



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

GIOVANNA VIANA DO SACRAMENTO

**IMPACTO DA COVID-19 NO PANORAMA DA
TUBERCULOSE EM RECIFE**

Recife
2024

GIOVANNA VIANA DO SACRAMENTO

**IMPACTO DA COVID-19 NO PANORAMA DA
TUBERCULOSE EM RECIFE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Dra. Michelle Christiane da Silva Rabello

Coorientador: Dr. Ulisses Ramos Montarroyos

Recife
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Sacramento, Giovanna Viana do.

Impacto da COVID-19 no panorama da tuberculose / Giovanna Viana do Sacramento. - Recife, 2024.

58 p : il., tab.

Orientador(a): Michelle Christiane da Silva Rabello

Cooorientador(a): Ulisses Ramos Montarroyos

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2024.

Inclui referências.

1. Mycobacterium tuberculosis. 2. COVID-19. 3. Coinfecção. 4. Doenças respiratórias. I. Rabello, Michelle Christiane da Silva. (Orientação). II. Montarroyos, Ulisses Ramos. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

GIOVANNA VIANA DO SACRAMENTO

**IMPACTO DA COVID-19 NO PANORAMA DA TUBERCULOSE EM
RECIFE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Biomedicina da Universidade
Federal de Pernambuco, como
pré-requisito à obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Michelle Cristiane da Silva Rabello
Fiocruz - Instituto Aggeu Magalhães/Departamento de Imunologia

Ma. Melayne Rocha Aciole
Fiocruz - Instituto Aggeu Magalhães/Departamento de imunologia

Ma. Thays Maria Costa de Lucena
Universidade Federal de Pernambuco/Setor de Biologia Molecular

Dedico este trabalho à minha família, especialmente aos meus pais, pelo imenso esforço e sacrifício que fizeram para que eu chegasse até aqui.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão à minha orientadora, Dra. Michelle Rabello, pela oportunidade de fazer parte de seu grupo de pesquisa, por ter me guiado com paciência, por incentivar meu crescimento acadêmico e confiar nas minhas capacidades até o fim. Sou grata também ao meu grupo de pesquisa, em especial ao meu mestrando Santhiago e à minha parceira de laboratório, Renata. Nos tornamos grandes amigos e tenho imenso prazer em tê-los ao meu lado. Agradeço também aos meus amigos e integrantes do Laboratório de Imunoparasitologia (LIMP), que são muitos para citar, mas que me acolheram de braços abertos, aconselharam, incentivaram e, de forma direta ou indireta, contribuíram para a construção deste projeto. Agradeço também ao CNPq e à Fiocruz pela bolsa de pesquisa que me foi confiada e pelos demais recursos que permitiram a minha trajetória na área acadêmica e a concretização deste projeto.

Agradeço sinceramente aos amigos que fiz ao longo da graduação e que levo comigo até hoje; a presença de vocês tornou a experiência universitária muito mais leve e agradável. Agradeço ao meu parceiro, Yago Dias, pelo companheirismo, compreensão e incentivo. Você foi um dos pilares para o meu crescimento acadêmico e pessoal. Agradeço também à minha segunda família, Silvanete e Joseylton Dias, pelo carinho e apoio que me deram até aqui.

Gostaria de agradecer à minha pequena-grande família por me apoiarem e incentivarem durante essa jornada; aos meus tios Evandro, Juliana, Eduardo e Klécia Viana, e também à Fernanda Salustiano pelos conselhos. Agradeço a Felipe e Sofia, que são meus irmãos, mas também meus maiores amigos. Agradeço à minha tia Aleksandra pelo cuidado, mas também pelo apoio mútuo no momento mais difícil das nossas vidas. Agradeço ao meu pai, Adilson Sacramento, por muitas coisas, mas, acima de tudo, pelos esforços e sacrifícios que fez por meus irmãos e por mim.

Agradeço, por fim, àqueles que já não estão mais aqui, meus avós Eugênia, Gamaliel, José Pereira e Expedita, pelo tempo precioso que tivemos juntos, mesmo que breve. E, por fim, agradeço à minha mãe, Márcia, por tudo; é por ela que dou sempre o meu melhor.

“There's nothing better than a world where
everybody just trying to make each other laugh”

Matthew Perry

SACRAMENTO, Giovanna. **IMPACTO DA COVID-19 NO PANORAMA DA TUBERCULOSE EM RECIFE**. 2024. 59. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.

RESUMO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa histórica que ainda apresenta altas taxas de incidência e mortalidade em países emergentes, como Índia, China e Brasil, ocupando posição de destaque entre as doenças infectocontagiosas mais mortais do mundo. Em Recife, a TB é um problema de saúde pública significativo e enfrenta desafios relacionados ao diagnóstico precoce, ao tratamento e ao acompanhamento dos pacientes, e, com a chegada da COVID-19, o controle da TB piorou devido ao sobrecarregamento nos serviços de saúde. A COVID-19, é uma doença infectocontagiosa que, em 2022, foi capaz de superar o número de mortes da TB. Devido às semelhanças entre essas duas enfermidades e o impacto que uma co-infecção pode ter na progressão da TB, este estudo observacional do tipo caso-controle buscou avaliar o impacto da COVID-19 no perfil de morbimortalidade da TB entre o período de 2017 a 2022 no Recife e analisou os fatores de risco associados à ocorrência da evolução clínica e da mortalidade entre os casos TB/COVID-19. A análise foi realizada a partir dos dados secundários dos bancos de notificação dos casos de TB (SINAN), dos casos de COVID (eSUS e Notifica-PE) e do Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM) do município de Recife. O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética de pesquisa (CAAE: 68706023.3.0000.5190). As informações coletadas foram submetidas à análise no programa STATA 14 e os dados analisados foram considerados como estatisticamente significativo a um P -value $<0,05$. Nossos resultados sugerem que o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com TB em Recife não sofreu mudanças devido a COVID-19. Pacientes com HIV apresentaram efeito protetor para desenvolvimento de COVID-19 grave (OR = 0.75, p -value = 0.000). TB mista têm maior chance de desenvolver COVID grave (OR = 4.91, p -value = 0.000), assim como pacientes que abandonaram o tratamento de TB (OR = 4.08, p -value = 0.000) ou foram transferidos de locais de assistência (OR = 4.78; p -value = 0.000). O grupo C (TB/COVID-19 grave) apresentou efeito protetor para óbito por TB, e quase 200 vezes maior chance de óbito por COVID-19 (198.8; p -value = 0.000). Ademais, a integração desses dados epidemiológicos e clínicos possibilita formular estratégias de saúde pública mais eficazes, garantindo melhor cuidado para os pacientes e uma resposta mais eficiente às emergências de saúde global.

