindo brasileiros, em 38,8% dos casos, a COVID-19 apareceu durante o tratamento anti-TB. O diagnóstico de TB e COVID-19 foi feito simultaneamente ou dentro de 7 dias em nove pacientes, apresentando desafios de diagnóstico diferencial, sugerindo que avaliações clínicas para investigar COVID-19 (quadro clínico e imagem tomográfica) facilitaram a identificação de TB. Embora o diagnóstico de COVID-19 tenha precedido o de TB em 14 pacientes, afirmaram ser necessários estudos para compreender qualquer papel desempenhado pelo SARS-CoV-2 na progressão da TB. Em sete casos, a COVID-19 ocorreu em pacientes com sequelas de TB e estes eram mais velhos que os pacientes em tratamento para TB, além de apresentarem mortalidade mais elevada (TADOLINI *et al.*, 2020).

Na análise de risco entre pacientes com TB de contrair a infecção por COVID-19 e vice-versa, foram avaliados 92.424 pacientes com TB com diagnósticos recentes onde 1.326 posteriormente apresentaram COVID-19. Por outro lado, entre 635.946 pacientes com COVID-19 acompanhados, 987 posteriormente evoluíram para TB ativa. Contudo não foi demonstrado risco aumentado em nenhuma das situações (PALUPI *et al.*, 2023).

No Rio Grande do Sul, em 52 pacientes adultos com TB pulmonar ativa e sem história ou suspeita prévia de doença por COVID-19 tiveram amostras de sangue coletadas para realização do teste de anticorpos contra o SARS-CoV-2, sendo encontrados 16 casos com teste positivo. Apenas o contato com a doença foi independentemente associado à presença de anticorpos positivos ($p < 0,0001$) (DIAS *et al.*, 2023).

Em população privada de liberdade (PPL), amostras de escarro foram coletadas para avaliar o diagnóstico de TB e pesquisar a COVID-19. De 100 amostras, 25 foram positivas para COVID-19, 7 para TB e houve um caso de associação de ambas. Entre os métodos de diagnóstico, o TRM-COVID apresentou sensibilidade de 90,9% quando utilizada amostra de escarro sendo sugerido que o teste poderia agilizar o início do tratamento e além de permitir o isolamento mais precoces dos indivíduos, auxiliando

na detecção de coinfeções e no diagnóstico diferencial entre as doenças (GUIRELLI, 2022).

Assim, a coinfeção pode alterar o curso e o manejo da doença e embora possa não estar correlacionada com piores resultados se for reconhecida precocemente, os médicos e as autoridades de saúde pública ainda devem permanecer conscientes dos riscos sugerindo a implementação de um rastreio rigoroso (SHI *et al.*, 2023).

2.2 Impactos da pandemia no controle da tuberculose

Muitos países implementaram bloqueios e quarentenas para reduzir a propagação do vírus SARS-CoV-2 e medidas restritivas, como distanciamento físico, restrições a reuniões e viagens, levaram a muitos impactos adversos nas sociedades, economias e cuidados de saúde. Além de afetar o atendimento médico de diversas doenças, seja terapêutico ou preventivo, a COVID-19 teve efeitos negativos no prognóstico associado a certas condições como doenças cardiovasculares, doenças respiratórias crônicas, diabetes mellitus, doenças renais crônicas e câncer (BEHERA, 2020).

Na China, em Tianjin, entre 358 pacientes com tuberculose pulmonar diagnosticados durante a pandemia, 17% haviam adiado a procura do diagnóstico sendo o medo o principal motivo, particularmente entre mulheres. Entre todos os 518 pacientes que receberam tratamento antituberculose, 11% adiaram as suas consultas regulares de saúde, 34% não receberam supervisão do tratamento e 6% tiveram interrupção do tratamento. A TB pulmonar apresentou redução de notificação em 36,8% durante a primeira onda da COVID-19, 23,5% durante a segunda, 14% durante a terceira em 2020 e 4,3% em 2021 (ZHANG *et al.*, 2022).

Esta problemática também foi presenciada em vários outros locais do mundo. Nos EUA, na Clínica de Tuberculose do Condado de Hamilton em Ohio, que entre 2019 e 2020 observou-se um declínio significativo no número de encaminhamentos e avaliações mensais de infecção latente por tuberculose (ITB) durante a primeira onda da COVID-19, revelou um impacto negativo não intencional da resposta à COVID-19

na região. No entanto, as taxas de aceitação e conclusão do tratamento nesta localidade não foram afetadas (STANTLIFF *et al.*, 2023).

Em plena pandemia da COVID-19, pesquisadores indianos chamavam atenção pois os países haviam se esquecido da TB que ameaçava também a se tornar uma pandemia devido ao número crescente de casos de resistência medicamentosa, contribuindo para elevação da taxa de mortalidade (CHOPRA; ARORA; SINGH, 2020).

Na Índia houve uma queda de 78% no diagnóstico de novos casos de TB em abril de 2020 em comparação com o mesmo mês de 2019. O fechamento de ambulatórios em vários hospitais, a recusa de tratamento por vários hospitais, a dificuldade em chegar aos Programas de Terapia Observada Direta aumentaram a complexidade da gestão da TB durante a pandemia (IYENGAR; JAIN, 2020). Além disso, foram relatados casos de associação COVID-19- TB cujo diagnóstico de TB pulmonar foi adiado em meio à pandemia, muitas vezes devido achados de imagem atípicos (TABARSI *et al.*, 2023).

Apesar do SARS-CoV-2 infectar principalmente o sistema respiratório levando a desafios no diagnóstico de TB pulmonar concomitante, esta dificuldade ainda é maior quando levado em conta outros sítios de infecção, como por exemplo, o sistema nervoso central (SNC) (ATA *et al.*, 2020).

No Brasil, o efeito da pandemia de COVID-19 foi a redução da taxa de detecção de tuberculose em todas as regiões brasileiras e em 81,5% dos estados. Aproximadamente 60,0% dos municípios apresentaram estabilização ou decréscimo das taxas de detecção. A análise temporal revelou que todas as regiões apresentavam, desde 2016, tendência de aumento de detecção de casos e que, sobretudo no primeiro semestre de 2020, foi identificada forte tendência a redução das taxas (HENTRINGER *et al.*, 2023). As regiões Sudeste (-8,2%), Sul (-8,9%) e Nordeste (-10,9%) apresentaram queda percentual acima da média nacional (-7,9%) (MAIA *et al.*, 2022).

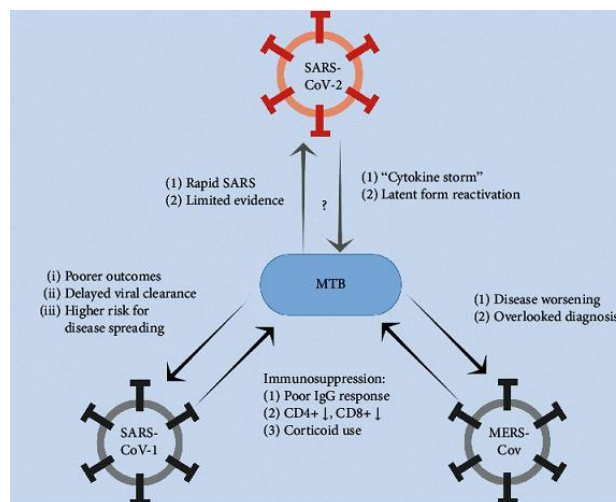
Um dado alarmante é que a própria vacina *Bacille Calmette-Guerin* (BCG) que tem efeito protetor contra a TB foi suspensa em serviços de imunização devido ao confinamento, podendo contribuir para mortes relacionadas com doenças evitáveis (JAIN *et al.*, 2020).

Neste cenário também foi verificado que pacientes com residência urbana, com núcleo familiar composto com menos de quatro pessoas por família, com residência com pelo menos dois cômodos por casa e localizada em distância menor que 6 km dos Programas de Terapia Observada Direta tiveram melhor resultado do tratamento (RAJNISH *et al.*, 2023).

2.3 Mecanismo da resposta imune na COVID-19- TB

As citocinas parecem desempenhar um papel essencial tanto na COVID-19 como na TB, estando o seu nível plasmático associado à gravidade da doença. Durante as epidemias de SARS-CoV-1 e MERS-CoV, algumas das respostas destes vírus associado ao Mtb foram relatados conforme a figura abaixo:

Figura 1: Interações entre *Mycobacterium tuberculosis* e SARS-CoV-2 (CRISAN-DABIJA *et al.*, 2020).

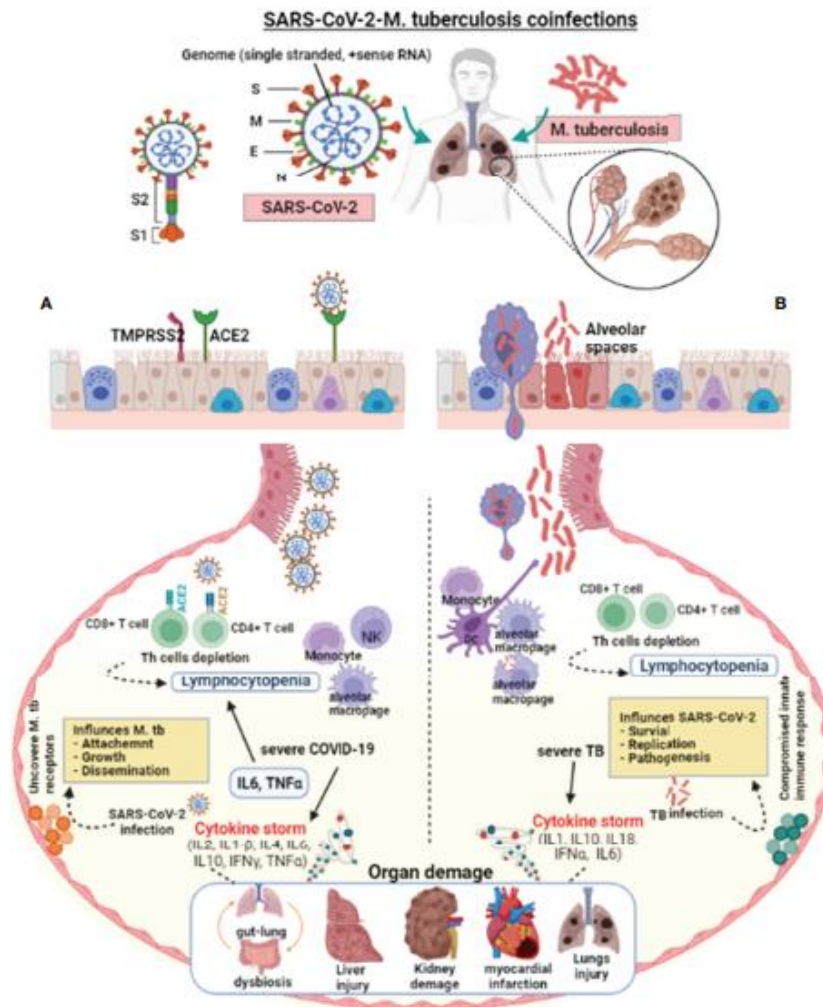


O SARS-CoV-2 entra no hospedeiro via aerossol, viaja para os alvéolos e interage com as células imunes inatas do hospedeiro. Macrófagos alveolares infectados por SARS-CoV-2 e Mtb secretam citocinas para ativar outras células imunes, ou seja, monócitos, macrófagos, linfócitos CD4+, linfócitos CD8+, neutrófilos, células dendríticas e células NK no local da infecção (SHAH *et al.*, 2022).

Em infecções severas por COVID-19, a resposta exuberante de citocinas pró-inflamatórias pode resultar em lesão pulmonar. Os pulmões de pacientes com COVID-19 severamente infectados mostraram uma resposta imune elevada, resultando em pneumonia, dificuldade respiratória, fibrose pulmonar e linfocitopenia. Os fatores de virulência do SARS-CoV-2 interagem com os pulmões do hospedeiro, provocando uma resposta imune. Essas interações podem enfraquecer a resposta imune inata, levando ao aumento da adesão, crescimento e disseminação de micobactérias (SHAH *et al.*, 2022) (Figura 2A).

