

Fatores contribuintes para morte por coinfeção de tuberculose e COVID-19 em uma coorte no Nordeste do Brasil

Contributing factors to death due to tuberculosis and COVID-19 co-infection in a cohort in northeastern Brazil

Juliana Silva de Santana,¹ Irapuan Oliveira Pinheiro,¹ Thiago Montarroyos Cavalcanti,¹ José Luiz Figueiredo,² Ulisses Ramos Montarroyos¹

RESUMO

Objetivo: identificar os fatores que aumentaram o risco de morte em pessoas com coinfeção por tuberculose e COVID-19. **Métodos:** Este foi um estudo de coorte retrospectivo realizado no estado de Pernambuco, Brasil. Foram avaliados 10.572 pacientes diagnosticados com tuberculose, independentemente de contraírem COVID-19. A identificação dos fatores de risco para morte por COVID-19 foi realizada por meio de análise bivariada e regressão logística multivariada utilizando o método *stepwise forward*. **Resultados:** dos 10.572 pacientes com tuberculose, a tuberculose pulmonar foi a mais prevalente em 8.833 pacientes (83,5%), seguida por 488 pacientes com tuberculose ganglionar periférica (28%). Desses, 2.643 pacientes (25%) contraíram COVID-19, resultando em 98 óbitos, o que corresponde a 12% dos 814 pacientes com tuberculose que faleceram. A análise bivariada demonstrou que ser do sexo masculino aumentou em 60% a chance de morrer por COVID-19. Na regressão logística, os fatores responsáveis por aumentar o risco de morte por COVID-19 foram: sexo masculino (RR = 1,71, IC 95% 1,0 a 2,92), idade (RR = 1,04, IC 95% 1,02 a 1,05), diabetes (RR = 1,95, IC 95% 1,17 a 3,23), abandono do tratamento para tuberculose (RR = 3,41, IC 95% 1,19 a 9,76) e internação em enfermaria ou unidade de terapia intensiva por COVID-19 (RR = 4,79, IC 95% 2,17 a 10,57). **Conclusões:** pessoas com tuberculose que não aderiram ao tratamento ou que necessitaram de internação em enfermaria ou unidade de terapia intensiva por COVID-19 possuíam maior risco de morrer por COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; tuberculose; coinfeção; morte.

ABSTRACT

Objective: To identify the factors that increase the risk of death in people with tuberculosis and COVID-19 co-infection. **Methods:** This was a retrospective cohort study conducted in the state of Pernambuco, Brazil. A total of 10,572 patients diagnosed with tuberculosis, regardless of whether they contracted COVID-19, were evaluated. Risk factors for death from COVID-19 were identified using bivariate analysis and multivariate logistic regression with a stepwise forward approach. **Results:** Among the 10,572 patients with tuberculosis, pulmonary tuberculosis was the most prevalent in 8,833 patients (83.5%), followed by 488 patients with peripheral lymph node tuberculosis (28%). Of these, 2,643 patients (25%) contracted COVID-19. Of the 814 tuberculosis patients who died, COVID-19 was responsible for 98 deaths (12%). Bivariate analysis demonstrated that being male increased the likelihood of dying from COVID-19 by 60%. Logistic regression analysis identified the following factors associated with an increased risk of death from COVID-19: male sex (RR = 1.71, 95% CI 1.0 to 2.92), age (RR = 1.04, 95% CI 1.02 to 1.05), diabetes (RR = 1.95, 95% CI 1.17 to 3.23), abandonment of tuberculosis treatment (RR = 3.41, 95% CI 1.19 to 9.76) and admission to a ward or intensive care unit due to COVID-19 (RR = 4.79, 95% CI 2.17 to 10.57). **Conclusions:** People with tuberculosis who did not adhere to tuberculosis treatment or who required hospitalization or intensive care due to COVID-19 had a higher risk of dying from COVID-19.

Keywords: COVID-19; tuberculosis; coinfection; death.

¹ Universidade de Pernambuco (UPE) – Recife (PE), Brasil.

² Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Recife (PE), Brasil.

Autora correspondente: Juliana Silva de Santana

Av. Gov. Agamenon Magalhães, s/n, Santo Amaro, CEP.: 50100-010 – Recife (PE), Brasil.