Palavras-chave: *Mycobacterium tuberculosis*. COVID-19. Coinfecção. Doenças respiratórias

SACRAMENTO, Giovanna. **IMPACT OF COVID-19 ON THE TUBERCULOSIS SCENARIO IN RECIFE**. 2024. 59. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is a historic infectious disease that still presents high rates of incidence and mortality in emerging countries such as India, China, and Brazil, holding a prominent position among the deadliest infectious diseases worldwide. In Recife, TB is a significant public health issue, facing challenges related to early diagnosis, treatment, and patient follow-up. With the arrival of COVID-19, TB control worsened, overwhelming healthcare services. COVID-19, an infectious disease, surpassed TB in the number of deaths in 2022. Due to the similarities between these two diseases and the impact that co-infection may have on the progression of TB, this observational case-control study aimed to assess the impact of COVID-19 on the morbidity and mortality profile of TB from 2017 to 2022 in Recife and analyze the risk factors associated with clinical progression and mortality among TB/COVID-19 cases. The analysis was performed using secondary data from the TB case notification databases (SINAN), COVID case databases (eSUS and Notifica-PE), and the Mortality Information System (SIM) in Recife. The present study was approved by the Research Ethics Committee (CAAE: 68706023.3.0000.5190). The information collected was analyzed using STATA 14, and data were considered statistically significant with a P-value <0.05. Our results suggest that the epidemiological and clinical profile of TB patients in Recife did not change due to COVID-19. HIV-positive patients showed a protective effect against the development of severe COVID-19 (OR = 0.75, p-value = 0.000). Patients with mixed TB had a higher chance of developing severe COVID (OR = 4.91, p-value = 0.000), as well as patients who abandoned TB treatment (OR = 4.08, p-value = 0.000) or were transferred from healthcare facilities (OR = 4.78; p-value = 0.000). Group C (TB/Severe COVID-19) showed a protective effect for TB-related deaths but nearly 200 times higher risk of death from COVID-19 (198.8; p-value = 0.000). Furthermore, the integration of these epidemiological and clinical data allows for the formulation of more effective public health strategies, ensuring better care for patients and a more efficient response to global health emergencies.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*. COVID-19. Coinfection. Respiratory disease.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Número estimado de incidência de casos de TB no mundo em 2022.	17
Figura 2 – Taxa estimada de incidência de TB nas Américas, em 2019.	18
Figura 3 – Coeficiente de incidência da TB por Unidades Federativas, em 2023.	19
Figura 4 – Coeficiente de incidência de TB, de 2012 a 2021, no Brasil.	20
Figura 5 – Coeficiente de mortalidade por TB de 2012 a 2021, no Brasil.	22
Figura 6 – Número de casos novos de TB notificados entre 2012 a 2022 nas populações em situação de vulnerabilidade no Brasil.	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais métricas da vigilância da COVID-19 no Brasil, 2020-2024.	27
Tabela 2 – Comparação do perfil dos casos de TB de 2017 a 2019 e de 2020 a 2022 da COVID-19.	38
Tabela 3 – Análise dos fatores de risco do agravamento dos casos de TB no Recife, de 2020 a 2022.	43
Tabela 4 – Comparação das causas de óbitos dos casos de TB antes e depois da COVID-19.	48
Tabela 5 – Análise comparativa das causas de óbitos no Recife, de 2020 a 2022.	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DCV	Doenças Cardiovasculares
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ILTB	Infecção Latente de Tuberculose
<i>Mtb</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MIS-C	Síndrome Inflamatória Multissistêmica em crianças
OMS	Organização Mundial da Saúde
PPL	Pessoa privada de liberdade
PVHA	Pacientes Vivendo com HIV ou AIDS
RMR	Região Metropolitana do Recife
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SCI	Índice de Cobertura dos Serviços
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos e Notificação
SRA	Síndrome Respiratória Aguda
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SUS	Sistema Único de Saúde
SVSA	Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
TB	Tuberculose
TBDR	Tuberculose Droga Resistente
TBe	Tuberculose Extrapulmonar
TBgp	Tuberculose ganglionar periférica
VAP	Pneumonia Associada à Ventilação

SUMÁRIO

1	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
1.1	Tuberculose: História e clínica	16
1.2	A epidemiologia da tuberculose e panorama da doença no Brasil	17
1.3	Fatores de risco da tuberculose	24
1.4	COVID-19: História e epidemiologia	26
1.5	A clínica e os fatores de risco da COVID-19	27
1.6	Interação entre as doenças e as possíveis implicações clínicas	29
1.7	Impacto da COVID nas políticas e serviços de saúde	30
2	OBJETIVOS	32
2.1	Objetivo Geral	32
2.2	Objetivos Específicos	32
3	METODOLOGIA	33
3.1	Desenho do estudo	33
3.2	Coleta e processamento	34
3.3	Análise de dados	34
3.4	Aspectos éticos	35
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
4.1	Comparação do panorama da tuberculose antes e depois da COVID-19	40
4.2	Análise dos fatores de risco associados ao agravamento da COVID-19 por tuberculose	41
4.3	Análise das causas dos óbitos dos pacientes com tuberculose antes e após 2020	46
5	CONCLUSÃO	49
	REFERÊNCIAS	50

INTRODUÇÃO

A Tuberculose (TB) é uma doença de caráter infeccioso transmitida por vias respiratórias e causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). Essa doença afeta os seres humanos há milhares de anos e, apesar de ser uma infecção curável, ainda faz parte do *ranking* de doenças que se apresentam como principal causa de mortes por um único agente infeccioso no mundo, exceto durante o período pandêmico da COVID-19, doença causada pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave coronavírus-2 (SARS-CoV-2), no qual o SARS-CoV-2 superou os óbitos por TB (WHO, 2023).

A COVID-19, foi responsável pela morte de milhares de pessoas. Essa infecção desafiou o sistema de saúde mundial que foi incapaz de controlar a pandemia, resultando na sobrecarga dos serviços de saúde e na falta de unidades de terapia intensiva, de profissionais de saúde e de equipamento de proteção individual (Rahimi-Ardabili *et al*, 2024). A quarentena e o isolamento social impostas como estratégias para o controle da transmissão do SARS-CoV-2 não foram suficientes para controlar a propagação desse vírus (Nussbaumer-Streit *et al*, 2020; Da Silva *et al*, 2021).

A pandemia da COVID-19 alterou a vida de milhares de pessoas causando um significativo impacto na economia e na saúde pública de toda a sociedade. A fim de sanar essa emergência global, os sistemas de saúde foram reestruturados passando a priorizar os esforços médicos e as estruturas hospitalares para sua contingência. Conseqüentemente, outras doenças infecciosas, como a tuberculose, foram sendo mais negligenciadas (Roberts, 2021).