Em infecções severas por TB, os linfócitos ativados produzem uma resposta excessiva de citocinas pró-inflamatória chamada tempestade de citocinas. A infecção por Mtb causa TB sintomática em pessoas com sistemas imunológicos enfraquecidos ou imunocomprometidos. A inflamação mediada por tempestade de citocinas causa disfunções em múltiplos órgãos. A infecção e colonização por Mtb pode predispor os pulmões ao SARS-CoV-2, regulando negativamente as respostas imunes do hospedeiro, permitindo a sobrevivência, crescimento e patogênese do vírus. A resposta imune do hospedeiro suprimida na coinfeção COVID-19-TB pode causar exacerbação da TB. Além disso, a reativação de TB latente para ativa indica que a infecção por SARS-CoV-2 pode agravar a patogênese de Mtb (SHAH *et al.*, 2022) (Figura 2B).

Figura 2. Efeito fisiopatológico do SARS-CoV-2 e *Mycobacterium tuberculosis* na célula hospedeira.



Fonte: SHAH *et al.*, 2022

Na COVID-19, na análise de marcadores inflamatórios tais como a Proteína C reativa (PCR), o dímero D e a transaminase oxalacética (TGO) demonstraram resultados séricos mais elevados e significativos para todos os três marcadores nos pacientes com TB associada (KUSHWAHA *et al.*, 2023).

Na infecção *in vitro* com Mtb e/ou cepa SARS-CoV-2, por 24 e 96 horas, demonstraram profundas diferenças nas proporções de monócitos, células T e neutrófilos. A coinfeção teve o maior efeito sinérgico 24 horas após a infecção com 238 vias imunológicas, incluindo interferon (IFN) γ e fator de necrose tumoral (TNF).

Apenas a infecção por SARS-CoV-2 resultou em apoptose em 96 horas pós-infecção, enquanto amostras apenas com Mtb e coinfectadas permaneceram enriquecidas por monócitos, células T e células natural killer (NK), compartilhando regulação negativa da sinalização apoptótica extrínseca. Diferente do Mtb, o SARS-CoV-2 teve uma regulação única da ativação e diferenciação de linfócitos T $\alpha\beta$ em ambos os tempos (SHEERIN *et al.*, 2023).

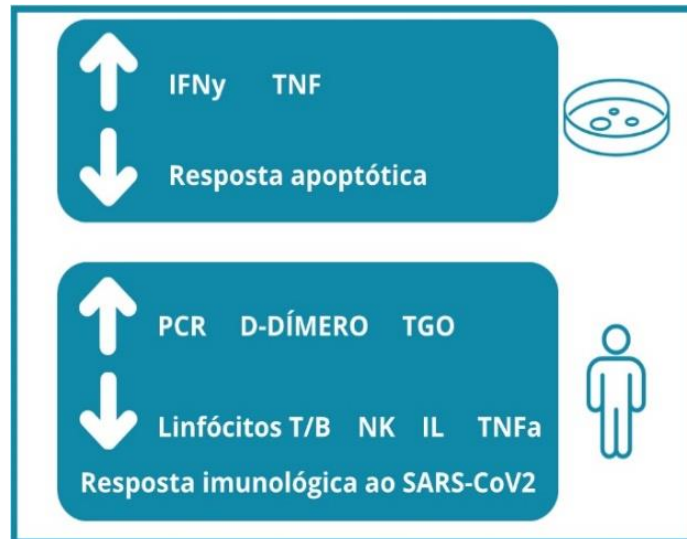
Em pacientes com a comorbidade há contagem mais baixa de linfócitos, células B, células T CD4+, células T CD8+, células NK, interleucina 2 (IL-2) e TNF- α em comparação aos pacientes apenas com COVID-19. Além disto, na associação com a TB há maior duração para eliminação do SARS-CoV-2 (67 dias vs. 22 dias, $p < 0,01$) (LV *et al.*, 2023).

Quanto à avaliação do nível de IFN- γ entre três grupos de pacientes: i) com COVID-19 apenas; ii) com COVID-19 e TB ativa; e. iii) com COVID-19 e ITB, observou-se maiores níveis de IFN- γ em resposta aos antígenos do Mtb pacientes com COVID-19-TB e COVID-19-ITB em comparação com pacientes com COVID-19 apenas ($p \leq 0,0007$) (PETRONE *et al.*, 2021).

Pacientes com COVID-19-TB apresentaram menor resposta quantitativa do IFN- γ ao CD4-S em comparação com pacientes com COVID-19 ($p = 0,0336$) e pacientes com COVID-19- ITB ($p = 0,0178$), demonstrando que os pacientes com COVID-19, tanto com TB quanto com ITB, têm uma baixa capacidade de desenvolver uma resposta imunológica ao SARS-CoV-2, mantendo a capacidade de responder a antígenos específicos do Mtb (PETRONE *et al.*, 2021).

Baseado nos estudos descritos anteriormente, segue abaixo uma figura ilustrativa com os principais achados da resposta imune na presença de comorbidade COVID-19 –TB:

Figura 3: Comportamento da resposta imune na coinfeção por SARS-CoV-2 e *Mycobacterium tuberculosis* (Autoria própria).



O monitoramento dinâmico da síndrome inflamatória em pacientes hospitalizados com TB ativa pode sugerir uma superinfecção por SARS-CoV-2. Na TB, os valores médios de VHS, PCR, fibrinogênio foram 59,99 mm/h, 96 mcg/l, 578 mg/dl, respectivamente, no entanto, no grupo COVID-19- TB, os exames de sangue realizados em média entre 72 e 96 horas, apresentaram um rápido aumento na síndrome inflamatória entre as primeiras 2 séries de exames de sangue a partir do diagnóstico de COVID-19 (VHS máx. 105 mm/h, fibrinogênio máximo 620 mg/dl, PCR máx. 192 mcg/l). Aproximadamente 10 dias após o diagnóstico de COVID-19, após tratamento combinado anti-TB e antiviral, houve regressão da síndrome inflamatória aos valores anteriores à coinfeção, ou seja, o aumento dos marcadores inflamatórios durante o tratamento antituberculose pode ser um sinal de alarme para o aparecimento de infecção por COVID-19 (STANCIU *et al.*, 2022).

2.4 Apresentações atípicas associadas à coinfeção

A presença da coinfeção COVID-19-TB também esteve associada à manifestação atípica como desmostrado no Sri Lanka, em uma série de casos de TB no SNC. Três dos quatro pacientes apresentavam envolvimento da parede do seio cavernoso, o que é um achado incomum da TB no SNC (DE ALWIS *et al.*, 2022).

Uma forma de apresentação incomum relatada foi o caso raro em mulher imunocompetente de 37 anos, com COVID19-TB esplênica com abscesso e piopneumotórax espontâneo e cultura do líquido pleural e Gene-Xpert positivo para Mtb, evoluindo com videotoracoscopia esquerda e esplenectomia. A paciente teve uma recuperação estável e completou um regime de medicamentos antituberculose de 9 meses (BOUASSIDA *et al.*, 2022).

Outro caso da comorbidade, apresentou-se com angina de Ludwig, infecção potencialmente fatal e de rápida propagação nos espaços fasciais profundos do pescoço o que poderia levar ao edema das vias aéreas e à morte. A infecção propagou-se por uma cárie dentária trivial não tratada progredindo para fasceíte necrosante do pescoço com crescimento do Mtb. Neste caso, o sucesso do tratamento foi a identificação da micobactéria, permitindo assim iniciar a terapia antituberculosa juntamente com o desbridamento cirúrgico (AGARWAL *et al.*, 2022).

2.5 Padrões de apresentação da COVID-19 e o isolamento

Os casos de COVID-19 hospitalizados podem ser classificados conforme o desenvolvimento de sintomas em (CHEN, S.L. *et al.*, 2020):

a. Moderados: se febre e sintomas respiratórios leves (tosse, dor de garganta, coriza, etc.), várias imagens irregulares e opacidade em vidro fosco na tomografia computadorizada (TC) de pulmão, e sinais vitais dentro da normalidade;

b. Graves: se dificuldade respiratória (frequência respiratória ≥ 30 respirações/minuto e/ou saturação de oxigênio arterial (SaO₂) $\leq 93\%$ e/ou pressão parcial de oxigênio/fração inspiratória de oxigênio (PaO₂/FiO₂) ≤ 300 mmHg e/ou achados radiológicos com aumento de lesões pulmonares em mais de 50% dentro de 24-48 horas, mas sem necessidade de ventilação mecânica e sem a presença de falência de órgãos;

c. Críticos: se síndrome do desconforto respiratório agudo grave (SDRA) ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg) e necessidade de ventilação mecânica e/ou presença de choque e/ou de falência de órgãos.

Durante a internação cerca de 13% dos pacientes com sintomas moderados evoluem para sintomas grave e/ou crítico, com tempo médio de deterioração de 11 dias. Insuficiência respiratória e hipóxia são as principais manifestações de deterioração. Em relação à disfunção de múltiplos órgãos, aproximadamente 87% apresentam síndrome do desconforto respiratório agudo, 20% lesão renal, 7% coagulopatia, 4% insuficiência cardíaca aguda e 3% lesão hepática aguda (CHEN, S.L. *et al.*, 2020).

Pacientes com TB com resultado positivo para COVID-19 devem ser mantidos separados dentro da área de investigação da COVID-19 (ou a pelo menos 1,5 metros de distância de outra pessoa com COVID-19 sob investigação) pois dentro deste grupo de pacientes haverá casos de TB suscetíveis a medicamentos e outros com TB resistente a medicamentos (TB-MDR) (COX *et al.*, 2020).

O período de eliminação dos patógenos tem implicações para a transmissibilidade e a disseminação da infecção. Pacientes com a comorbidade COVID-19- TB apresentam o tempo médio de 21 dias para eliminação do SARS-CoV-2, enquanto o tempo médio de eliminação do bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) é de 45 dias (LV *et al.*, 2023). Em outro estudo, a duração média da eliminação do SARS-CoV-2 na comorbidade foi de 13 dias (WANG *et al.*, 2022).

Testes de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-qPCR) em amostras do trato respiratório superior apresentavam-se negativos após 11 dias (IC 95%: 10–12 dias) e a depuração viral teve maior probabilidade de ser atrasada em pacientes que estavam na UTI do que naqueles que não estavam ($p < 0,0001$) (CHEN, J. *et al.*, 2020).

2.6 Padrões de apresentações na COVID-19- TB

No início da pandemia foram identificados os seguintes aspectos em pacientes com pneumonia por COVID-19: 49% tinham histórico de exposição ao mercado de frutos do mar de Huanan, com idade média de 55,5 anos, maioria homens e 51% possuíam doenças crônicas (CHEN, N. *et al.*, 2020).

2.6.1 Sintomas clínicos

Foram relatadas na apresentação clínica de pacientes com COVID-19 manifestações de febre (83%), tosse (82%), falta de ar (31%), dor muscular (11%), confusão mental (9%), dor de cabeça (8%), dor de garganta (5%), rinorreia (4%), dor no peito (2%), diarreia (2%) e náuseas/vômitos (1%) (CHEN, N. *et al.*, 2020).

A duração média desde o início dos sintomas até a hospitalização foi de 4 dias em pacientes sintomáticos, e receberam alta após uma média de 16 dias de internação (86%). Os pacientes que foram transferidos para unidades de terapia intensiva (UTI) apresentavam quadro de febre significativamente mais prolongado (31 dias vs. 9 dias, $p < 0,0001$) (CHEN, J. *et al.*, 2020).

A Índia tem a maior parte da carga global de TB e apresentou o maior número crescente de casos diários de COVID-19 no mundo. Entre 22 pacientes coinfectados, exceto um, estavam sintomáticos no momento do diagnóstico. Destes, 12 apresentavam TB ativa e já estavam recebendo terapia antituberculose. Os sinais e sintomas atribuídos à COVID-19 incluíram febre (100%), tosse seca (53,8%) e dispneia (30,8%) (GUPTA *et al.*, 2020).