E-mail: juliana.ssantana3@ufpe.br

Recebido em 26/01/2024 – Aceito para publicação em 22/02/2025.



INTRODUÇÃO

A COVID-19 e a tuberculose (TB) são doenças com agentes etiológicos diferentes, sendo eles, respectivamente, o vírus SARS-CoV-2 e *Mycobacterium tuberculosis*. Entretanto, podem apresentar sintomatologia semelhante, o que dificulta o diagnóstico.¹ Além disso, ambas são doenças transmitidas pelo ar, causam estigma social e necessitam de conscientização pública para cooperação na prevenção, diagnóstico e tratamento. Com a pandemia de COVID-19, houve uma queda significativa nas notificações de tuberculose (TB), o que resultará em um impacto prolongado nos sistemas de saúde devido à subnotificação ocorrida durante esse período.

O diagnóstico diferencial da COVID-19 e da tuberculose, ou a identificação da coinfeção, pode ser realizado através da detecção de ácidos nucleicos ou de testes baseados em antígenos. Além desses, também existem métodos diagnósticos com cultura e baciloscopia para identificação do microrganismo da TB e de sorologia para o vírus da COVID-19.³

Pacientes em tratamento para tuberculose podem, a qualquer momento, contrair COVID-19 e desenvolver a coinfeção.³ Há, inclusive, o risco da imunossupressão causada por medicamentos corticoides usados no tratamento da COVID-19 ou dos danos pulmonares provocados pelo SARS-CoV-2 levar à ativação de TB latente.⁴ Isso é extremamente preocupante, uma vez que se estima que aproximadamente um quarto da população mundial tenha tuberculose latente.⁵

Uma das principais preocupações relacionadas ao desenvolvimento de ambas as doenças é o aumento do risco de morte que a coinfeção confere ao paciente. Há relatos de casos envolvendo pacientes sem diagnóstico prévio de TB, mas que estavam em tratamento para COVID-19 e, ao serem submetidos à triagem para *Mycobacterium tuberculosis*, apresentaram resultado positivo, evoluindo para coinfeção, cujo desfecho clínico foi o óbito.⁶

Ainda há muito a ser investigado sobre a coinfeção de COVID-19 e TB. A literatura carece de informações sobre os fatores que contribuíram para o aumento do risco de óbito por COVID-19 em pacientes com tuberculose (TB) no Brasil. Considerando o alto número de casos subnotificados e de TB latente no país, além do fato de que o vírus SARS-CoV-2 continua em circulação mesmo após o fim oficial da pandemia, essa situação é preocupante. Portanto, este artigo tem como objetivo identificar os fatores que contribuíram para o aumento do risco de morte em pessoas com coinfeção de tuberculose e COVID-19 em uma coorte no Brasil.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, que utilizou dados coletados em sistemas de informação de serviços de saúde em Pernambuco, Brasil, no período de março de 2020 a junho de 2021. Pacientes adultos com 18 anos ou mais, de ambos os sexos, com diagnóstico de tuberculose (CID 10 – A16) foram incluídos no estudo.

Como o objetivo da pesquisa foi determinar os fatores responsáveis pelo aumento do risco de morte de pacientes com tuberculose devido à coinfeção pelo SARS-CoV-2, foram incluídos tanto os pacientes com tuberculose vivos quanto os falecidos, independentemente de terem contraído COVID-19.

Pacientes com diagnóstico clínico de COVID-19, mas sem confirmação laboratorial, sem informação sobre a causa da morte ou sem diagnóstico de tuberculose foram excluídos.

Em todos os pacientes com COVID-19, a infecção por SARS-CoV-2 foi confirmada por teste de reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa em tempo real (RT-PCR) ou teste rápido de antígeno (TR-Ag).

Todos os pacientes com COVID-19 receberam tratamento médico de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil para a pandemia.

Este estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar HUOC/PROCAPE, sob o parecer nº 5.433.788, em 26 de maio de 2022. Devido ao desenho retrospectivo, o termo de consentimento livre e esclarecido não foi necessário.

Descrição das variáveis

Os fatores biológicos (idade, sexo, raça, gestação), socioeconômicos (escolaridade, grupo social, zona de residência, local de nascimento), hábitos de vida (tabagismo, alcoolismo, outras drogas), comorbidades prévias (diabetes), evolução do caso (cura da tuberculose, não adesão ao tratamento para tuberculose, internação em enfermaria ou unidade de terapia intensiva por COVID-19) e tipo de tuberculose (pulmonar, extrapulmonar) foram investigados como potenciais fatores de risco para morte por COVID-19 em pacientes com TB.