Assim como a TB, a COVID-19 é transmitida por via respiratória e afeta os pulmões. Fatores de risco como idade e comorbidades como diabetes, hipertensão, doenças respiratórias crônicas, entre outras, também estão associados a complicações em ambas as infecções (Hanis *et al*, 2022). O paciente acometido com doença respiratória prévia, incluindo doença pulmonar intersticial, apresenta função pulmonar prejudicada, resultando em uma resposta imune deficiente que propicia aumento do risco de desenvolvimento de COVID grave e maior risco de mortalidade (Chiner-Vives *et al*, 2022).

O panorama da COVID-19 dificultou o acesso aos serviços de saúde no período de 2020, bem como, piorou as condições de vida da população. O baixo

nível socioeconômico, a desnutrição, a moradia precária e a ventilação inadequada favorecem o desenvolvimento da TB e a conversão da forma latente para a TB ativa (Williany *et al*, 2024). Ademais, a pandemia prejudicou o plano de controle da TB, pois para manejo adequado é necessário o diagnóstico precoce dos casos de TB ativa, a identificação das pessoas expostas/infectadas, o acesso à medicação e o controle da adesão ao tratamento (Dretzke *et al*, 2024).

Dentre as recomendações preventivas descritas no protocolo da Organização Mundial da Saúde (OMS), o principal desafio enfrentado foi o correto cumprimento do distanciamento social, tendo em vista que pacientes com TB geralmente vivem em moradias superlotadas com condições de higiene precárias, aumentando o risco de contaminação por COVID-19 (WHO, 2023; Hargreaves *et al*, 2011).

Devido à imunidade deprimida e o dano pulmonar, os pacientes com TB que adoecem com COVID-19 podem ter desfechos desfavoráveis, elevando o risco de morbidade, hospitalização e mortalidade desses pacientes (Migliori, 2022). Atualmente são vastos estudos a respeito da interação entre a TB e a COVID-19 em âmbito mundial, porém pesquisas a nível nacional e regional permanecem escassas. É crucial que sejam realizadas pesquisas científicas nacionais para aprofundar o entendimento sobre o padrão clínico, o manejo e o prognóstico dessas infecções em nossa população.

O progresso dos países na meta de erradicar a TB é monitorado pela OMS por meio do Índice de Cobertura dos Serviços (SCI), que tem uma relação proporcional com os avanços alcançados. Atualmente, o Brasil faz parte da pequena parcela de países a alcançar os maiores valores de SCI do mundo, com 80 pontos, apresentando o dobro de progressos em relação à maioria dos países relatados pela OMS. No entanto, o país ainda figura entre os 30 países com alta carga de TB e de coinfeção com o HIV (WHO, 2023).

Em 2023, o Brasil registrou 80.012 casos novos de TB e o Estado de Pernambuco se destaca por apresentar uma das maiores taxas de incidência e de mortalidade por TB no país, com o município de Recife sendo considerado uma região endêmica para a doença, com altos índices de incidência, atingindo no ano de 2023 cerca de 115,8 casos por 100 mil habitantes (Recife, 2024) (Brasil, 2024a). Diante desses indicadores epidemiológicos da TB e da gravidade da pandemia da COVID 19, é importante conhecer o padrão clínico-epidemiológico dos casos de

TB/COVID-19 na população recifense e avaliar o impacto da COVID-19 no agravamento clínico e na mortalidade desses pacientes, visando auxiliar as políticas públicas de saúde na formulação de diretrizes para a gestão e cuidados em situações de novos surtos de COVID ou outras novas doenças infectocontagiosas.

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 TUBERCULOSE: HISTÓRIA E CLÍNICA

A TB é uma doença infecciosa causada pelo bacilo gram positivo *Mycobacterium tuberculosis*, um organismo com alta capacidade de adaptação e sobrevivência em ambientes desfavoráveis (Youngblom *et al*, 2024; Saviola *et al*, 2013). Ainda entre o século XVIII e XIX, a tuberculose se tornou uma epidemia em várias partes da Europa, principalmente em lugares com condições de vida precárias, como as cidades industriais (Glaziou *et al*, 2018). O *Mtb* pode também ser chamado de bacilo de Koch, em homenagem ao médico que fez sua descoberta e identificação, no final do século XIX, Robert Koch, estabelecendo um marco na história da microbiologia e medicina (Koch, 1882).

A TB é transmitida por vias aéreas, através de gotículas expelidas por pacientes bacilíferos ao espirrar, tossir ou apenas falar (Nduba *et al*, 2024). A TB apresenta uma variedade de sintomas, sendo os mais comuns: tosse persistente, fadiga, fraqueza, perda de peso e suores noturnos. Esses sintomas podem ser imperceptíveis inicialmente, contribuindo para o diagnóstico e tratamento tardios e, assim, favorecendo para disseminação da doença e desenvolvimento da gravidade do quadro (Tedla *et al*, 2020).

O *Mtb* apresenta como principal sítio de infecção o pulmão, devido ao seu ambiente úmido e quente; porém, desde sua origem o bacilo também possui a capacidade de infectar outros órgãos como a coluna vertebral, a medula óssea, e até mesmo o sistema nervoso central (SNC), ocasionando as formas extrapulmonares óssea, miliar e meningoencefálica, respectivamente (Alsayed *et al*, 2023). A meningoencefálica é a forma mais grave da doença, apresentando altas taxas de mortalidade e ocasionando sequelas neurológicas permanentes, conferindo-a status de emergência médica (Zhu *et al*, 2023).

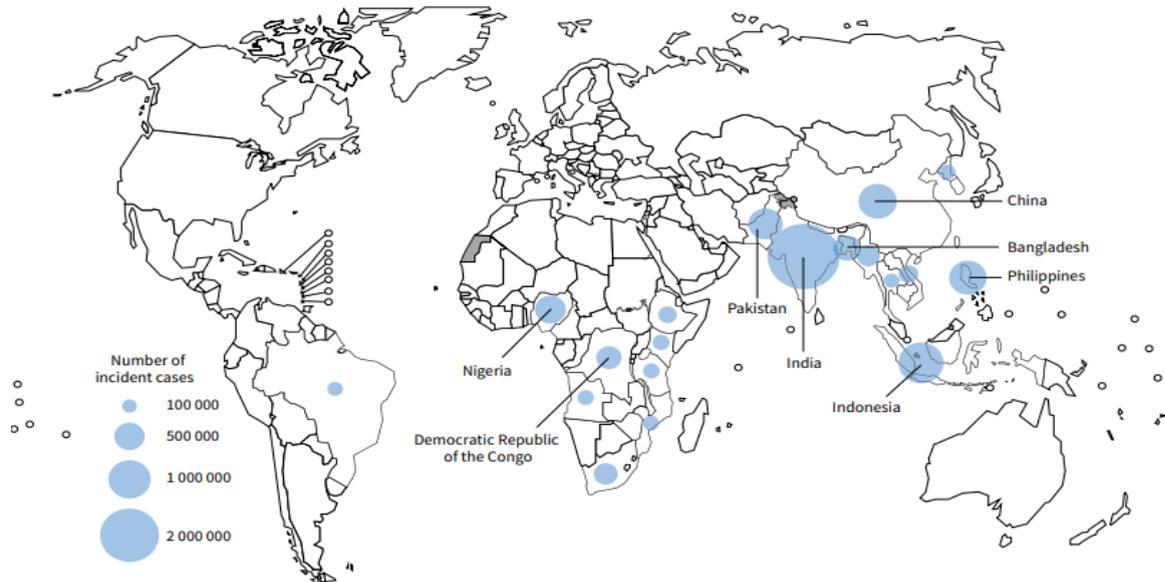
A TB apresenta um tratamento preconizado de acordo com as recomendações e diretrizes da OMS, o qual é eficaz e fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (WHO, 2022). O regime terapêutico é variável e depende de diferentes fatores, como a presença de resistência a antibióticos, sítio infectado e outras condições do paciente. Embora o tratamento seja eficaz, essencial e gratuito,