2.6.2 Comorbidades não infecciosas

Na África, as comorbidades mais prevalentes na COVID-19 foram: HAS (87%), diabetes mellitus (65%), HIV/AIDS (30%), obesidade (19%), Doença Renal Crônica

(DRC) (13%), Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) (8,8%), Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (3%), Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC) (3%). Este último revelou ser o fenótipo cardiovascular que apresentou a maior mortalidade, seguido pelo diabetes mellitus e DRC (MNGUNI *et al.*, 2023).

Além disto, a COVID-19 em diabéticos esteve associada ao aumento do risco de doença grave e ao aumento do risco de morte. Diabéticos não controlados foram mais propensos a doenças graves e morte do que aqueles com bom controle glicêmico. (BANEEN *et al.*, 2022).

As comorbidades mais frequentemente relatadas na presença de coinfeção foram a doença hepática crônica (22,7%), as doenças cardiovasculares (33,3%) e as doenças do sistema nervoso (17,3%) (PAROLINA *et al.*, 2022).

Em pacientes com a comorbidade COVID 19-TB internados na UTI, a maioria (69%) tinha uma ou mais comorbidades. A DRC, seguida por HAS e diabetes mellitus foram as comorbidades mais comuns. (PATEL *et al.*, 2023).

2.6.3 Achados laboratoriais

A linfopenia apresentou-se associada a pacientes com COVID-19 que necessitaram de internação na UTI e eram mais propensos a ter envolvimento de múltiplos órgãos (envolvimento hepático, $p < 0,001$; envolvimento renal, $p < 0,001$; e envolvimento cardíaco, $p = 0,02$), baixa SaO₂ ($p < 0,001$) (BAGHAEI *et al.*, 2020).

Pacientes com idade mais avançada que apresentaram hipoxemia, os exames laboratoriais mostraram baixa contagem de linfócitos e níveis aumentados de PCR, desidrogenase láctica e VHS (HE *et al.*, 2020).

Contagem mais elevada de glóbulos brancos, percentagem mais baixa de linfócitos, nível mais elevado de PCR e de dímero D foram encontrados em paciente coinfectados graves. A idade e o aumento da procalcitonina foram fatores de risco individuais para a gravidade da COVID-19 (WANG *et al.*, 2022).

A contagem de células T CD4⁺ e a idade foram independentemente associadas à admissão na UTI (CHEN, J. *et al.*, 2020).

2.6.4 Achados de imagem

Nos primeiros casos de COVID-19 na China, os pacientes apresentaram nos exames de imagem: pneumonia (75%), manchas múltiplas e opacidade em vidro fosco (14%) e pneumotórax (1%) (CHEN, N. *et al.*, 2020).

Agravamento radiológico da imagem inicial foi observado no 7º dia após o início dos sintomas, e maior parte dos casos (>90%) apresentavam melhora radiológica no 14º dia (CHEN, N. *et al.*, 2020).

Em pacientes infectados por Mtb, tratados ou não, podem ocorrer diversas sequelas e complicações pulmonares e extrapulmonares que incluem bronquiectasias, estenose traqueobrônquica e broncolitíase. Alterações estruturais podem levar a padrões obstrutivos, restritivos ou mistos de função pulmonar (HE *et al.*, 2020).

Lesão pulmonar bilateral de TB e três ou mais comorbidades tiveram efeito estatisticamente significativo na gravidade da doença entre pacientes com a comorbidade COVID 19-TB, assim como sexo feminino, presença de febre e dispneia (PAROLINA *et al.*, 2022).

Na avaliação das características radiológicas da TB diagnosticada em 13 pacientes com histórico de COVID-19 nos últimos 6 meses, 69% apresentavam radiografias de tórax com presença de cavidade, os demais apresentavam nódulos e consolidação, e 2 apresentaram derrames pleurais (VIJAYALAKSHMI *et al.*, 2022).

A etiologia das lesões pulmonares cavitantes é ampla, incluindo focos neoplásicos, autoimunes, fúngicos, micobacterianos ou parasitários. Embora não seja observada rotineiramente em pacientes com pneumonias virais, a cavitação pulmonar também pode ocorrer na COVID-19 (O'SULLIVAN *et al.*, 2021).

Em uma UTI foram identificados 5 pacientes internados com pneumonite por COVID-19 e que desenvolveram lesões pulmonares escavadas por volta do 28º dia. Dentre estes, um paciente estava imunossuprimido no início do estudo, todos receberam esteroides e dois receberam tocilizumabe. Na cultura do escarro foram identificadas três culturas de *Candida sp.*, um *Aspergillus sp.* e uma *Pseudomonas sp.*

e nenhum Mtb. Todos os pacientes desenvolveram choque séptico durante a internação e dois faleceram (O'SULLIVAN *et al.*, 2021).

Outro estudo avaliando os achados radiológicos realizado na admissão revelou fibrose do parênquima pulmonar em todos os pacientes com COVID-19 e TB tratado. Já entre os 13 pacientes com COVID-19 E TB ativa, nove (69,2%) tinham TB pulmonar e quatro (30,8%) tinham TB extrapulmonar. Entre os nove pacientes com TB pulmonar ativa, a cavitação estava presente em três (33,3%) e seis (66,7%) apresentavam infiltrados/consolidação parenquimatosas na radiografia de tórax, mas sem cavitação (GUPTA *et al.*, 2020).

Em estudo retrospectivo transversal de TC torácicas realizadas em 360 pacientes com COVID-19 confirmada por RT-qPCR, em quatro pacientes (1,1%) foram encontradas alterações tomográficas sugestivas de associação entre COVID-19 e TB. Em dois pacientes observaram-se escavações com disseminação broncogênica e em outros dois, alterações compatíveis com progressão de lesões fibrocicatriciais relacionadas a TB prévia em exames de controle para COVID-19. O diagnóstico foi confirmado pelo isolamento de Mtb. Apesar de incomum, a associação dessas doenças pode ser sugerida com base em aspectos tomográficos, devendo os radiologistas estar atentos a esta possibilidade (MANÇANO; ZANETTI; MARCHIORI, 2022).

Em imagens de TC pulmonar de três pacientes coinfectados mostraram que as lesões de COVID-19 e as lesões de TB coexistem e tiveram apresentação diferente. As lesões da COVID-19 foram identificadas principalmente como lesões em vidro fosco e consolidação, localizadas principalmente na zona periférica. As lesões do Mtb apresentaram principalmente como uma faixa de sombra de alta densidade com uma lesão escavada, localizada principalmente na parte superior do pulmão (HE *et al.*, 2020).

2.7 Papel do HIV

A TB é a doença oportunista mais comum e tende a ser mais letal em casos associados com o HIV. As formas extrapulmonares e a doença disseminada ocorrem mais frequentemente no HIV, especialmente em aqueles com alta carga viral e baixa contagem de células T-CD4+ (FARIAS *et al.*, 2020).

A coinfeção por HIV-TB, no estado de MS, comparando entre períodos pré e durante a pandemia de COVID-19, utilizando dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) demonstrou que Campo Grande foi a região com mais notificações, predominando em indivíduos de 20 a 39 anos (51,1%), do sexo masculino (74,8%), com ensino fundamental incompleto (12,4%) e com a forma clínica pulmonar (61,8%). Houve ligeiro aumento no número de notificações no primeiro ano da pandemia de COVID-19, com restabelecimento no ano seguinte, entretanto em 2022 observou-se acentuada queda nas notificações (BOMBI *et al.*, 2023).

Em pacientes internados em UTI com coinfeção COVID-19- HIV apresentaram uma letalidade global 75%, sendo o dobro da letalidade geral de pacientes sem COVID-19 admitidos durante o mesmo período (37%) (LAMBERTO *et al.*, 2023).

Pacientes homens com TB na presença da infecção HIV, idosos, com TB pulmonar e TB MDR apresentaram maior risco de mortalidade (SINGH *et al.*, 2023). Na presença da COVID-19- TB- HIV, a presença de sobrepeso e, ou obesidade estiveram associadas a piores desfechos em internações hospitalares (PARKER *et al.*, 2022).

O impacto negativo da COVID-19 também foi observado na redução da notificação de casos de TB, número de testes de HIV e aumento no tempo do início da terapia antirretroviral (TARV) (OSEI *et al.*, 2023).

Na avaliação dos fatores de risco populacional para mortes por COVID-19 identificou que locais com maior prevalência de HIV e cobertura BCG tiveram uma taxa de mortalidade mais baixa, ao contrário do observado nos locais com maior desenvolvimento econômico (HASSAN; HASHIM; KHAN, 2020).

Estudos observacionais identificaram que pacientes HIV positivos hospitalizados por COVID-19 não apresentavam maior risco de doença grave ou morte do que pacientes HIV negativos (BLANCO *et al.*, 2020; GERVASONI *et al.*, 2020).

A função e não a quantidade de células T CD4+ específicas para SARS-CoV-2 estão associados à gravidade da doença. A doença grave é caracterizada por: baixo potencial polifuncional, redução da capacidade de proliferação e aumento da expressão do sistema de antígenos leucocitários humano (HLA-DR). Na coinfeção por HIV-1 e/ou TB, a resposta das células T ao SARS-CoV-2 é alterada ocorrendo depleção de células T CD4+ mediada pelo HIV-1, sendo associada a respostas imunes T e humorais subótimas ao SARS-CoV-2. Na COVID-19 e TB ativa há diminuição na capacidade polifuncional das células T CD4+ específicas para SARS-CoV-2. Pacientes com COVID-19 também apresentam redução de células T CD4+ específicas para o Mtb com possíveis implicações para a progressão da doença. Esses dados demonstram a importância das células T específicas para SARS-CoV-2 na patogênese da COVID-19 (RIOU *et al.*, 2021).

2.8 Infecção secundária

O SARS-CoV-2 é relatado como possível causa para progressão para TB ativa a partir de uma ITB, excluindo a influência de corticosteroides, em decorrência de linfopenia prolongada, hiperinflamação, lesão do tecido pulmonar e desequilíbrio nos subconjuntos de células T CD4+ associados à COVID-19 (UBAL *et al.*, 2023).

As associações da COVID-19 com outras infecções secundárias também foram descritas em pacientes críticos. *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* e *Klebsiella* spp. foram as principais espécies isoladas (FATTORINI *et al.*, 2020).

Utilizando o teste rápido com painel respiratório para 33 patógenos (FTD-33), em 191 pacientes com SARS-CoV-2 internados, 46,6% apresentaram coinfeção com um ou mais agentes patogênicos. As coinfeções bacterianas (41,4%) foram frequentes, sendo o *Staphylococcus aureus* o mais comum, seguido pela *Klebsiella pneumoniae*. Também foram identificadas *Pneumocystis jirovecii* e a *Legionella pneumophila*. A

taxa de coinfeção viral foi de 7,3% sendo o adenovírus humano e o rinovírus humano os mais comuns. No total, foram identificados 47,1% (90/191) dos pacientes com coinfeções (SREENATH *et al.*, 2021).

Já no ambiente de UTI, as infecções secundárias chegaram a 86,6% quando o tempo de internação foi superior há 72 horas. A maioria das infecções foi respiratória, sendo os organismos mais comuns *Klebsiella pneumoniae* (24,5%), *Acinetobacter baumannii* (21,8%), *Stenotrophomonas maltophilia* (9,9%), *Candida albicans* (6,8%) e *Pseudomonas sp.* (4,8%). Além disso, as proporções de bactérias MDR e Enterobacteriaceae resistentes a carbapenêmicos (ERC) foram altas. A idade maior que 60 anos e ventilação mecânica maior que 13 dias aumentaram de forma independente a probabilidade de infecção secundária. Os pacientes com culturas positivas tiveram menos dias livres de ventilação mecânica em 28 dias e os pacientes com positividade para bactérias ERC e/ou MDR apresentaram menor taxa de sobrevida em 28 dias (SANG *et al.*, 2021).