A variável “escolaridade” foi definida como: analfabeto, 1 a 4 anos de estudo, 5 a 8 anos de estudo, 9 a 11 anos de estudo e 12 ou mais anos de estudo. A variável “grupo social” foi classificada em: população geral e população em situação de risco (população carcerária ou pessoas em situação de rua). A “zona de residência” foi categorizada como: urbana, rural ou periurbana. Já a variável “local de nascimento” foi classificada em: Recife, região metropolitana do Recife e outras regiões. A variável “não adesão ao tratamento para tuberculose” foi definida como a ausência do paciente por mais de 60 dias em consultas médicas ou a interrupção do uso da medicação por 30 dias ou mais.

Coleta de dados

Os dados foram coletados em bancos de dados disponibilizados pela Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco, Brasil. As informações foram extraídas dos registros do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM - PE), do Sistema de Informação Hospitalar (SIH/SUS - DATASUS), do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan - PE) e do Notifica PE - Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (Cievs - PE).



Análise e processamento de dados

Os dados coletados nas bases de dados SIM, SIH, Sinan e Notifica PE foram interligados por meio do software RecLink que construiu uma base única. As informações repetidas ou desnecessárias foram excluídas pelo software.

Após a preparação do banco de dados, a análise estatística foi realizada através do software Stata versão 16.1 (StataCorp, EUA).

As distribuições de frequência das variáveis sociobiológicas, clínicas e de causa de óbito foram descritas para caracterizar a população estudada.

Para avaliar a associação do óbito por coinfeção de COVID-19 e TB com os aspectos biológicos, socioeconômicos e clínicos da coorte em estudo, foi realizada análise bivariada, sendo calculado o risco relativo (RR) com um intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e p - valor (teste Qui-quadrado de Pearson).

Um modelo de regressão logística multivariada foi criado para propor as variáveis relacionadas com o aumento do risco de morte por COVID-19 em casos de coinfeção com TB, considerando o óbito como variável dependente e as variáveis independentes que apresentaram valor de $p < 0,20$ na análise bivariada. Para a análise de regressão multivariada foi utilizado o método *stepwise forward*.

RESULTADOS

Esta coorte retrospectiva incluiu 10.572 pacientes com diagnóstico de TB. O sexo masculino foi o mais prevalente na população, correspondendo a 70% dos pacientes. Entre a população feminina, o percentual de gestantes foi de 1,6%. A idade média dos pacientes foi de 41 anos (DP = 16,46); menos de 20% se autodeclararam de raça branca (Tabela 1). A caracterização dos dados sociodemográficos, de hábitos e clínicos foram descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Caracterização dos dados sociodemográficos, de hábitos e clínicos de pessoas com tuberculose em uma coorte do estado de Pernambuco, Brasil.

Característica	Estatística
Pacientes	10.572
Biológico	
Gênero: masculino	7.407 (70%)
Idade (média \pm DP)	41,73 \pm 16,46
Raça	
Branca	1.756 (19%)
Não Branca	7.475 (81%)
Gravidez	52 (1,6%)
Socioeconômico	
Escolaridade	
Analfabeto	476 (7,7%)
1 - 4 anos de estudo	1.715 (27,7%)
5 - 8 anos de estudo	1.858 (30%)
9 - 11 anos de estudo	1.650 (26,8%)
12 ou mais anos de estudo	483 (7,8%)
Grupo social	
População geral	8.812 (83,3%)
População em risco (população carcerária ou pessoas em situação de rua)	1.760 (16,7%)