ele é um processo longo, com prazo mínimo de 6 meses, e que pode acarretar em muitos efeitos colaterais, variando de alterações no sono até mesmo a psicoses (Arya *et al*, 2015). Desta forma, contribuindo para o abandono do tratamento por parte dos pacientes.

1.2 A EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE E PANORAMA DA DOENÇA NO BRASIL

Apesar de ser uma doença com registros que datam milhares de anos, a TB ainda se encontra altamente incidente no mundo atual. Geograficamente, a maior parcela da população acometida com TB se encontra no sudeste asiático. A Índia lidera as maiores taxas de incidência de TB do mundo, seguida por Indonésia e Filipinas (Figura 1) (WHO, 2023). A TB nas Américas se encontra irregularmente distribuída, apresentando números cada vez menores na América do Norte, porém a incidência da doença se mantém na América Latina e Caribe.

Figura 1: Número estimado de incidência de casos de TB no mundo em 2022.

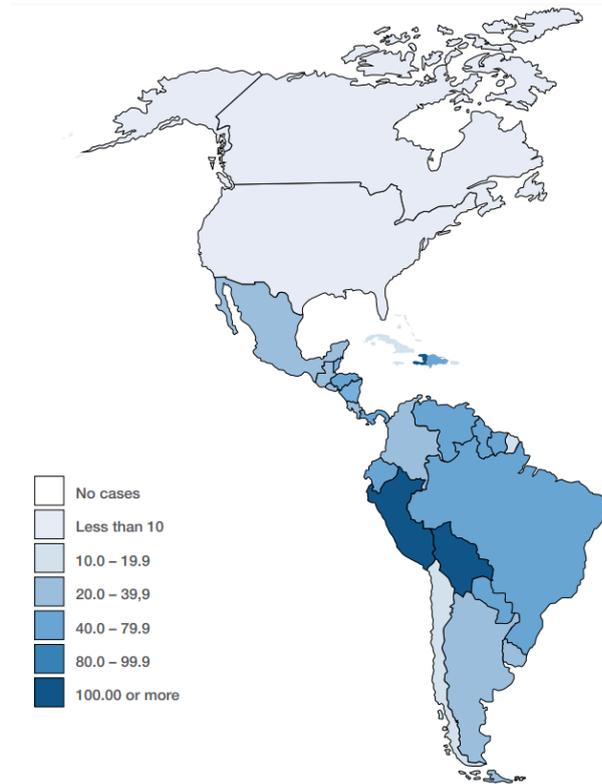


Fonte: WHO, 2023.

Entre 2015 e 2021, o número de mortes registrado em todo o Mundo por TB foi estimado em 1,6 milhões, com a Região das Américas apresentando 31% desse índice. A América Central e Latina são duas das regiões de carga mais significativa de TB, apresentando em 2019 as maiores taxas de incidência do continente inteiro

(Figura 2), com liderança do Haiti (168/100 mil hab.), seguido por Peru (116/100 mil hab.) e Bolívia (105/100 mil hab.) (OECD, 2023).

Figura 2: Taxa estimada de incidência de TB nas Américas, em 2019.

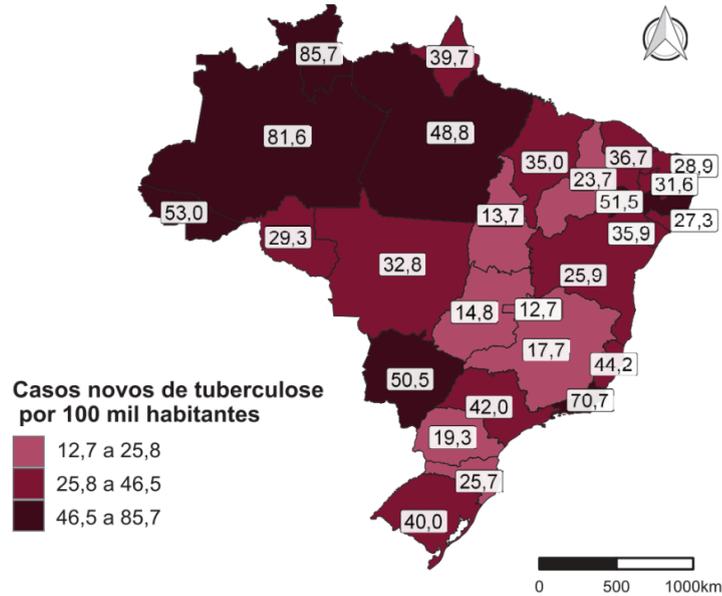


Fonte: PAHO, 2021.

Assim como outros países do continente Americano, o Brasil tem se empenhado cada vez mais ao longo dos anos para combater a TB. Em 2017, o Brasil ficou em 20º lugar em carga da doença e em coinfeção por HIV, resultando na criação e implementação do "Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública". As medidas estabelecidas pelo Plano Nacional visaram a adoção de medidas que garantem acesso aos métodos diagnósticos e fortalecem a rede de diagnóstico (Brasil, 2017; Brasil, 2021a).

Apesar dos esforços, o Brasil ainda integra o ranking dos 30 países com maior número de casos de TB do mundo, concentrando cerca de 1/3 de todos os casos de TB das Américas (Brasil, 2021a), com estados atingindo até 85,7 casos de TB por 100.000 habitantes, em 2023 (Figura 3).

Figura 3: Coeficiente de incidência da TB por Unidades Federativas, em 2023.



Fonte: Brasil, 2024a.