O diagnóstico de aspergilose pulmonar associada à COVID-19 (CAPA) demonstrou-se difícil no cenário da pandemia devido à falta de padronização dos critérios de diagnóstico, classificação e tratamentos específicos e personalizados. Em um relato de três de casos de CAPA em pacientes em curso da COVID-19 e TB pulmonar, foram observados que no momento da admissão hospitalar, cada paciente apresentava complicações como diabetes mellitus tipo 2 descompensado com cetoacidose diabética e/ou HAS. Os achados da TC de tórax e da galactomanana sérica foram úteis para classificá-los como possível CAPA. Um dos três casos foi fatal (BADILLO-ALMARAZ *et al.*, 2022).

Os critérios para diagnóstico de CAPA incluem quatro achados de imagem: lesões bem circunscritas e densas, com ou sem o sinal do halo; sinal do crescente aéreo; cavidades e consolidações lobulares ou segmentares em forma de cunha, isto se torna um desafio pelo fato das consolidações com base pleural; sinal do halo e sinal do halo reverso também estão relacionadas a oclusão arterial e a trombose venosa, afecções também comumente encontradas na COVID-19 e na aspergilose angioinvasiva (FLORES *et al.*, 2024).

Pacientes no período pós-COVID 19 também se apresentaram predispostos às infecções pulmonares. Na Índia, em 98 pacientes que tiveram a análise do escarro e

do lavado bronco alveolar foram identificados 38 casos com Mtb, 18 mucormicoses, 10 aspergiloses, 22 infecções bacterianas (*Pseudomonas* sp. e *Klebsiella* sp.), 2 micobactérias não tuberculosas, 2 nocardioses, 6 infecções mistas (2 micobactérias não tuberculosas e *Klebsiella* sp., 3 Mtb com aspergilose e 1 aspergilose com mucormicose) (MUTHREJA, 2022).

Pacientes no pós-COVID-19 com sintomas respiratórios persistentes ou de início recente devem ser investigados para TB pulmonar, principalmente na presença de diabetes mellitus com níveis de glicemia mal controlados (VIJAYALAKSHMI *et al.*, 2023).

Assim, estudar a correlação entre a COVID-19 e a TB é de grande importância, pois ambas são doenças respiratórias que podem afetar gravemente a saúde pública, especialmente em populações vulneráveis. Ambas compartilham sintomas, como tosse, febre e dificuldade respiratória, o que pode levar a diagnósticos errados ou atrasados. Compreender a relação entre elas pode melhorar a acurácia do diagnóstico e garantir tratamentos adequados, além de orientar políticas públicas, especialmente em regiões onde ambas as doenças têm maior prevalência.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar as características clínicas epidemiológicas da comorbidade COVID-19-TB na cidade de Campo Grande nos dois primeiros anos da pandemia.

3.2 Objetivos específicos

Descrever as características demográficas, clínicas, laboratoriais e tomográficas desta associação;

Analisar fatores associados à comorbidade COVID-19 e TB ativa.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Local, período e desenho do estudo

O estudo foi realizado em oito hospitais, na rede pública e privada de Campo Grande, capital do Estado do Mato Grosso do Sul. Os hospitais que consentiram a participação foram: Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, Hospital Santa Casa de Campo Grande, Hospital do Pênfigo, Hospital do Coração de Mato Grosso do Sul, Hospital Unimed, Hospital Cassems, Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian e Hospital São Julião. Foi realizado um estudo de caso-controle não pareado com levantamento retrospectivo de pacientes adultos com coinfeção COVID-19 e TB hospitalizados entre março de 2020 a março de 2022.

4.2 Critérios de elegibilidade e definição de caso

Os critérios de inclusão foram: pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, que tivessem COVID-19 e/ou qualquer forma clínica de tuberculose notificada pelos Centros de Vigilância Epidemiológica dos hospitais do estudo, com confirmação laboratorial das doenças.

Os casos de tuberculose pulmonar ativa notificados apenas por critérios clínicos epidemiológicos foram excluídos do estudo considerando a sobreposição de sintomas clínicos e alterações radiológicas entre a infecção por COVID-19 e a TB.

Para definir caso de tuberculose confirmada, foi adotada evidência documentada de um dos seguintes critérios: 1) baciloscopia positiva em escarro, aspiração traqueal e lavado broncoalveolar ou outro material biológico, 2) ensaio molecular positivo (TRM-TB, GeneXpert®) ou 3) cultura positiva em escarro, aspiração traqueal e lavado broncoalveolar ou outro material biológico. O caso de tuberculose pode ter sido identificado por mais de um método e mais de um órgão pode estar envolvido.

Para COVID-19, o critério de confirmação foi a evidência documentada de um dos seguintes testes: 1) teste RT-qPCR com detecção de SARS-CoV-2 em swab nasal reativo (positivo) ou 2) SARS-CoV-2 reativo (positivo) no teste de antígeno no swab nasal.

A partir desses casos, foram formados 2 grupos: a) grupo caso composto por pacientes com coinfeção por COVID-19 e TB, ambos confirmados laboratorialmente e b) grupo controle contendo apenas pacientes com COVID-19 confirmado laboratorialmente, sem diagnóstico de TB. A seleção para o grupo controle foi randomizada por sorteio simples, na proporção 1 controle: 1 caso, não pareado, do banco de dados de pacientes notificados para COVID-19 e confirmados laboratorialmente.

4.3 Variáveis estudadas

As variáveis analisadas foram provenientes de fichas de notificação e prontuários e incluíram:

- i) Variáveis Demográficas: sexo, idade e cor da pele.
- ii) Variáveis Clínicas: comorbidades pré-existentes, sinais e sintomas, forma clínica da tuberculose, necessidade de ventilação mecânica e terapia renal substitutiva e ocorrência de óbito.
- iii) Variáveis Laboratoriais na Admissão: exames diagnósticos para COVID-19 e tuberculose, hemograma, proteína C reativa (PCR), ureia, creatinina, transaminase oxalacética (TGO) e transaminase pirúvica (TGP).
- iv) Variáveis Tomográficas na Admissão: achados de imagem tomográfica de pacientes com tuberculose pulmonar (grupo caso) e com COVID-19 (grupo controle) recuperadas da admissão, laudados por médico radiologista que emitiu laudo, cego aos diagnósticos. A terminologia e a caracterização das alterações tomográficas seguiram as recomendações do Consenso Brasileiro Ilustrado sobre a terminologia dos descritores e padrões fundamentais da TC de tórax (SILVA *et al.*, 2010).

Os dados foram digitados em planilha Excel.

4.4 Análises estatísticas

A frequência e as medidas centrais das variáveis foram comparadas entre casos e controles. Para análise de associações entre variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, dependendo do tamanho da amostra e das frequências esperadas. Para variáveis numéricas, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney para avaliar diferenças entre grupos. As associações entre as variáveis

foram quantificadas usando Odds Ratio (OR) juntamente com seus correspondentes intervalos de confiança de 95%.

O modelo de regressão logística binomial foi utilizado para avaliar a associação entre o desfecho (comorbidade COVID-19-TB) e os dados clínicos, laboratoriais e covariáveis relacionados às comorbidades dos participantes do estudo.

As covariáveis que apresentaram associação com valor de p menor ou igual a 0,20 na análise univariada foram incluídas na análise multivariada.

A seleção de variáveis, juntamente com o controle de potenciais fatores de confusão, foi realizada usando o algoritmo stepwise (considerando as duas direções backward e forward) e o critério de informação de Akaike (AIC) foi utilizado para a seleção das variáveis, controle de possíveis fatores de confusão e definição do modelo com melhor ajuste.

A presença de multicolinearidade foi analisada *a priori* pela análise da matriz de correlação das variáveis independentes e *a posteriori* pelo *variance inflation factor* (VIF). Como medida de ajuste, foi utilizado o teste de Hosmer e Lemeshow. O nível de significância estatística adotado para todos os testes de hipóteses foi de $p \leq 0,05$.

A análise estatística foi realizada no software R (versão 4.3.2, R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria), utilizando os pacotes: *tidyverse*, *descr* e *generalhoslem*.

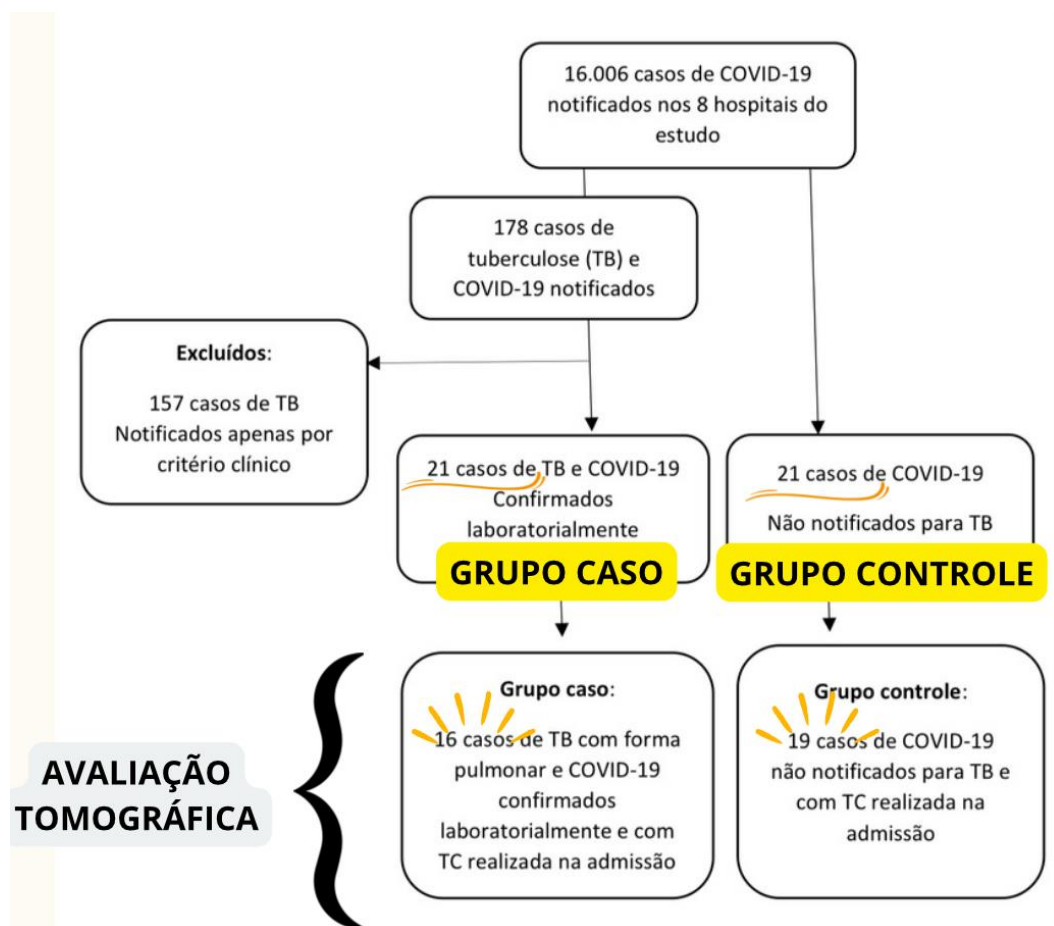
4.5 Aspectos Éticos

Foram resguardados todos os procedimentos éticos, conforme a resolução número 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e o projeto foi autorizado em todos os hospitais e aprovado pelos comitês de ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (protocolo nº 61665622.2.000.0021) e da Associação Beneficente Santa Casa de Campo Grande (protocolo nº 61665622.2.3001.0134).

5. RESULTADOS

Durante o período e nos locais do estudo, 16.006 casos de COVID-19 foram notificados, e entre eles, 178 casos também foram notificados para TB. Apenas 21 casos dos 178 notificados de coinfeção foram selecionados pois atendiam aos critérios de inclusão, com confirmação laboratorial, e esses foram incluídos nas descrições e análises do grupo de casos (Figura 4).

Figura 4. Flowchart da seleção dos grupos caso e controle.



As coinfeções foram diagnosticadas em 5 das 8 instituições hospitalares, com 20 internações no setor público e apenas 1 no setor privado. Os grupos não diferiram em suas características basais, exceto pelo fato de que a infecção por HIV foi observada apenas no grupo de casos ($p < 0,001$) (Tabela 1).