Continua



Zona de residência	
Urbana	8.915 (87,2%)
Rural	1.147 (11,3%)
Periurbana	159 (1,5%)
Local de nascimento	
Recife	4.466 (42,2%)
Região metropolitana do Recife	7.294 (69%)
Outras regiões	3.274 (31%)
Hábitos	
Alcoolismo	2.068 (22,5%)
Tabagismo	491 (26%)
Outras drogas	310 (16,5%)
Clínico	
Tipos de tuberculose	
Pulmonar	8.833 (83,5%)
Extrapulmonar	1.404 (13,3%)
Ambos	335 (3,2%)
Tipos de extrapulmonar	
Pleural	474 (27,2%)
Ganglionar periférica	488 (28%)
Geniturinário	19 (1,1%)
Óssea	80 (4,6%)
Ocular	80 (4,6%)
Miliar	156 (9%)
Meningoencefalite	116 (6,7%)
Cutânea	33 (1,9%)
Laríngea	23 (1,3%)
Outros	270 (15,6%)
Comorbidade	
Diabetes	1.162 (10,9%)
Evolução do caso	
Cura da tuberculose	6.425 (60,7%)
Não adesão ao tratamento para tuberculose	978 (9,2%)
Contraiu COVID-19	2.643 (25%)
Internação em enfermaria ou unidade de terapia intensiva por COVID-19	1.564 (14,8%)
Morte	814 (7,7%)



Em relação aos óbitos de pacientes com TB, 814 pessoas morreram no período do estudo, o que levou Pernambuco a apresentar uma taxa de mortalidade de 7,7%. Desses óbitos, aproximadamente 57% morreram

exclusivamente por TB ($n = 462/814$) e 98 pessoas por COVID-19 ($n = 98/814$) (Tabela 2). Portanto, a taxa de letalidade da COVID-19 para pacientes com TB foi de 3,7% ($n = 98/2.643$).

Tabela 2. Causas de óbito de pacientes com TB em uma coorte do estado de Pernambuco, Brasil.

Causa	Estatística
Total de mortes	814 (100%)
Tuberculose	462 (56,8%)
Pulmonar	123 (26,6%)
Trato respiratório	300 (65%)
Pleurisia tuberculosa	4 (0,8%)
Sistema nervoso	10 (2,2%)
Ossos e articulações	2 (0,4%)
Intestino, peritônio e linfonodos mesentéricos	3 (0,6%)
Miliar	18 (4%)
Outros órgãos	2 (0,4%)
COVID-19	98 (12%)
Síndrome respiratória aguda grave	32 (32,7%)
Insuficiência respiratória	1 (1%)
Apenas por COVID-19	65 (66,3%)
Outras causas	254 (31,2 %)

Entre os pacientes que morreram por COVID-19, a síndrome respiratória aguda grave contribuiu com o óbito de 32,7% dos casos ($n = 32/98$), enquanto em 66% das mortes ($n = 65/98$), a causa do óbito foi atribuída exclusivamente à COVID-19 (Tabela 2). Observou-se, ainda, que os homens

tinham 60% mais chances de morrer por COVID-19 que as mulheres, o que equivaleu a 78,6% dos óbitos por COVID-19 ($n = 77/98$). Verificou-se também que pacientes com diabetes tinham três vezes maior risco de morrer por COVID-19 que os pacientes sem diabetes (Tabela 3).

Tabela 3. Análise bivariada dos aspectos biológicos, socioeconômicos e clínicos dos pacientes com coinfeção de TB e COVID-19 que foram a óbito ou não.