Há muito tempo a TB é considerada uma doença negligenciada, que afeta diferentes populações de forma desigual. Ela já foi inúmeras vezes relatada como intimamente dependente a fatores sociodemográficos como pobreza, baixo grau de escolaridade e faixa etária (Bai & Ameyaw, 2024). Isso a torna extremamente preocupante para a população brasileira, que é marcada pelo alto nível desigualdade social e falta de serviços fundamentais, como saneamento básico (IBGE, 2023a).

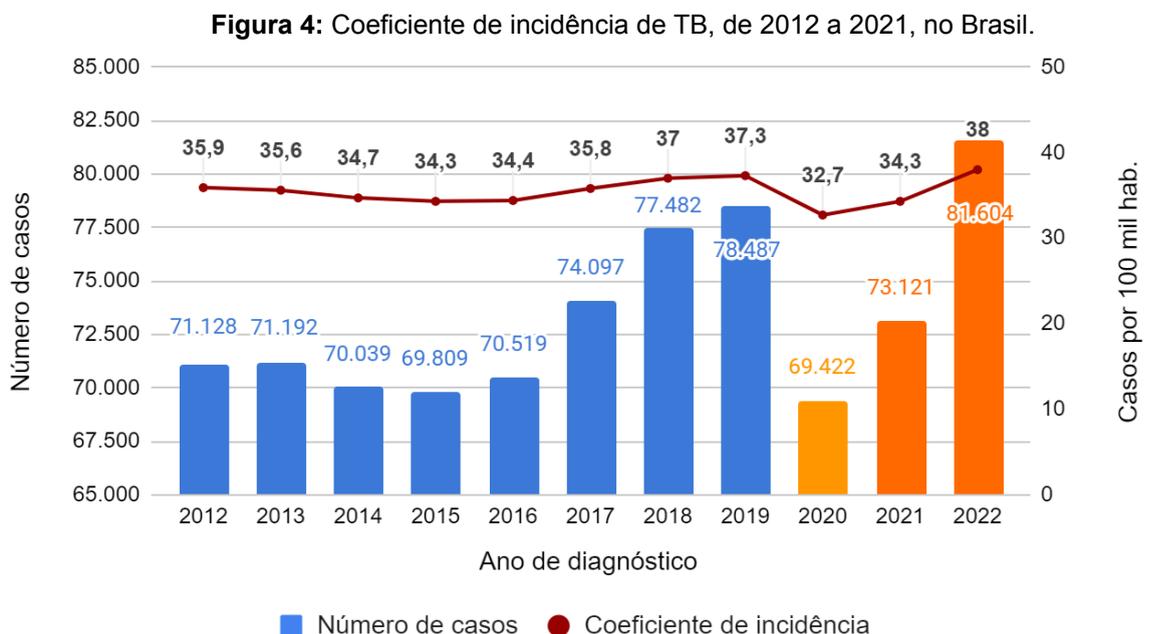
Segundo a literatura, a doença atinge principalmente populações de baixa renda e vulneráveis. Homens pardos, com idades entre 20 a 35 anos, representam a maioria dos casos de TB no Brasil, totalizando 69% dos casos (WHO, 2023). A maior parte destes pacientes se encontram nas regiões do país que também são caracterizadas como as mais afetada pela pobreza, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (IBGE, 2023a), destacando a estreita relação entre tuberculose, condições socioeconômicas desfavoráveis e desigualdade social.

Embora Pernambuco não seja tecnicamente classificado como epidêmico para a TB, ele apresenta altas taxas de incidência, superando a média de notificações nacional e se configurando como uma das regiões brasileiras mais afetadas. Entre 2018 a 2022, o estado apresentou um aumento maior que 20% no número de casos notificados, atingindo 30.500 casos, segundo o Sinan-TB (Rodrigues *et al*, 2023). Já no ano de 2023, Pernambuco ocupou uma das maiores

posições no ranking de TB entre os estados brasileiros, apresentando a 5º maior incidência e o 4º maior coeficiente de mortalidade (Pernambuco, 2024).

A maior parcela dos casos de TB de Pernambuco são oriundos da Região 1 do estado, que compreende toda a extensão da Região Metropolitana do Recife (RMR), incluindo Recife. Em 2023, apenas a Região 1 foi responsável por mais de 65% das notificações do estado de PE, totalizando 4.275 casos novos de TB (Pernambuco, 2024), desses, apenas Recife apresentou um total de 2.000 casos notificados (Recife, 2024). Em Recife, a TB é um problema de saúde pública significativo, com desafios relacionados ao diagnóstico precoce, ao tratamento e ao acompanhamento dos pacientes. Esses fatores contribuíram para que atualmente a cidade seja reconhecida como endêmica para TB (Felix *et al*, 2024).

Segundo dados do Ministério da Saúde, diversos fatores sociais, como aumento do desemprego e a desigualdade social (Brasil, 2021a; Brasil, 2023b), além da busca ativa de pacientes e melhora no diagnóstico após a implementação do teste rápido nos locais com maiores incidência da doença foram responsáveis por um aumento significativo no coeficiente de incidência nacional da TB a partir de 2017 (Figura 4), ano de implementação do Plano Nacional (Brasil, 2017)

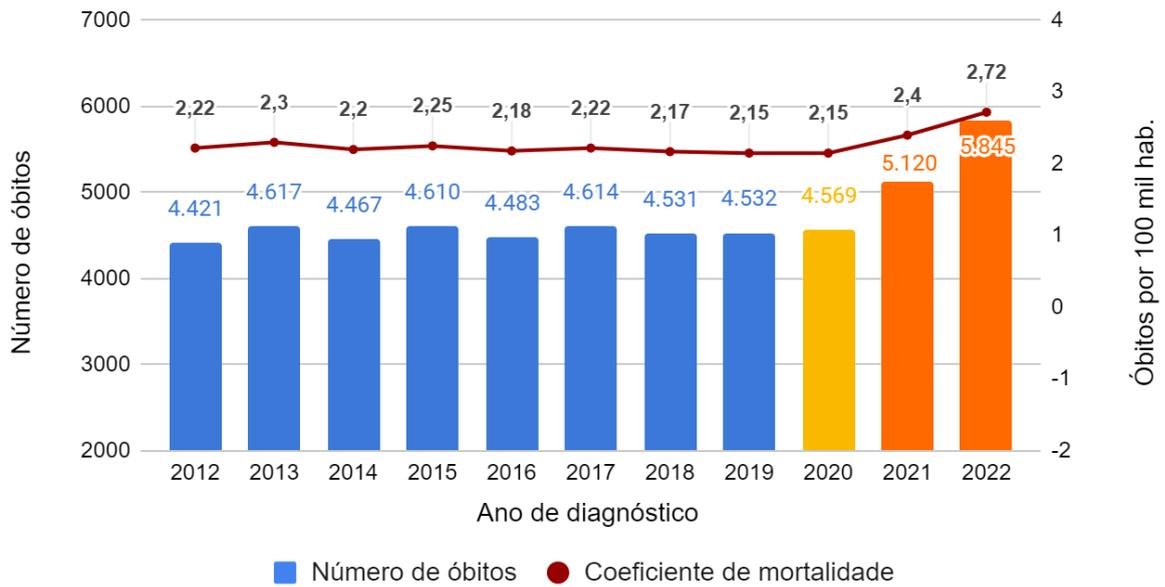


Legenda: Períodos em azul: pré-COVID-19; Períodos em amarelo: Início da COVID-19; Períodos em laranja: pós-COVID-19. **Fonte:** Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Adaptado da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, 2023.