Tabela 1. Características basais demográficas-epidemiológicas e clínicas de 21 pacientes com COVID-19 e tuberculose ativa (grupo caso) e 21 pacientes com COVID-19 sem tuberculose (grupo controle).

Variáveis	Grupo caso n (%)	Grupo controle n (%)	OR [95%CI]	p-valor
Características demográficas				
Idade (anos) média ± DP	44,8 ±12,7	44,8±2,8	1,00 [0,95;1,05]	0,134
Sexo masculino	14 (66,7)	14 (66,7)	1,00 [0,27;3,75]	1,000
Não brancos	15 (71,4)	10 (50,0)	2,42 [0,67;9,49]	0,160
Comorbidades				
HAS	3 (14,3)	16 (76,2)	0,29 [0,05; 1,24]	0,159
Diabetes mellitus	4 (19,0)	5 (23,8)	0,76 [0,16; 3,52]	1,000
PVHA	9 (42,9)	-	. [.,;.]	0,001
Confirmação da COVID-19				
RT-PCR	18 (85,7)	20 (95,2)		0,500
Teste antigénico	3 (14,2)	1 (4,8)		

Em negrito: $p < 0,05$, DP = desvio padrão, OR [95% CI]: Odds ratio [Intervalo de confiança de 95%].

Tabela 2. Características da tuberculose ativa em 21 pacientes com COVID-19.

Características da tuberculose	n (%)
Tipo de caso	
Caso novo	13 (61,9)
Recidiva	1 (4,7)
Reingresso após abandono	7 (33,3)
Confirmação diagnóstica *	
Baciloscopia	12 (57,1)
Teste rápido molecular (TRM)	8 (38)
Cultura de BAAR	4 (19)
Forma de apresentação	
Pulmonar exclusiva	15 (71)
Pulmonar e Extrapulmonar	3 (14,5)
Extra-pulmonar exclusiva	3 (14,5)
Órgão extra-pulmonar envolvido**	
Pleura	3 (50)
Gânglios	2 (33,3)
Sistema nervoso central	1 (16,7)
Tratamento instituído na internação	
RHZE	18 (85,7)
nenhum	3 (14,3)

* o caso pode ter sido identificado por mais de um método; ** mais de um órgão pode estar envolvido; BAAR: bacilo álcool ácido resistente; RHZE: Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol. O caso pode ter sido identificado por mais de um método.

A maioria dos pacientes com TB foram classificados como casos novos, com microscopia de escarro positiva e envolvimento pulmonar. Sete pacientes haviam sido diagnosticados anteriormente com TB mas não haviam completado seu tratamento, o que é caracterizado como abandono. No entanto, o momento do diagnóstico inicial não foi registrado nos prontuários médicos (Tabela 2).

A dispneia foi o único sintoma com diferença significativa, sendo mais frequente em casos com COVID-19 isolada. O grupo controle também necessitou de ventilação mecânica com mais frequência do que o grupo caso (Tabela 3).

Tabela 3. Comparação da frequência de sintomas na admissão entre os 21 pacientes com COVID-19 e tuberculose ativa (grupo caso) e 21 pacientes com COVID-19 sem tuberculose (grupo controle).

Variáveis	Grupo caso n (%)	Grupo controle n (%)	cOR [95%CI]	p-valor
Sintomas				
Febre	8 (38,1)	7 (33,3)	1,22 [0,34;4,53]	1,000
Hiporexia	8 (38,1)	2 (9,5)	5,36 [1,09;44,0]	0,070
Tosse	7 (33,3)	10 (47,6)	0,56 [0,15;1,97]	0,346
Dispneia	6 (28,6)	13 (61,9)	0,26 [0,06;0,92]	0,030
Dor torácica	2 (9,5)	2 (9,5)	1,00 [0,10;10,4]	1,000
Cefaléia	2 (9,5)	2 (9,5)	1,00 [0,10;10,4]	1,000
Tontura	2 (9,5)	-	-	0,490
Diarréia	1 (4,8)	-	-	1,000
Náusea / Vômitos	1 (4,8)	1 (4,8)	1,00 [0,02;40,9]	1,000
Síncope	1 (4,8)	1 (4,8)	1,00 [0,02;40,9]	1,000
Bradycardia	1 (4,8)	-	-	1,000
Odinofagia	1 (4,8)	3 (14,3)	0,33 [0,01;3,15]	0,610
Evolução				
Dias de internação mediana [IQR]	21 [19]	13 [20]		0,134
Dias de internação < 20 dias #	9 (42,9)	14 (66,7)	0,64 [0,22;1,91]	0,121
Ventilação mecânica *	1 (4,8)	12 (57,1)	0,05 [0,00;0,29]	<0,001
Hemodiálise	2 (9,5)	2 (9,5)	1,00 [0,13;7,85]	1,000
Óbito	5 (23,8)	5 (23,8)	1,00 [0,23;4,42]	1,000

cOR [IC95%]: Odds Ratio bruto [intervalo de confiança de 95%]. Em negrito: $p < 0,05$, IQR: intervalo interquartil, # pacientes que receberam alta antes de 20 dias de internação.

No grupo caso, os pacientes com HIV eram mais jovens, e entre eles, nenhuma variável associada à gravidade da doença foi observada (Tabela 4).

Tabela 4. Análise epidemiológicas e clínica de 21 pacientes COVID-19 e tuberculose ativa, segundo presença de infecção por HIV.

Variáveis	SEM HIV n (%) n=12	COM HIV n (%) n=9	p-valor
Demográfica			
Idade (anos) média±DP *	52,6±8,4	34,3±9,6	<0,001
Masculino	9 (75,0)	5 (55,6)	0,397
Não brancos	9 (75,0)	6 (66,7)	1,000
Clínica			
HAS	2 (16,7)	1 (11,1)	1,000
Diabetes mellitus	4 (33,3)	-	0,100
Dias de internação média±DP	20,58 ±16,6	27,9±30,0	0,300
Dias de internação de < 20 dias	6 (50,0)	3 (33,3)	0,660
Ventilação mecânica	1 (8,3)	-	1,000
Hemodiálise	1 (9,1)	1 (11,1)	1,000
Óbito	3 (25,0)	2 (22,2)	1,000

Em negrito: p =< 0,05, DP = desvio padrão.

Na admissão, os pacientes do grupo caso apresentaram níveis de hemoglobina sérica mais baixos e valores mais altos de proteína C-reativa (PCR) e creatinina (Tabela 5).

Tabela 5. Análise comparativa dos exames laboratoriais de 21 pacientes com COVID-19 e tuberculose ativa (grupo caso) e 21 pacientes com COVID-19 sem tuberculose (grupo controle).

	Grupo caso	Grupo controle	p-valor
Exames	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	
Hemoglobina (g/dl)	9,90 (4,57)	13,9 (2,00)	<0,001
Leucócitos (mm ³)	6.805 (8.268)	8.760 (4.330)	0,155
Plaquetas (mm ³)	245.000 (265.250)	191.000 (99.000)	0,725
PCR (mg/dL)	47,8 (138,00)	16,6 (17,2)	<0,001
Potássio (mmol/ L)	4,00 (0,47)	4,10 (0,43)	0,426
TGO (U/L)	49,4±50,7	50,9±37,7	0,354
TGP (U/L)	29,3±18,4	43,6±43,4	0,253
Creatinina (mg/dL)	1,18±1,49	1,20±0,80	0,012
Uréia (mg/dL)	45,2±49,4	42,5±25,9	0,206

Em negrito: $p < 0,05$, DP: desvio padrão, IQR: intervalo interquartil, PCR: proteína C reativa, transaminase oxalacética (TGO), transaminase pirúvica (TGP).

Para entender como as covariáveis influenciam a presença de TB em pacientes com COVID-19, foi adotado um modelo de regressão logística para avaliar a relação das covariáveis referentes aos exames laboratoriais, considerando possíveis confusões e interações. O modelo final incluiu as covariáveis HIV, hiporexia, hemoglobina, PCR e HAS. No entanto, apenas a hemoglobina foi significativamente associada à COVID-19- TB. Um coeficiente β negativo indica que, à medida que os níveis de hemoglobina diminuem, a chance de comorbidade COVID-19- TB aumenta. A razão de chances ajustada de 0,49 sugeriu que, para cada unidade de diminuição na hemoglobina, a chance de comorbidade aumentou em 51% ($1 - 0,49 = 0,51$). As outras variáveis contribuíram para o ajuste do modelo, mas não estavam associadas ao desfecho. O teste de Hosmer e Lemeshow não significativo ($p = 0,327$) indicou que o modelo foi bem ajustado, com VIF para as variáveis explicativas indicando a ausência de multicolinearidade (Tabela 6).

Tabela 6. Dados da análise de regressão logística multivariada (desfecho = comorbidade TB/COVID-19).

Covariáveis	Coefficiente β (Erro Padrão)	aOR (95% CI)
Intercept	10,74* (4,79)	-
HIV (Sim)	18,03 (2624)	-
Hemoglobina	-0,72* (0,35)	0,49 (0,20; 0,87)
HAS (Sim)	-3,36 (0,00)	0,03 (0,00; 0,68)
PCR	-0,02 (0,01)	1,02 (1,00; 1,04)
Hiporexia	-2,64 (1,60)	0,07 (0,00; 1,19)

aOR: odds ratio ajustado; CI: intervalo de confiança

Em negrito: $p < 0,05$.

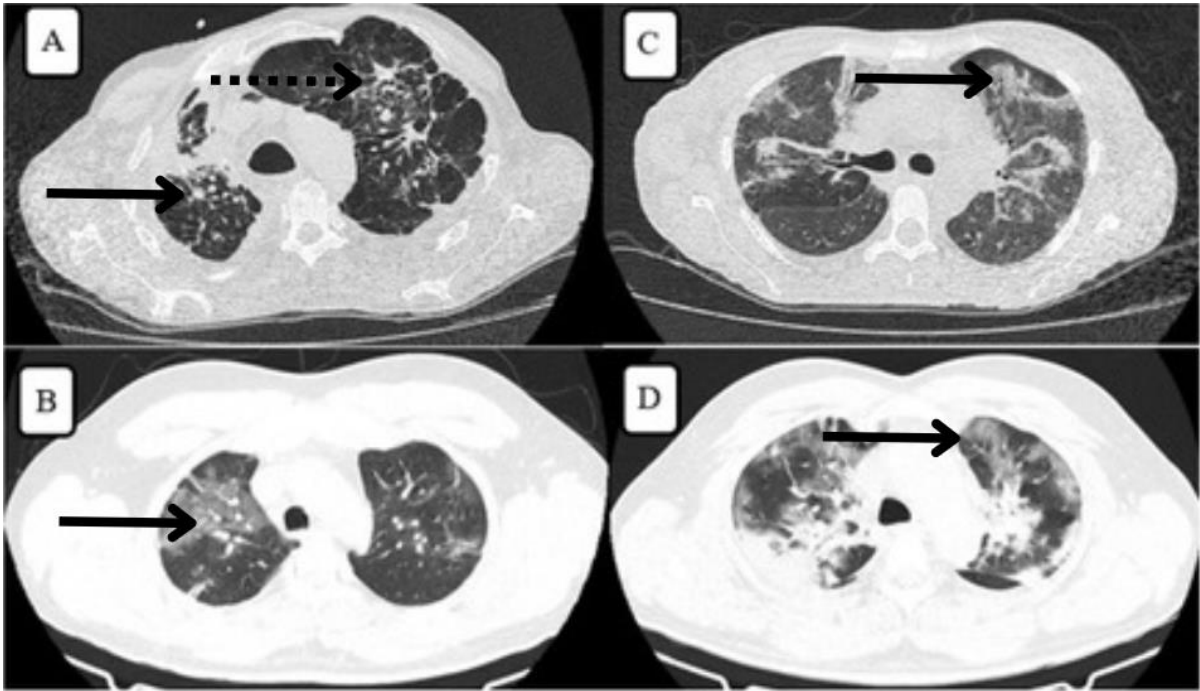
Quanto aos aspectos tomográficos, micronódulos centrolobulares estavam presentes apenas no grupo caso, com tendência à significância estatística ($p=0,086$). Já o padrão em vidro-fosco foi mais frequentemente observado no grupo controle ($p<0,001$). Apenas dois pacientes (12,5%) com TB apresentaram cavitação. Presença de consolidação e espessamento de septo interlobular foram os achados mais encontrados em ambos os grupos, estando presente em mais de 40% dos casos (Tabela 7) (Figura 5).