Características	Desfecho clínico		RRCOVID-19 (IC 95%)	p - valor	
	Morte por COVID-19	Vivos			
Biológico					
Gênero					
Feminino	21 (21,4%)	2.963 (30,4%)	Referência	-	
Masculino	77 (78,6%)	6.795 (69,6%)	1,60 (0,99 - 2,60)	0,048*	
Idade	58 ± 14,5	40 ± 16,2	1,06 (1,04 - 1,07)	< 0,001*	
Raça					
Branca	18 (21,4%)	1.640 (19,2%)	Referência	-	
Não Branca	66 (78,6%)	6.898 (80,8%)	0,87 (0,5 - 1,5)	0,608	
Socioeconômico					
Escolaridade					
Analfabeto	7 (14%)	407 (7,1%)	Referência	-	
1 - 4 anos de estudo	18 (36%)	1.560 (27,1%)	0,67 (0,27 - 1,61)	0,374	
5 - 8 anos de estudo	9 (18%)	1.740 (30,3%)	0,3 (0,11 - 0,81)	0,018*	
9 - 11 anos de estudo	12 (24%)	1.573 (27,4%)	0,44 (0,17 - 1,13)	0,09	
12 ou mais anos de estudo	4 (8%)	468 (8,1%)	0,49 (0,14 - 1,7)	0,267	
Grupo social					
População geral	92 (93,9%)	8.049 (82,4%)	Referência	-	
População em risco (população carcerária ou morador em situação de rua)	6 (6,1%)	1.709 (17,6%)	1,46 (0,38 - 5,71)	0,763	
Zona de residência					
Rural	6 (6,4%)	1.079 (11,6%)	Referência	-	
Urbana	87 (93,6%)	8.201 (88,4%)	1,9 (0,83 - 4,37)	0,127	
Hábitos					
Alcoolismo:	Não	67 (84,8%)	6.689 (78,3%)	Referência	-
	Sim	12 (15,2%)	1.856 (21,7%)	0,64 (0,34 - 1,19)	0,164
Tabagismo:	Não	12 (85,7%)	1.311 (73,5%)	Referência	-
	Sim	2 (14,3%)	473 (26,5%)	0,46 (0,1 - 2,07)	0,313
Outras drogas:	Não	14 (87,5%)	1.474 (83%)	Referência	-
	Sim	2 (12,5%)	301 (17%)	0,69 (0,15 - 3,09)	0,638
Tipos de tuberculose					
Pulmonar	82 (83,6%)	8.184 (83,9%)	Referência	-	
Extrapulmonar	11 (11,2%)	1.297 (13,3%)	0,84 (0,44 - 1,59)	0,605	
Ambos	5 (5,2%)	277 (2,8%)	1,8 (0,72 - 4,47)	0,205	

Continua



Todo conteúdo desta revista está licenciado em Creative Commons CC By 4.0.

Características		Desfecho clínico		RRCOVID-19 (IC 95%)	p - valor
		Morte por COVID-19	Vivos		
Comorbidade					
Diabetes:	Não	57 (69,5%)	7.512 (87,8%)	Referência	-
	Sim	25 (30,5%)	1.049 (12,2%)	3,14 (1,95 - 5,04)	< 0,001*
Evolução do caso					
Cura da tuberculose		12 (12,2%)	6.400 (65,6%)	Referência	-
Não adesão ao tratamento para tuberculose		5 (5,1%)	950 (9,7%)	2,8 (0,98 - 7,98)	0,043*
Internação em enfermaria ou unidade de terapia intensiva por COVID-19		16 (16,3%)	1.468 (15%)	5,8 (2,7 - 12,3)	< 0,001*

RR = Risco Relativo; IC = Intervalo de Confiança. *p < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Os indivíduos que não aderiram ao tratamento da tuberculose apresentaram um risco aproximadamente três vezes maior de morrer por COVID-19 em comparação com os pacientes que completaram o tratamento. Contudo, o fator que demonstrou ter o maior impacto sobre a mortalidade por COVID-19, em pacientes com tuberculose, foi a internação em unidade de terapia intensiva ou enfermaria devido à COVID-19, com os pacientes internados apresentando um risco até seis vezes maior de

morrer por COVID-19 em comparação àqueles que não foram internados (Tabela 3).

Na análise de regressão logística, observou-se associação entre as variáveis sexo masculino (RR = 1,71, IC 95% 1,0 a 2,92), idade (RR = 1,04, IC 95% 1,02 a 1,05), diabetes (RR = 1,95, IC 95% 1,17 a 3,23), abandono do tratamento da tuberculose (RR = 3,41, IC 95% 1,19 a 9,76) e internação devido à COVID-19 (RR = 4,79, IC 95% 2,17 a 10,57) com o aumento do risco de morte por COVID-19 (Tabela 4).

Tabela 4. Modelo final de regressão logística para o desfecho óbito por COVID-19 em pacientes com coinfeção por tuberculose e COVID-19.

Características	p - valor	RRCOVID-19 (IC 95%)
Gênero masculino	0,047	1,71 (1,0 - 2,92)
Idade	< 0,001	1,04 (1,02 - 1,05)
Diabetes	0,01	1,95 (1,17 - 3,23)
Não adesão ao tratamento para tuberculose	0,02	3,41 (1,19 - 9,76)
Internação em enfermaria ou unidade de terapia intensiva por COVID-19	< 0,001	4,79 (2,17 - 10,57)

RR, risco relativo; IC, intervalo de confiança.