As medidas estabelecidas pelo Plano Nacional foram também um dos responsáveis por diminuir o número de casos subnotificados (Brasil, 2017; Brasil, 2018). A implementação de estratégias e ações nos serviços de saúde buscaram aprimorar a qualidade do diagnóstico e tratamento dos pacientes, resultando no aumento do número de notificações de TB nos anos seguintes devido ao diagnóstico precoce, tratamento imediato e acompanhamento supervisionado durante o processo terapêutico (Brasil, 2021c).

O início de 2020 foi marcado por forte interrupção nos métodos diagnósticos e acompanhamento de muitas enfermidades, uma delas a TB (Brasil, 2021b; Brasil, 2023b). O confinamento, o medo de sair de casa, a redução de profissionais nos serviços de saúde, além da falta de acesso e a redução dos atendimentos nos serviços de saúde foram fatores que levaram a uma queda significativa na notificação de casos de tuberculose em 2020 (Figura 4) (Brasil, 2024b; Riera *et al*, 2021). Entretanto, em 2021, a situação da COVID-19 se encontrava mais controlada, com as vacinas disponíveis e distribuídas à população, e o *lockdown* deixou de ser obrigatório, permitindo maior circulação de pessoas nas ruas (Brasil, 2021b). Esse relaxamento contribuiu para o aumento da busca por serviços de saúde, possivelmente resultando em maior número de diagnósticos e notificações de TB (WHO, 2023).

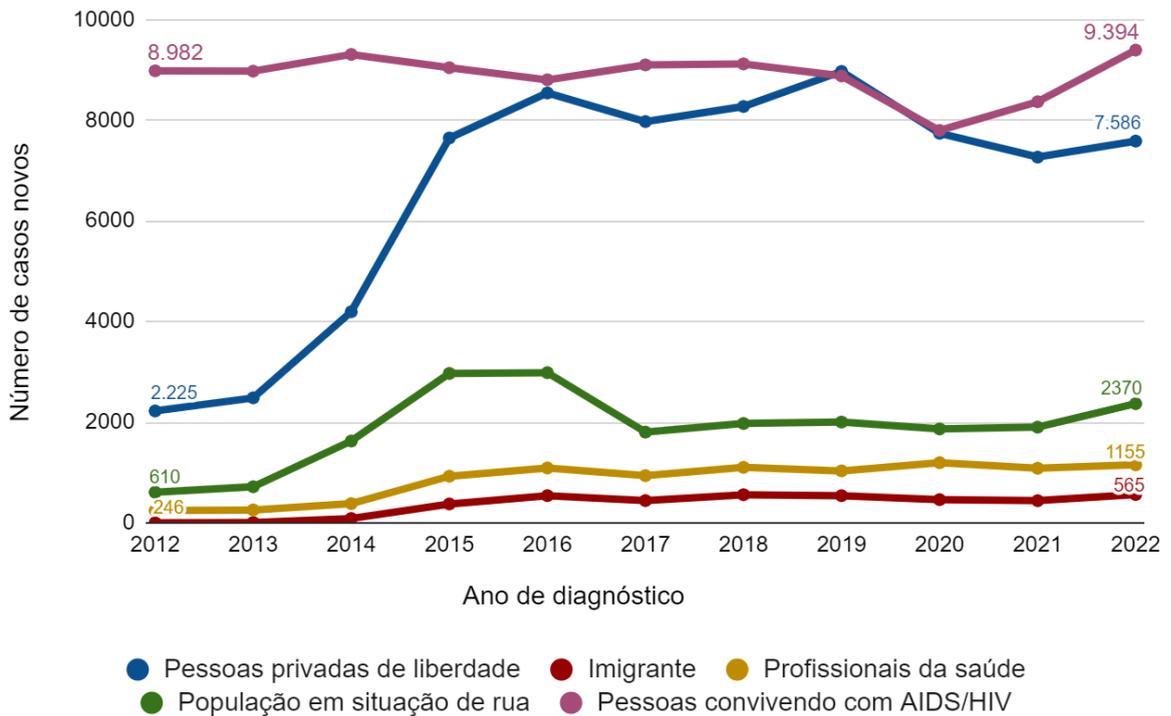
Fatores como a implementação da quarentena e a redução dos serviços gerais, além das diversas outras dificuldades enfrentadas, também influenciaram na investigação adequada das causas de morte da população naquele período (Fiocruz, 2020; Guimarães *et al*, 2022), ocasionando a ocultação da verdadeira causa de óbito, resultando em uma possível subnotificação de casos de óbitos por TB e/ou de outras doenças no ano de surgimento da COVID-19, 2020 (Figura 5) (Orellana *et al*, 2021).

Figura 5: Coeficiente de mortalidade por TB de 2012 a 2021, no Brasil.

Legenda: Períodos em azul: pré-COVID-19; Períodos em amarelo: Início da COVID-19; Períodos em laranja: pós-COVID-19. **Fonte:** Sistema de Informação sobre Mortalidade/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Adaptado da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, 2023.

Em 2012, o SINAN notificou 12.065 casos novos de TB nas populações vulneráveis do Brasil. Na figura 6 é possível observar um aumento gradual no números de casos nos anos seguintes, chegando a atingir um pico de 21.968 casos novos em 2016 e, finalmente, 21.070 casos novos em 2022 (Figura 6), com os grupos PVHA e PPLs representaram aproximadamente 44% e 36% dos novos casos, respectivamente.

Figura 6: Número de casos novos de TB notificados entre 2012 a 2022 nas populações em situação de vulnerabilidade no Brasil.



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde, 2024.

O aumento alarmante do número de casos dos grupos PVHA e PPLs visto a partir do ano de 2014 pode estar associado a diferentes fatores da época, como a recessão de 2014, que entre os impactos sociais mais severos, destaca-se o aumento do desemprego, dobrando a taxa de desemprego e aumentando o número de trabalhos informais (Silveira, 2018). Além disso, constatou-se que muitos dos casos de tuberculose em PPLs estavam sendo subnotificados, o que ainda contribuía para a propagação da doença nessa população (Brasil, 2024c). No entanto, entre 2019 e 2021, é notável um declínio no número de casos novos notificados na PPLs, que podem ter como causa principal a pandemia de COVID-19.