Tabela 7. Comparação das alterações tomográficas entre 16 pacientes com COVID-19 e tuberculose ativa (grupo caso) e 19 pacientes com COVID-19 sem tuberculose (grupo controle).

Achados tomográficos	Grupo caso n (%)	Grupo controle n (%)	p-valor
Atelectasia	0 (0)	2 (10,5)	0,489
Bolha	1 (6,3)	1 (5,3)	1,000
Bronquiectasia	1 (6,3)	0 (0)	0,457
Cavitação	2 (12,5)	0 (0)	0,202
Consolidação	10 (62,5)	11 (57,9)	0,782
Derrame pleural	3 (18,8)	3 (15,8)	1,00
Enfisema centroacinar	1 (6,3)	1 (5,3)	1,000
Espessamento de septo interlobular	4 (25,0)	8 (42,1)	0,288
Micronódulos centrolobulares	3 (18,8)	0 (0)	0,073
Sinal do halo invertido	1 (6,3)	1 (5,3)	1,00
Vidro fosco	4 (25,0)	17 (89,5)	<0,001

Em negrito: $p < 0,05$.

Figura 5. Tomografia computadorizada de tórax de pacientes com COVID-19 com e sem tuberculose associada.



Em A, paciente com COVID-19 com TB, observa-se predomínio de micronódulos centrolobulares (seta contínua) e de espessamento de septo interlobular (seta pontilhada). Em B, paciente com COVID-19 com TB, com micronódulos centrolobulares entre padrão em vidro fosco. Em C e D, pacientes com COVID-19 sem TB, predomínio de padrão em vidro fosco sem micronódulos.

DISCUSSÃO

O estudo identificou uma amostra relativamente pequena de pacientes co-infectados, 21 pacientes, representando 11% dos pacientes notificados para tuberculose pelos Centros de Vigilância Epidemiológica nos hospitais do estudo. A seleção de casos com confirmação laboratorial apenas se deu pelo fato de que ambas as doenças compartilham sintomas clínicos semelhantes, como tosse e febre, e não apresentavam alterações tomográficas totalmente específicas, ou seja, o uso de critérios clínico-epidemiológicos e/ou clínico-radiológicos poderia levar a viés no estudo comparativo.

Considerando essas observações, podemos considerar que o número total de pessoas co-infectadas pode também estar subestimado devido ao efeito da pandemia, quando o diagnóstico de TB pulmonar frequentemente foi atrasado devido a achados de imagem atípicos (TABARSI *et al.*, 2023). Por outro lado, é importante considerar que alguns pacientes foram diagnosticados com TB com base apenas na microscopia de escarro, o que poderia ter incluído casos de infecção por micobactérias não tuberculosas. No entanto, a prevalência de micobactérias não tuberculosas em amostras pulmonares e extrapulmonares de casos suspeitos de TB é incomum (THANGAVELU *et al.*, 2021).

No Brasil, o efeito da pandemia de COVID-19 foi a redução da taxa de detecção de TB em todas as regiões brasileiras e em 81,5% dos estados. Aproximadamente 60% dos municípios apresentaram estabilização ou diminuição nas taxas de detecção (HENTRINGER *et al.*, 2023; MAIA *et al.*, 2022).

Outra situação utilizada para reduzir o viés de seleção e/ou fatores de confusão foi abranger os principais hospitais da cidade de Campo Grande, espalhados em diferentes regiões da capital, onde alguns serviços oferecem atendimento exclusivamente privado, enquanto outros, através do Sistema Único de Saúde, provocando heterogeneidade nos dados da amostra.

Na análise das características clínicas e epidemiológicas basais, estas foram semelhantes entre os grupos, exceto por dois aspectos: sintomas de dispneia relatados com mais frequência no grupo controle e a presença de pessoas vivendo com HIV, presente apenas no grupo caso. Os outros sintomas clínicos relatados antes da internação hospitalar foram semelhantes entre os grupos.

A dispneia foi mais frequente no grupo controle, no entanto, sua ausência não foi associada de forma independente à COVID-19- TB, sugerindo que a associação observada pode ter sido influenciada por um fator de confusão. Como todos os pacientes estavam internados, esse achado provavelmente reflete a principal indicação para a hospitalização que em casos de pacientes com COVID-19, é principalmente devido à insuficiência respiratória quando a dispneia é o principal sintoma, enquanto aqueles com TB associada podem ter sido internados por outros motivos, como o comprometimento da condição geral de saúde (SILVA; GAZZANA; DALCIN, 2012). Isso também justifica o fato de que o grupo controle tinha mais pacientes que necessitaram de ventilação mecânica.

No entanto, considerando que os casos de TB também apresentaram infecção por COVID-19 poderia haver alguma interação entre essas infecções que contribuiu para a menor frequência desse sintoma nesta pesquisa.

A associação entre TB e HIV não é desconhecida. Em 2019, 8% dos estimados 10 milhões de pessoas que desenvolveram TB em todo o mundo eram HIV positivos (WHO, 2024). No Brasil, em 2020, a incidência de infecção por HIV entre novos casos notificados de TB foi de 10%, e Mato Grosso do Sul foi um dos 10 estados que ultrapassaram essa proporção nacional, contabilizando 11% da coinfeção por TB-HIV (FATTORINI *et al.*, 2020). Muito possivelmente, a alta frequência de HIV observada no estudo pode estar relacionada ao fato de que um dos hospitais era referência para internação hospitalar para HIV/AIDS.

Dado que quase metade dos pacientes com TB também eram pessoas vivendo com o HIV/Aids (PVHIV), isso pode ter influenciado a comparação das variáveis clínicas e laboratoriais entre casos e controles, uma vez que algumas diferenças observadas poderiam ser devido à infecção por HIV em vez de TB, introduzindo potencial confusão na análise. No entanto, na análise multivariada, a infecção por HIV não foi estatisticamente significativa, sugerindo que, neste conjunto de dados, o HIV não teve uma associação significativa com o desfecho após o ajuste por outros fatores. No entanto, a inclusão do HIV no modelo foi importante para controlar seu efeito potencial de confusão, garantindo o ajuste adequado do modelo e minimizando viés. Esses achados reforçam a necessidade de investigar a TB em pacientes com COVID-19 e HIV de forma sistemática.

A infecção por HIV não resultou em aumento do número de dias de internação hospitalar, uso de ventilação mecânica, necessidade de hemodiálise ou aumento da

mortalidade, quando comparada aos pacientes com ou sem a infecção tripla (COVID-19-TB-HIV). Esses achados podem ser explicados pelo fato de que os pacientes com infecção tripla eram mais jovens, mas outros estudos também identificaram que isso não altera o desfecho clínico dos pacientes na presença de infecção por COVID-19 e HIV (GONZÁLEZ-DOMENECH *et al.*, 2021; RIVAS *et al.*, 2020).

Entre os diagnosticados com TB, um terço tinha um diagnóstico prévio de TB, mas havia abandonado o tratamento. Mais da metade foi diagnosticada com COVID-19 na admissão. A TB foi principalmente diagnosticada utilizando o método de microscopia de escarro e tratada com a combinação RHZE (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol). A apresentação pulmonar foi a mais comum e a pleura foi o órgão extrapulmonar mais envolvido. Esses achados corroboram as constatações comuns encontradas em pacientes com TB isolada (WHO, 2024).

O grande número de casos diagnosticados durante a internação levanta a questão se a infecção por COVID-19 predisponha ao surgimento de TB. Levando em conta que aproximadamente 10% das pessoas com infecção latente por TB pulmonar progredirão para a doença ativa ao longo de suas vidas, especialmente nos primeiros cinco anos de infecção (BRASIL, 2019), e que o principal fator de risco para a progressão para a doença ativa é o comprometimento imunológico.

Assim, PVHIV, pacientes com insuficiência renal crônica ou em tratamento imunossupressor estão em maior risco de progressão para a doença ativa (SHI *et al.*, 2021; SHU *et al.*, 2020). Outras infecções virais também foram relatadas como predisponentes à ativação dessa doença, como a infecção por HTLV (KEIKHA; KARBALAEI, 2021) e hepatite viral (OLARU *et al.*, 2023).

Episódios de influenza aumentam o risco de desenvolver TB ativa em indivíduos com ITB (LEE *et al.*, 2024). Além disso, a coinfeção com influenza foi associada a uma carga bacteriana aumentada de *Mtb* e uma modulação negativa das respostas imunes específicas para TB (FLÓRIDO *et al.*, 2023). De maneira semelhante, a interação entre SARS-CoV-1 e TB foi documentada, destacando o potencial das infecções virais em exacerbar o risco de TB (LOW *et al.*, 2004).

Os efeitos imunossupressores observados em várias infecções virais, incluindo SARS-CoV-1, sugerem um risco semelhante com SARS-CoV-2, levantando a possibilidade de que a COVID-19 possa levar à reativação da ITB em indivíduos vulneráveis. Após o SARS-CoV-2 entrar em contato com o hospedeiro, ele atinge as células epiteliais respiratórias e alveolares onde interage com células imunes inatas,

como macrófagos, que podem ser infectados por Mtb, secretando citocinas e ativando outras células do sistema imunológico. Uma resposta exuberante pode gerar lesão pulmonar e enfraquecer a resposta imune inata, levando ao aumento da adesão, crescimento e disseminação das micobactérias (SHAH *et al.*, 2022).

Embora seja imperativo controlar a pandemia de COVID-19, a comunidade médica não deve esquecer as outras doenças endêmicas às quais as populações ainda estão expostas, a TB é uma delas e deve-se prestar atenção a quaisquer sutilezas clínicas para garantir um diagnóstico oportuno e preciso.

Outros estudos também destacam a importância de oferecer oportunidades para o diagnóstico de doenças pulmonares que podem apresentar muitos achados clínicos, laboratoriais e de imagem semelhantes à COVID-19 (SEREDA *et al.*, 2022; MIGLIORI *et al.*, 2022; AFUM *et al.*, 2021).

Quanto às complicações, a presença de coinfeção não aumentou os dias de internação, a evolução para hemodiálise ou a mortalidade quando comparada ao grupo controle. No entanto, a evolução para ventilação mecânica foi menor nos pacientes coinfectados, mais uma vez demonstrando a importância de estudos que analisem a associação de achados radiológicos, clínicos e anatomopatológicos para compreender esse papel.

Em relação aos achados laboratoriais, os pacientes do grupo caso apresentaram valores de PCR mais elevados, semelhante ao observado em outro estudo (HAZRA *et al.*, 2023), o que pode ser justificado pelo maior processo inflamatório em andamento devido à presença de duas infecções associadas, ou três, considerando que os casos de TB tinham mais infecção por HIV. No entanto, na análise multivariada, a PCR não foi associada de forma independente à comorbidade COVID-19-TB, sugerindo que outros fatores podem atuar como variáveis de confusão.

Esses pacientes também apresentaram níveis de hemoglobina sérica mais baixos do que o grupo controle, muito possivelmente devido à anemia da doença crônica que é a principal doença encontrada em pacientes com TB (ABAYNEM *et al.*, 2023; HELLA *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2014), e que alguns pacientes podem experimentar a reversão da condição após 60 dias de terapia anti-tuberculose (GIL-SANTANA *et al.*, 2019). Esses achados são consistentes com os de outro estudo brasileiro que também mostrou que pacientes com coinfeção têm níveis de hemoglobina mais baixos (CARVALHO *et al.*, 2024).