DISCUSSÃO

Este estudo constatou que os fatores responsáveis por aumentar o risco dos pacientes com tuberculose de morrer por COVID-19 foram: sexo masculino, meia-idade, diabetes *mellitus*, abandono do tratamento da tuberculose e internação por COVID-19.

O *TB/COVID-19 Global Study Group*⁷ também investigou as variáveis que poderiam aumentar o risco de morte em uma

coorte de TB que contraiu COVID-19 e, como observado em nosso estudo, a maioria dos indivíduos que morreu por COVID-19 foi de homens de meia-idade.

Os autores também relataram uma contribuição significativa da presença de comorbidades, especialmente diabetes, com o aumento da gravidade da COVID-19 e do risco de morte.



Todo conteúdo desta revista está licenciado em Creative Commons CC BY 4.0.

Uma das possíveis explicações para os homens apresentarem maior taxa de mortalidade por COVID-19 quando comparados às mulheres está relacionada à diferença na resposta imunobiológica entre ambos os sexos. Por exemplo, as células imunes inatas, como os macrófagos e as células dendríticas reconhecem padrões moleculares de patógenos através dos receptores toll-like 7 e 8 (TLR-7 e TLR-8),^{8,9} cuja expressão varia de acordo com o sexo e está relacionada a fatores genéticos.¹⁰⁻¹²

Além disso, no sexo feminino, devido à resposta estrogênica¹³ na região promotora de genes envolvidos no sistema imunológico, há uma maior quantidade de células T citotóxicas e uma maior expressão de genes pró-inflamatórios em comparação com o sexo masculino.¹⁴ O estrogênio, portanto, pode promover tanto a imunidade adaptativa quanto a imunidade inata, enquanto a testosterona tende a reduzir a resposta imunológica.¹⁵

Ademais, alguns estudos identificaram níveis elevados das interleucinas IL-8 e IL-18 em homens infectados com SARS-CoV-2, enquanto nas mulheres havia níveis elevados de células T CD38+ HLA-DR+ e PD-1+TIM-3+, indicando uma resposta mediada principalmente por células T. Assim, especula-se que a resposta deficiente das células T também pode estar associada ao maior risco de COVID-19 em homens do que em mulheres.¹⁶ Alguns relatos sugerem uma maior expressão de ACE2 em homens do que em mulheres, o que resultaria em um maior ponto de entrada para o vírus SARS-CoV-2 nos homens.^{17,18}

A diabetes também aumenta o risco de morte em pessoas em tratamento de TB¹⁹ e de ativação e desenvolvimento de TB latente.²⁰ A fisiopatologia presente em indivíduos com TB e diabetes envolve diversos mecanismos, de maneira que culminam em uma resposta imune inata deficitária contra o bacilo da tuberculose, somado a uma resposta imune adaptativa hiper-reativa.²¹

A relação entre a não adesão ao tratamento da tuberculose e o aumento do risco de morte por COVID-19 não é surpreendente. Isso ocorre porque há uma desregulação imunobiológica compartilhada no cenário de coinfeção, sugerindo um risco duplo: o aumento da gravidade da COVID-19 e o favorecimento da progressão da tuberculose.³

Além disso, observou-se que a internação hospitalar devido à COVID-19 destacou-se como um dos principais fatores de risco para o óbito de pacientes com tuberculose que contraíram a doença. Esse achado é extremamente relevante, pois pacientes com tuberculose têm 1,86 vez mais chances de necessitar de hospitalização ao contrair COVID-19 em comparação com pacientes com COVID-19, mas sem tuberculose.²² Adicionalmente, a recuperação dos pacientes com coinfeção por COVID-19 e tuberculose é 25% mais lenta que a daqueles sem tuberculose.²³

Neste estudo, observou-se também uma maior prevalência de tuberculose pulmonar, o que é consistente com o perfil de invasão e infiltração do *M. tuberculosis* no hospedeiro.²⁴ Além disso, foram identificados casos de tuberculose extrapulmonar, sendo os tipos mais frequentes a pleural (27%) e a linfonodal periférica (28%). Isso pode ser um indicativo de que nessas pacientes com tuberculose extrapulmonar houve uma falha

do sistema imunológico em impedir que o bacilo da tuberculose se estendesse além do parênquima pulmonar.^{25,26}