No ano de 2020 o número de privados de liberdade em celas físicas se apresentou menor que nos anos anteriores, o que pode ter contribuído para a redução da transmissão da TB nesse espaço, visto que a superlotação do espaço carcerário é um dos fatores para o favorecimento da transmissão de TB (BRASIL, 2023c; Brasil, 2024c).

1.3 FATORES DE RISCO DA TUBERCULOSE

O Mtb é capaz de infectar pessoas de todas as idades e em diversas condições de saúde. No entanto, determinados hábitos e comorbidades são fatores de riscos que aumentam as chances do indivíduo infectado adoecer. O etilismo e tabagismo são dois comportamentos associados à TB por aumentar a vulnerabilidade do paciente à infecção e também interferir na progressão e gravidade da doença (Duarte *et al*, 2018). Além disso, comorbidades como diabetes e HIV, e situações de vulnerabilidade social, são circunstâncias que também contribuem para maior risco de desenvolver uma TB ativa ou apresentar quadros clínicos mais complexos (Wang *et al*, 2024). Segundo estudos, a diabetes mellitus (DM) tipo 2 e o consumo excessivo de álcool podem triplicar o risco de desenvolvimento de TB (Baker *et al*, 2011; Kang *et al*, 2023).

Apesar de socialmente aceito, o consumo de álcool é capaz de tornar o sistema imunológico mais suscetível a infecções, aumentando em 2 vezes o risco de desenvolvimento da doença ativa (Zellweger *et al*, 2021) e de outras doenças. Estudos indicam ainda que aproximadamente 10% dos casos de tuberculose ativa podem ser atribuídos ao consumo de álcool, que enfraquece o sistema imunológico e o torna incapaz de combater a infecção (WHO, 2023).

Atualmente, o uso do tabaco é identificado como fator de risco para aproximadamente 50 diferentes doenças, devido à sua capacidade de prejudicar as vias aéreas e o tecido pulmonar, e de comprometer a capacidade regenerativa do pulmão que, conseqüentemente, prejudicam o combate a doenças respiratórias (INCA, 2007). O tabagismo ativo já é bem elucidado como um fator de risco para desenvolvimento de TB ativa e maior risco de óbito por TB. No entanto, apenas recentemente foi indicado que o tabagismo passivo também pode estar associado ao desenvolvimento de TB ativa, e que a exposição passiva de crianças também estava associada a maiores riscos de desenvolver TB pulmonar imediatamente após infecção (WHO, 2018).

A correlação entre diabetes e doenças que acometem o pulmão é amplamente discutida na literatura. A hiperglicemia promove um estado inflamatório que pode piorar condições respiratórias, associando a diabetes a uma maior prevalência de doenças pulmonares crônicas, como por exemplo, a Doença

Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (Rogliani *et al*, 2015). A DM é categorizada como um fator de risco significativo e comum para o desenvolvimento de tuberculose, especialmente a forma pulmonar, devido ao seu envolvimento no aumento de mediadores e marcadores inflamatórios presentes em alterações proteicas que levam a diminuição das funções pulmonares (Habibullah *et al*, 2023). Além disso, pacientes com diabetes apresentam de 3 a 8 vezes mais chances de desenvolver tuberculose e 2 vezes maior risco de falência terapêutica e mortalidade em comparação com os não diabéticos (Silva *et al*, 2018; Su *et al*, 2023).

Além disso, o envelhecimento também pode ser considerado um fator de risco, uma vez que provoca alteração de diversas células, incluindo as células imunes, processo chamado imunossenescência (Torres *et al*, 2011). Esse processo é conhecido por impactar nos níveis de estresse oxidativo e antioxidantes (Namdeo, 2020). No entanto, também impacta negativamente a frequência de células T regulatórias (Treg), essenciais contra o *Mtb* (Grifoni *et al*, 2023), que atuam na regulação da resposta imune e na modulação da inflamação, impactando em uma imunidade prejudicada, que contribui para maior risco de desenvolver TB ativa e a maior carga bacilar da doença (Pellerin *et al*, 2014; Ou *et al*, 2023) (Grifoni *et al*, 2023).

A TB tem sido detectada frequentemente na população em situação vulnerável, que são indivíduos que vivem em baixas condições socioeconômicas e de saúde ou de exclusão social (Brasil, 2023d). Nesse grupo se enquadram pessoas com doenças crônicas imunodeprimidas, pessoas privadas de liberdade (PPLs), pessoas em situação de rua, indígenas, etc (Brasil, 2023d). Esse público vulnerável pode apresentar até 54 vezes maior incidência da TB, como é o caso das pessoas em situação de rua, seguidos pelas PPLs (24 vezes) e pessoas convivendo com AIDS/HIV (PVHA), com 19 vezes (Brasil, 2023d). O alto risco enfrentado pelas PPLs está atrelado principalmente à dificuldade de acesso aos sistemas de saúde, ambiente insalubre e sem ventilação, superlotação, alta circulação de pessoas e também transferência entre presídios (Placeres *et al*, 2023).

Segundo a Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA), está em curso uma decrescente proporção de pessoas coinfectadas com TB e HIV no país. No entanto, ainda no ano de 2022, Recife se apresentava como uma das 3 capitais

com maior concentração de número de PVHA (Brasil, 2023a), contribuindo para um alto número de pessoas coinfectadas com TB-HIV.

1.4 COVID-19: HISTÓRIA E EPIDEMIOLOGIA

Até o ano de 2020, a TB era a doença que mais liderava como causa de mortes por um único agente infeccioso no mundo, perdendo seu posto em 2020, com a chegada da COVID-19 (WHO, 2023). A COVID é uma doença viral recente, causada pelo SARS-CoV-2, vírus pertencente à família Coronavírus (Zhou *et al*, 2020). Ela foi identificada pela primeira vez em território chinês, no final de 2019, sendo considerado o sétimo vírus da família a ser relatado como capaz de infectar seres humanos. O SARS-CoV-2 pertence à subfamília Betacoronavírus, da qual fazem parte também o SARS-CoV e MERS-CoV, responsáveis pela epidemia de 2002 e pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio, respectivamente (Letko *et al*, 2020; Zhu *et al*, 2020). O SARS-CoV-2 compartilha semelhanças genéticas com os vírus SARS e MERS, mas demonstrou maior transmissibilidade, levando a uma rápida disseminação global, o que configurou a COVID-19 como pandemia rapidamente (Souza *et al*, 2021).