A hemoglobina foi a única variável encontrada na análise multivariada que estava associada de forma independente à comorbidade. Portanto, em pacientes com COVID-19, uma diminuição na hemoglobina aumenta a chance de coexistir TB, sugerindo que a TB deve ser considerada nesses casos. Embora a anemia também possa ocorrer na COVID-19 (ISANAKA *et al.*, 2012), tende a ser mais pronunciada na TB devido à natureza crônica da doença. Isso ocorre porque a resposta inflamatória crônica na TB interfere na homeostase do ferro, reduzindo a disponibilidade de ferro para a eritropoiese (VERONESE *et al.*, 2023).

Pacientes com anemia estão susceptíveis a um risco maior de sofrer infecções graves por COVID-19 devido a vários mecanismos fisiopatológicos contribuintes, incluindo etiologias trombóticas, hemorrágicas e autoimunes. O efeito primário desses mecanismos é a diminuição dos níveis de hemoglobina circulante, reduzindo a disponibilidade de oxigênio para as células, podendo agravar a hipóxia causada pela SDRA induzida pela COVID-19 (ABU-ISMAIL *et al.*, 2023).

O padrão de distribuição das lesões pelo parênquima pulmonar em pacientes com tuberculose pela TC do tórax com doença em atividade comprovada bacteriologicamente já foi investigado e identificaram nódulos do espaço aéreo (83%), nódulos centrolobulares (74%), aspecto de árvore em brotamento (67%), cavitações (67%), espessamento das paredes brônquicas (55%), consolidações (48%), opacidade em vidro fosco (21%), e espessamento do interstício pulmonar (9%) (SANTOS *et al.*, 2003).

Neste sentido identificamos que homens adultos, internados por sintomas respiratórios, com imagem tomográfica na admissão com presença de vidro-fosco e presença de micronódulos centrolobulares devem ser sistematicamente investigados para coinfeção COVID-19- TB.

A opacidade em vidro fosco foi significativamente mais frequentemente nos pacientes do grupo controle, sendo um achado inespecífico frequentemente visto na TC do tórax, que corresponde a infiltrações pulmonares alveolares ou intersticiais, muito frequente, mas não exclusivo da COVID-19 (SANTOS *et al.*, 2003).

A presença de micronódulos centrolobulares se fez presente em mais de um terço dos pacientes com TB e nenhum do grupo controle. Nossos achados corroboram com outros estudos em que nódulos centrolobulares ocorreu na maioria dos pacientes com TB ativa (SANTOS *et al.*, 2003) e não foi demonstrado na COVID-19 (LI *et al.*, 2020).

A cavitação pulmonar é uma manifestação comum da TB, resultante da necrose do tecido pulmonar devido à infecção. No entanto, em pacientes coinfectados com o HIV, esta é menos frequente. Isso se deve ao comprometimento do sistema imunológico causado pelo HIV que pode levar a uma apresentação atípica da TB, incluindo formas extrapulmonares e uma menor capacidade de formar cavitações. Ou seja, a interação entre a TB e o HIV pode modificar a apresentação clínica e radiológica da doença, influenciando a frequência das cavitações (DAVID *et al.*, 1997).

Este estudo tem algumas limitações. Os dados foram coletados retroativamente a partir de prontuários médicos o que pode ter levado a sintomas incompletos ou inadequadamente registrados. Além disso, não conseguimos selecionar um grupo controle maior (como 1:2 ou 1:3) porque os prontuários de pacientes sem TB frequentemente careciam de dados suficientes. Outra limitação é que a análise multivariada foi feita com uma amostra pequena e deve ser interpretada com cautela. Assim, é possível que outras variáveis associadas a essa comorbidade não tenham sido identificadas. Além disto, pacientes com COVID-19 hospitalizados são casos graves podendo a anemia estar associada a este prognóstico e não apenas pela sua associação com a tuberculose.

7. CONCLUSÃO

Em conclusão, o estudo revelou que as semelhanças clínicas, laboratoriais e tomográficas entre os grupos caso e controle destacam o desafio de identificar casos de TB entre pacientes com COVID-19. Portanto, dada a sobreposição dos sintomas respiratórios, deve-se considerar a suspeição de TB em pacientes com COVID-19, e sua investigação especialmente naqueles com hemoglobina reduzida. A coinfeção COVID-19-TB foi mais frequentemente associada à infecção por HIV do que ao grupo controle, e isso não contribuiu para o agravamento do desfecho. Além disso, os pacientes com TB apresentaram menos dispneia e necessidade de ventilação mecânica quando comparados a casos isolados de COVID-19. Por outro lado, os casos de TB apresentaram níveis de PCR mais altos e níveis de hemoglobina mais baixos, sendo esta última a única variável associada à COVID-19-TB. Na presença de padrão tomográfico com presença de imagem em vidro fosco e micronódulos centrolobular deve ser considerado a investigação infecção pelo coronavírus SARS-CoV-2 e por *Mycobacterium tuberculosis*.

Este estudo reforça a necessidade de vigilância contínua sobre a TB, especialmente em países com alta carga infecciosa, como o Brasil. Mais estudos serão necessários para explicar as características e os desfechos encontrados.

REFERÊNCIAS

ABAYNEW, Y. *et al.* Prevalence and types of anemia among people with tuberculosis in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, p. 5385, 2023.

ABU-ISMAIL, L. *et al.* COVID-19 and Anemia: What Do We Know So Far? *Hemoglobin*, v. 47, n. 3, 122-129, 2023.

AFUM, T. *et al.* Diagnosis of tuberculosis among COVID-19 suspected cases in Ghana. *PloS one*, v. 16, n. 12, p. e0261849-e0261849, 2021.

AGARWAL, S. S. *et al.* Extrapulmonary tuberculosis and COVID-19 infection coexisting in concurrent necrotising fasciitis with deep space infection of neck: an unusual presentation. *BMJ Case Reports*, v. 15, n. 6, p. e250382, 2022.

ATA, F. *et al.* A 28-year-old man from India with SARS-CoV-2 and pulmonary tuberculosis co-infection with central nervous system involvement. *American Journal of Case Reports*, v. 21, p. 1-5, 2020.

BADILLO-ALMARAZ, J. I. *et al.* COVID-19 Syndemic: Convergence of COVID-19, Pulmonary Aspergillosis (CAPA), Pulmonary Tuberculosis, Type 2 Diabetes Mellitus, and Arterial Hypertension. *Diagnostics*, v. 12, n. 9, p. 1-14, 2022.

BAGHAEI, P. *et al.* Clinical Manifestations of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Referral Center in Iran. *Tanaffos*, v. 19, n. 2, p. 122-128, 2020.

BANEEN, U. *et al.* Comparative Study of Clinical and Radiological Profile and Outcome of COVID-19 Patients with and without Co-morbidities: A Cross-sectional Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, v. 16, n. 9, p. OC05-OC09, 2022.

BEHERA, D. Tuberculosis, COVID-19, and the end Tuberculosis strategy in India. *Lung India*, v. 37, n. 6, p. 467-472, 2020.

BLANCO, J.L. *et al.* COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *Lancet HIV*, v. 7, n. 5, p. e314-e316, 2020.

BOMBI, L. G. *et al.* Dinâmica da coinfeção por tuberculose e hiv no estado de Mato Grosso do Sul entre 2015 a 2022 e impacto da pandemia de Covid-19 nas notificações. *Arquivo Ciências Saúde UNIPAR*, v. 27, n. 4, p. 1875-1892, 2023.

BOUASSIDA, I. *et al.* Pyo pneumothorax revealing splenic tuberculosis abscess in a COVID-19 femmal: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*, v. 96, p. 107312, 2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Guidelines for tuberculosis control in Brazil. 2ed. Brasília: 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE E AMBIENTE. Epidemiological Report - Tuberculosis 2021. Brasília, 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE E AMBIENTE. Epidemiological Report - TB-HIV co-infection 2022. Brasília, 2023.

CARVALHO, R. L. R *et al.* Patients hospitalized with active tuberculosis and Covid-19 coinfection: A matched case-control from the Brazilian Covid-19 Registry. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 96, n. 1, p. e20230791, 2024.

CHEN, S. L. *et al.* Patterns of Deterioration in Moderate Patients With COVID-19 From Jan 2020 to Mar 2020: A Multi-Center, Retrospective Cohort Study in China. *Front Med (Lausanne)*, v. 7, p. 567296, 2020.

CHEN, J. *et al.* Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *Journal of Infection*, v. 80, n. 5, p. e1-e6, 2020.

CHEN, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, v. 395, n. 10223, p. 507-513, 2020.

CHOPRA, K. K.; ARORA, V. K.; SINGH, S. COVID 19 and tuberculosis. *Indian Journal of Tuberculosis*, v. 67, n. 2, p. 149-151, 2020.

COX, V. *et al.* Critical changes to services for TB patients during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v. 24, n. 5, p. 542-544, 2020.

CRISAN-DABIJA, R. *et al.* Tuberculosis and COVID-19: Lessons from the Past Viral Outbreaks and Possible Future Outcomes. *Canadian Respiratory Journal*, v. 2020, p. 1401053, 2020.

DAVID, C. *et al.* Variation of Chest Radiographic Patterns in Pulmonary Tuberculosis by Degree of Human Immunodeficiency Virus-Related Immunosuppression. *Clinical Infectious Diseases*, v. 25, n. 2, p. 242-246, 1997.

DE ALWIS, S. *et al.* Central Nervous System Tuberculosis with SARS-CoV-2 Infection: A Short Case-series from Sri Lanka. *Neurology*, v. 98, n. 18, p. 1881, 2022.

DIAS, N. J. D. *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 seroprevalence among patients with pulmonary tuberculosis. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 69, n. 9, p. e20230661-e20230661, 2023.

FARIAS, L. A. B. *et al.* Case Report: Coronavirus Disease and Pulmonary Tuberculosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus: Report of Two Cases. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 103, n. 4, p. 1593-1596, 2020.

FATTORINI, L. *et al.* Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, v. 56, n. 3, p. 359-364, 2020.

FLORES, N. C. L. *et al.* COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: a review. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, n. 1, p. 1523-8, 2024.

FLÓRIDO M. *et al.* Influenza A virus infection impairs mycobacteria-specific T cell responses and mycobacterial clearance in the lung during pulmonary coinfection. *The Journal of Immunology*, V. 191, N. 1P. 302-311, 2013.

GERVASONI, C. *et al.* Clinical Features and Outcomes of Patients With Human Immunodeficiency Virus With COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, v. 71, n. 16, p. 2276-2278, 2020.

GIL-SANTANA, L. *et al.* Tuberculosis-associated anemia is linked to a distinct inflammatory profile that persists after initiation of antitubercular therapy. *Scientific reports*, v. 9, n. 1, p.1381-1381, 2019.

GONZÁLEZ-DOMENECH, C.M. *et al.* A Pandemic within Other Pandemics. When a Multiple Infection of a Host Occurs: SARS-CoV-2, HIV and Mycobacterium tuberculosis. *Viruses* v. 13, n. 5, p. 931, 2021.

GUIRELLI, A. O. Padronização da detecção molecular de Sars-Cov-2 em amostras de escarro de pacientes com suspeita de tuberculose em população privada de liberdade na região do ABC/SP. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Ciência da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, 2022.

GUPTA, N. *et al.* A profile of a retrospective cohort of 22 patients with COVID-19 and active/treated tuberculosis. *European Respiratory Journal*, v. 56, n. 5, 2020.

HASSAN, Z.; HASHIM, M. J.; KHAN, G. Population risk factors for COVID-19 deaths in Nigeria at sub-national level. *Pan African Medical Journal*, v. 35, p. 1-10, 2020.

HAZRA, D. *et al.* COVID-19 and tuberculosis coinfection: A case-control study from a tertiary care center in South India. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, v. 12, n. 2, p. 3200-3203, 2023.

HE, G. G. *et al.* COVID-19 in tuberculosis patients: A report of three cases. *Journal of Medical Virology*, v. 92, n. 10, p. 1802-1806, 2020.

HELLA, J. *et al.* Anemia in tuberculosis cases and household controls from Tanzania: Contribution of disease, coinfections, and the role of hepcidin. *PloS one*, v. 13, n. 4, p. e0195985-e0195985, 2018.