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, o desenho do estudo foi baseado em dados retrospectivos, o que pode incluir viés de seleção. No entanto, seguimos rigorosamente os critérios de inclusão e exclusão para minimizar possíveis vieses. Em segundo lugar, a pesquisa foi realizada em uma região geográfica específica do Brasil, o que pode limitar a generalização dos resultados para outras localidades. Apesar disso, nossos achados são de grande relevância, visto que a literatura ainda carece de informações sobre os fatores que podem aumentar a mortalidade por coinfeção de COVID-19 e tuberculose no Brasil. Além disso, considerando que houve subnotificação de casos de tuberculose durante a pandemia, associada a uma grande quantidade de tuberculose latente em circulação no país e ao fato de que o vírus SARS-CoV-2 ainda está em circulação, recomendamos a priorização dos pacientes com tuberculose no calendário de vacinação contra a COVID-19. Essa medida é de grande importância para a saúde pública, já que uma parte significativa da população brasileira está vulnerável aos fatores de risco identificados em nosso estudo.

CONCLUSÃO

Nossos achados corroboram com estudos que demonstraram o alto risco de mortalidade associado à coinfeção de tuberculose e COVID-19. Identificamos que pacientes com tuberculose, especialmente homens de meia-idade, diabéticos, que abandonaram o tratamento e foram hospitalizados devido à infecção pelo coronavírus, apresentaram maior risco de morte em comparação àqueles que possuíam apenas tuberculose. Esses resultados reforçam a urgência de retomar os serviços de testagem e monitoramento do tratamento da tuberculose no Brasil, comprometidos durante a pandemia. Além disso, é essencial ampliar a cobertura vacinal contra a COVID-19 entre esses pacientes.

Recomenda-se que novos estudos sejam realizados para avaliar o impacto da vacinação contra a COVID-19 nos fatores identificados como responsáveis pelo aumento do risco de morte em pacientes com tuberculose infectados pelo coronavírus.

Agradecimentos

Agradecemos à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de doutorado.

Conflitos de interesse

Os autores declaram inexistência de conflito de interesses na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Starshinova A, Guglielmetti L, Rzhapishevskaya O, Ekaterincheva O, Zinchenko Y, Kudlay D. Diagnostics and management of tuberculosis and COVID-19 in a patient with pneumothorax (clinical case). J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2021;24:100259. doi: 10.1016/j.jctube.2021.100259.



Todo conteúdo desta revista está licenciado em Creative Commons CC BY 4.0.