HENTRINGER, I. M. *et al.* Efeito da pandemia da COVID-19 sobre os casos novos de tuberculose no Brasil: uma análise temporal e espacial. *Mundo Saúde*, v. 47, p. e13912022-e13912022, 2023.

ISANAKA, S. *et al.* Iron Status Predicts Treatment Failure and Mortality in Tuberculosis Patients: A Prospective Cohort Study from Dar es Salaam, Tanzania. *PLoS one*, v. 7, n. 5, p. e37350-e37350, 2012.

IYENGAR, K. P.; JAIN, V. K. Tuberculosis and COVID-19 in India- double trouble! *Indian Journal of Tuberculosis*, v. 67, n. 4, p. S175-s176, 2020.

JAIN, V. K. *et al.* Tuberculosis in the era of COVID-19 in India. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, v. 14, n. 5, p. 1439-1443, 2020.

KEIKHA, M.; KARBALAEI, M. Overview on coinfection of HTLV-1 and tuberculosis: Mini-review. *Journal of clinical tuberculosis and other mycobacterial diseases*, v. 23, p. 100224-100224, 2021.

KUSHWAHA, A. *et al.* A comparative study of inflammatory markers levels in patients of tuberculosis and COVID-TB coinfection. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, v. 16, n. 8, p. 188-190, 2023.

LAMBERTO, Y. *et al.* Coinfección COVID-19 y tuberculosis: experiencia de una terapia intensiva durante el periodo enero 2020-junio 2022. *Actualizaciones en Sida e Infectología*, v. 31, n. 111, p. 10-16, 2023.

LEE, J. *et al.* Influenza and the risk of active tuberculosis occurrence among individuals with latent tuberculosis infection: A national cohort study in South Korea (2015–2020). *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, v. 57, n. 3, p. 437-445, 2024.

LI, S. K. *et al.* Patterns of COVID-19 on computed tomography imaging. *Hong Kong Medical Journal*, v. 26, n. 4, p. 289-293, 2020.

LOW, J. G. *et al.* Severe acute respiratory syndrome and pulmonary tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, v. 38, n. 12, p. e123-125., 2004.

LV, J. *et al.* Clinical characteristics and outcomes of patients with COVID-19 and tuberculosis coinfection. *Infectious diseases (London, England)*, v. 55, n. 12, p. 839-846, 2023.

MAIA, C. M. *et al.* Tuberculosis in Brazil: the impact of the COVID-19 pandemic. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 48, n. 2, p. e20220082-e20220082, 2022.

MANÇANO, A. D.; ZANETTI, G.; MARCHIORI, E. Concomitant COVID-19 and pulmonary tuberculosis: computed tomography aspects. *Radiologia Brasileira*, v. 55, n. 1, p. 1-5, 2022.

MATO GROSSO DO SUL. Secretaria Estadual de Saúde. Boletins Epidemiológicos, Coronavírus COVID-19, Influenza. Mato Grosso do Sul, 2022.

MIGLIORI, G. B. *et al.* Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort. *The European respiratory journal*, v. 59, n. 3, p. 2102538, 2022.

MNGUNI, A. T. *et al.* The interface between SARS-CoV-2 and noncommunicable diseases (NCDs) in a high HIV/ TB burden district level hospital setting, Cape Town, South Africa. *PLoS ONE*, v. 18, n. 10, p. e0277995, 2023.

MUTHREJA, D. Microbiological profile of post covid patients admitted in tertiary care center with pulmonary infections. *European Respiratory Journal*, v. 60, p. 3140, 2022.

NABITY, S. A. *et al.* Characteristics of and Deaths among 333 Persons with Tuberculosis and COVID-19 in Cross-Sectional Sample from 25 Jurisdictions, United States. *Emerg Infect Dis*, v. 29, n. 10, p. 2016-2023, Oct 2023.

OLARU, I. D. *et al.* Global prevalence of hepatitis B or hepatitis C infection among patients with tuberculosis disease: systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*, v. 58, p. 101938-101938, 2023.

OLIVEIRA, M. G. *et al.* Anemia in hospitalized patients with pulmonary tuberculosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 40, n. 4, p. 403-410, 2014.

OSEI, E. *et al.* Impact of COVID-19 pandemic on Tuberculosis and HIV services in Ghana: An interrupted time series analysis. *PLoS One*, v. 18, n. 9, p. e0291808, 2023.

O'SULLIVAN, M. *et al.* Cavitating lung lesions in patients with COVID-19 in Cork University Hospital intensive care unit. *Anaesthesia*, v. 76, n. SUPPL 6, p. 79, 2021.

PACHIEGA, J. *et al.* Chronic heart diseases as the most prevalent comorbidities among deaths by COVID-19 in Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 62, p. e45, 2020.

PALUPI, S. *et al.* Cross-Risk Between Tuberculosis and COVID-19 in East Java Province, Indonesia: An Analysis of Tuberculosis and COVID-19 Surveillance Registry Period 2020-2022. *Cureus*, v. 15, n. 9, p. e44857, 2023.

PARKER, A. *et al.* Clinical features and outcomes of COVID-19 admissions in a population with a high prevalence of HIV and tuberculosis: a multicentre cohort study. *BMC Infectious Diseases*, v. 22, n. 1, p. 559, 2022.

PAROLINA, L. *et al.* Clinical characteristics of COVID-19 in patients with tuberculosis and factors associated with the disease severity. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 124, p. S82-s89, 2022.

PATEL, N. *et al.* Clinical characteristics, course and outcome of critically ill COVID-19 patients with previous or current TB admitted in ICU of a tertiary care COVID centre of Indian subcontinent. *Lung India*, v. 40, n. 1, p. 91-93, 2023.

PETRONE, L. *et al.* Coinfection of tuberculosis and COVID-19 limits the ability to in vitro respond to SARS-CoV-2. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 113, p. S82-s87, 2021.

RAJNISH, S. N. *et al.* Outcome Analysis of Pulmonary Tuberculosis Patients on Daily Drug Regimen with Fixed Dose Combination during COVID-19 Pandemic: A Cross Sectional Study at Rajendra Institute of Medical Sciences, Ranchi. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, v. 15, n. 5, p. 1251-1258, 2023.

RIDOLFI, F. *et al.* Tuberculosis Treatment Outcomes in Brazil: Different Predictors for Each Type of Unsuccessful Outcome. *Clinical Infectious Diseases*, v. 76, n. 3, p. e930-e937, 2023.

RIOU, C. *et al.* Relationship of SARS-CoV-2-specific CD4 response to COVID-19 severity and impact of HIV-1 and tuberculosis coinfection. *Journal of Clinical Investigation*, v. 131, n. 12, p. e149125, 2021.

RIVAS, N. *et al.* Case report: COVID-19 recovery from triple infection with *Mycobacterium tuberculosis*, HIV, and SARS-CoV-2. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 103, n. 4, p. 1597-1599, 2020.

SANG, L. *et al.* Secondary infection in severe and critical COVID-19 patients in China: a multicenter retrospective study. *Ann Palliat Med*, v. 10, n. 8, p. 8557-8570, 2021.

SANTOS, M. L. D. O. *et al.* Opacidades em vidro fosco nas doenças pulmonares difusas: correlação da tomografia computadorizada de alta resolução com a anatomopatologia. *Radiologia brasileira*, v. 36, n. 6, p. 329-338, 2003.

SEREDA, Y. *et al.* Tuberculosis Co-Infection Is Common in Patients Requiring Hospitalization for COVID-19 in Belarus: Mixed-Methods Study. *International journal of environmental research and public health*, v. 19, n. 7, p. 4370, 2022.

SHAH, T. *et al.* Pathogenesis of SARS-CoV-2 and Mycobacterium tuberculosis Coinfection. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 1-17, 2022.

SHEERIN, D. *et al.* Distinct and synergistic immunological responses to SARS-CoV-2 and Mycobacterium tuberculosis during co-infection identified by single-cell-RNA-seq 2023. *MedRxiv*, p. 2023.05.24.23290499, 2023.

SHI, J. *et al.* The safety and efficacy of immunotherapy with anti-programmed cell death 1 monoclonal antibody for lung cancer complicated with Mycobacterium tuberculosis infection. *Translational lung cancer research*, v. 10, n. 10, p. 3929-3942, 2021.

SHI, R. *et al.* COVID-19 pneumonia in active pulmonary tuberculosis patients: a series of cases. *Minerva Medica*, v. 114, n. 4, p. 550-551, 2023.

SHU, C. C. *et al.* The impact on incident tuberculosis by kidney function impairment status: analysis of severity relationship. *Respiratory research*, v. 21, n. 1, p. 51, 2020.

SILVA, C. I. S. *et al.* Consenso brasileiro ilustrado sobre a terminologia dos descritores e padrões fundamentais da TC de tórax. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 36, n. 1, p. 99-113, 2010.

SILVA, D. R.; GAZZANA, M. B.; DALCIN, P. D. T. R. Severe tuberculosis requiring ICU admission. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 38, n. 3, p. 386-394, 2012.

SINGH, S. *et al.* An Insight Into Tuberculosis Patients in the Chest Clinic of North India: Epidemiological Profile and Treatment Outcomes in the Wake of COVID-19. *Cureus*, v. 15, n. 10, p. e47161, 2023.

SREENATH, K. *et al.* Coinfections with Other Respiratory Pathogens among Patients with COVID-19. *Microbiology Spectrum Journal*, v. 9, n. 1, p. e0016321, 2021.

STANCIU, I. V. *et al.* The role of biological monitoring in raising the suspicion of nosocomial infection with SARS CoV 2 in patients with tuberculosis. *In: The ERS Internacional Congress, Barcelona*, 2022.

STANTLIFF, T. M. *et al.* The latent tuberculosis infection cascade of care during the COVID-19 pandemic response in a Mid-Sized US city. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, v. 31, p. 100367, 2023.

STOCHINO, C. *et al.* Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital. *European Respiratory Society*, v. 56, n. 1, p. 2001708, 2020.

TABARSI, P. *et al.* The impact of COVID-19 on TB in Iran: An illustrative study. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, v. 31, p. 100357, 2023.

TADOLINI, M. *et al.* Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *European Respiratory Journal*, v. 56, n. 1, p. 2001398, 2020.

THANGAVELU, K. *et al.* Prevalence and speciation of non-tuberculous mycobacteria among pulmonary and extrapulmonary tuberculosis suspects in South India. *Journal of Infection and Public Health*, v. 14, n. 3, p. 320-323, 2021.

TOGUN, T. *et al.* Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, v. 19, n. 1, p. 21, 2020.

UBAL, L. G. *et al.* Influencia del SARS-CoV-2 en la progresión de infección a enfermedad tuberculosa. A propósito de 3 casos. *Revista Americana de Medicina Respiratória*, v. 23, n. 1, p. 32-36, 2023.

VERONESE, N. *et al.* Anemia as a risk factor for disease progression in patients admitted for COVID-19: data from a large, multicenter cohort study. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, p. 9035-9035, 2023.

VIJAYALAKSHMI, S. *et al.* Clinico-radiological profile of tuberculosis in postcovid patients. *Lung India*, v. 39, n. 1, p. S146-S147, 2022.

VIJAYALAKSHMI, S. *et al.* Pulmonary Tuberculosis in Post COVID-19 Patients: Occurrence and Clinical Profile. *Current Respiratory Medicine Reviews*, v. 19, n. 3, p. 239-243, 2023.

WANG, Y. *et al.* The clinical characteristics and risk factors for severe COVID-19 in patients with COVID-19 and tuberculosis coinfection. *Frontiers in Microbiology*, v. 22, n. 13, p. 1061879, 2022.

WORD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2023. [cited 2024 Mai 1]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>

WORD HEALTH ORGANIZATION. Tuberculosis & HIV 2024. [cited 2024 Mai 1]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment/tuberculosis-hiv>.

ZHANG, G. *et al.* Influence of COVID-19 for delaying the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis-Tianjin, China. *Front Public Health*, v. 10, p. 937844, 2022.