2. Migliori G, Thong P, Akkerman O, Alffenaar J, Álvarez-Navascués F, Assao-Neino M, et al. Worldwide effects of coronavirus disease pandemic on tuberculosis services, January–April 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:2709. doi: 10.3201/eid2611.203163.
3. Visca D, Ong C, Tiberi S, Centis R, D’ambrosio L, Chen B, et al. Tuberculosis and COVID-19 interaction: a review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology.* 2021;27:151-65. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.12.012.
4. Daneshmandi Z, Pourdowlat G, Rekabi M, Honarpisheh P, Mirzendedel M, Sadati E, et al. Coronavirus disease 2019 and *Mycobacterium tuberculosis* reactivation and coinfections: A review of the literature. *J Prev Diagn Treat Strategies Med.* 2022;1:76. doi: 10.4103/jpdtm.jpdtm_6_22.
5. Luke E, Safford K, Shirazi G, Venketaraman V. TB and COVID-19: an exploration of the characteristics and resulting complications of co-infection. *Front Biosc (Schol Ed).* 2022;14:6. doi: 10.31083/j.fbs1401006.
6. Kumar R, Bhattacharya B, Meena V, Soneja M, Wig N. COVID-19 and TB co-infection - Finishing touch in perfect recipe to severity or death. *J Infect.* 2020;81:39-40. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.062.
7. TB/COVID-19 global study group. Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort. *Eur Respir J.* 2022;59:2102538. doi: 10.1183/13993003.02538-2021.
8. Diebold S, Kaisho T, Hemmi H, Akira S, Sousa C. Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA. *Science.* 2004;303(5663):1529-31. doi: 10.1126/science.1093616.
9. Boehme K, Compton T. Innate sensing of viruses by toll-like receptors. *J Virol.* 2004;78(15): 7867-73. doi: 10.1128/jvi.78.15.7867-7873.2004.
10. Berghöfer B, Frommer T, Haley G, Fink L, Bein G, Hackstein H. TLR7 ligands induce higher IFN- α production in females. *J Immunol.* 2006;177(4):2088-96. doi: 10.4049/jimmunol.177.4.2088.
11. Marriott I, Huet-Hudson Y. Sexual dimorphism in innate immune responses to infectious organisms. *Immunol Res.* 2006;34:177-92. doi: 10.1385/IR.34:3:177.
12. Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal E, Kinnear C, Möller M. The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Hum Genomics.* 2019;13(1):1-12. doi: 10.1186/s40246-018-0185-z.
13. Chanana N, Palmo T, Sharma K, Kumar R, Graham B, Pasha Q. Sex-derived attributes contributing to SARS-CoV-2 mortality. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;319(3):562-7. doi: 10.1152/ajpendo.00295.2020.
14. Hewagama A, Patel D, Yarlagadda S, Strickland F, Richardson B. Stronger inflammatory/cytotoxic T-cell response in women identified by microarray analysis. *Genes Immun.* 2009;10(5):509-16. doi: 10.1038/gene.2009.12.
15. Shepherd R, Cheung A, Pang K, Saffery R, Novakovic B. Sexual dimorphism in innate immunity: the role of sex hormones and epigenetics. *Front Immunol.* 2021;11:604000. doi: 10.3389/fimmu.2020.604000.
16. Takahashi T, Ellingson M, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature.* 2020;588(7837):315-20. doi: 10.1038/s41586-020-2700-3.
17. Bwire G. Coronavirus: why men are more vulnerable to COVID-19 than women? *SN Compr Clin Med.* 2020;2(7):874-6. doi: 10.1007/s42399-020-00341-w.
18. Salah H, Mehta J. Hypothesis: sex-related differences in ACE2 activity may contribute to higher mortality in men versus women with COVID-19. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2021;26(2):114-8. doi: 10.1177/1074248420967792.
19. Faurholt-Jepsen D, Range N, PrayGod G, Jeremiah K, Faurholt-Jepsen M, Aabye M, et al. Diabetes is a strong predictor of mortality during tuberculosis treatment: a prospective cohort study among tuberculosis patients from Mwanza, Tanzania. *Trop Med Int Health.* 2013;18(7):822-9. doi: 10.1111/tmi.12120.
20. Ayelign B, Negash M, Genetu M, Wondmagegn T, Shibabaw T. Immunological impacts of diabetes on the susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol Res.* 2019;2019:1-8. doi: 10.1155/2019/6196532.
21. Kumar N, Babu S. Influence of diabetes mellitus on immunity to human tuberculosis. *Immunology.* 2017;152(1):13-24. doi: 10.1111/imm.12762.
22. Aggarwal A, Agarwal R, Dhooria S, Prasad K, Sehgal I, Muthu V. Active pulmonary tuberculosis and coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2021; 16(10):1-21. doi: 10.1371/journal.pone.0259006.
23. Sy K, Haw N, Uy J. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19. *Infect Dis.* 2020; 52(12):902-7. doi: 10.1080/23744235.2020.1806353.
24. Lin C, Chen T, Lu P, Lai C, Yang Y, Lin W, et al. Effects of gender and age on development of concurrent extrapulmonary tuberculosis in patients with pulmonary tuberculosis: a population based study. *PLoS One.* 2013;8:63936. doi: 10.1371/journal.pone.0063936.
25. Banta J, Ani C, Bvute K, Lloren J, Darnell T. Pulmonary vs. extra-pulmonary tuberculosis hospitalizations in the US [1998–2014]. *J Infect Public Health.* 2020;13:131-9. doi: 10.1016/j.jiph.2019.07.001.
26. Pang Y, An J, Shu W, Huo F, Chu N, Gao M, et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis among inpatients, China, 2008–2017. *Emerg Infect Dis.* 2019;25:457. doi: 10.3201/eid2503.180572.

Como citar este artigo:

Santana JS, Pinheiro IO, Cavalcanti TM, Figueiredo JL, Montarroyos UR. Fatores contribuintes para morte por coinfeção de tuberculose e COVID-19 em uma coorte no Nordeste do Brasil. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba.* 2025;27:e65358. doi: 10.23925/1984-4840.2025v27a8.



Todo conteúdo desta revista está licenciado em Creative Commons CC BY 4.0.