A epidemiologia da COVID-19 está relacionada a um alto número de casos e de mortes, afetando a grande maioria dos países (Hu *et al*, 2021). No ano de 2020, o continente Americano foi o continente com maior número de casos (John Hopkins, 2023). Apenas nos EUA foram confirmados mais de 10 milhões de casos e 300 mil mortes por COVID-19 em 2020, tornando os EUA um dos países com o maior número de casos e número oficial de mortes pela doença (John Hopkins, 2023).

Tabela 1: Principais métricas da vigilância da COVID-19 no Brasil, 2020-2024.

Métricas	2020	2021	2022	2023	2024*	Total acumulado
Casos de covid-19 ¹	7.675.973	14.611.548	14.043.760	1.879.583	585.102	38.795.966
Hospitalizações por Srag em decorrência da covid-19 ²	700.571	1.214.919	235.783	46.673	6.289	2.202.692
Óbitos por covid-19 ¹	194.949	424.107	74.797	14.785	1.304	712.038
Sequenciamentos compartilhados por data de submissão ³	-	80.597	111.957	41.932	8.555	255.658
Casos de SIM-P ⁴	74 3	868	448	76	16	2.151

Fonte: Brasil, 2024b.

Nota específica: SIM-P também chamado MIS-C significa Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica.

No Brasil, a COVID-19 dificultou milhares de vidas, atingindo a marca de mais de 7 milhões de casos de COVID-19 e 190 mil óbitos em 2020 (Tabela 1) (Brasil, 2024b). Ainda no mesmo ano, Pernambuco alcançou o terceiro lugar no *ranking* nacional de maior taxa de mortalidade, com 100 mortes por 100 mil hab. Recife esteve associado a esta elevada taxa de mortalidade em Pernambuco, uma vez que registrou 292 casos por 100 mil hab. (de Souza *et al*, 2023). Atualmente, embora o número de casos de COVID-19 tenha diminuído significativamente em nível nacional e regional, a região não está isenta de sequelas epidemiológicas.

1.5 A CLÍNICA E OS FATORES DE RISCO DA COVID-19

Assim como a TB, a COVID-19 é transmitida principalmente por aerossóis, podendo apresentar uma alta variabilidade de sintomas, sendo os mais comuns tosse, fadiga e dificuldade na respiração (Loddenkemper *et al*, 2016). Para facilitar e priorizar o atendimento dos pacientes, foram estabelecidos alguns critérios específicos que classificam a gravidade dos casos da COVID-19 em: leve, moderado, severo ou crítico (Feng *et al*, 2020). Casos brandos de COVID-19

apresentam sintomas inespecíficos como febre, fadiga, tosse e dores musculares, mas não expressam mudanças respiratórias, diferente dos casos moderados, em que sintomas como pneumonia, respiração encurtada e níveis de oxigenação levemente diminuídos são observados (>93%). Casos graves apresentam sintomas respiratórios mais severos, com maior estresse respiratório, com níveis de saturação de oxigênio abaixo de 93% e dificuldade respiratória, sendo necessário o início das primeiras intervenções médicas. Os casos críticos de COVID-19 frequentemente estão associados à evolução do quadro para síndrome respiratória aguda grave (SARS), choque séptico e falência de órgãos, tornando necessária a ventilação mecânica e suporte de cuidados intensivos (Chen *et al*, 2021; Garry *et al*, 2022; Shabbir *et al*, 2023).

Dentro desses critérios se encontram a condição da saturação de oxigênio, diabetes, doenças cardiovasculares ou pulmonares, condições imunodepressivas e obesidade (Feng *et al*, 2020). Essas condições de saúde, além de serem critérios de classificação de severidade da doença, também são consideradas como fatores de risco para a COVID-19. Diabetes, assim como obesidade, doenças cardiovasculares e pulmonares são fatores que não apenas aumentam a susceptibilidade a uma infecção por SARS-CoV-2, como estão diretamente ligadas ao agravamento do quadro e prognóstico da COVID-19 (Schlesinger *et al*, 2021).

A diabetes, juntamente com a dispneia, são fatores que contribuem para prolongar o tempo de hospitalização dos pacientes com COVID-19 (Susanti *et al*, 2022). A dispneia, em alguns casos, pode ser apenas uma percepção subjetiva da falta de ar, ou o resultado de uma baixa oxigenação real, como no caso da COVID-19. A associação dispneia-COVID-19 já se mostrou tão significativa que, atualmente, a dispneia é considerada não apenas um fator de risco para pior prognóstico do paciente (Inada-Kim *et al*, 2024), mas também um sintoma grave da COVID-19, chamado hipóxia silenciosa (Herrmann *et al*, 2020).

A relação entre COVID-19 e doenças cardiovasculares (DCV) é conturbada, porém muito bem elucidada. Segundo pesquisas, na população pediátrica, a COVID-19 aguda pode ser um fator importante para o desenvolvimento de síndrome inflamatória multissistêmica (SIM-P ou MIS-C) e em pacientes adultos sem histórico de DCV prévio, podem causar lesões miocárdicas (Kemerley *et al*, 2024). No entanto, a recíproca também é verdadeira. Pacientes com DCV prévia à infecção por

COVID-19 apresentam maior risco de desenvolver síndrome pós-COVID-19, caracterizado por ser um conjunto de sintomas prolongados após COVID-19 aguda (Sha'ari *et al*, 2024).

Desde o aparecimento da COVID-19, a obesidade é cogitada como um fator para severidade e maior mortalidade para a doença. Posteriormente, o excesso de gordura corporal foi associado a maior susceptibilidade para a infecção pelo SARS-CoV-2, assim como maior grau de severidade (Matamalas *et al*, 2024). Em comparação com pacientes controle infectados com *Mtb*, mas sem diabetes, aqueles com quadro de sobrepeso ou obesidade apresentaram maior expressão de NRP1, conhecido por facilitar a entrada do vírus no tecido adiposo (Steenblock *et al*, 2023).

Além disso, assim como na TB, doenças imunossupressoras e doenças pulmonares são capazes de influenciar na susceptibilidade, longevidade e prognóstico da COVID-19 (Höft *et al*, 2023; Zhang *et al*, 2024).

1.6 INTERAÇÃO ENTRE AS DOENÇAS E AS POSSÍVEIS IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Desde o surgimento da COVID-19, a comunidade médica e científica tem se empenhado em identificar situações que podem contribuir para o agravamento do quadro dos pacientes, sendo coinfeção com outras doenças infecciosas, como a TB, um dos assuntos mais discutidos e estudados. A TB e a COVID-19 apresentam muitas similaridades, como a forma de propagação, sintomas e alguns fatores de risco (WHO, 2020), despertando interesse sobre o possível desfecho de uma coinfeção.

Estudos como de Bostanghadiri *et al*, 2022, enfatizam que a coinfeção entre TB e COVID-19 é capaz de causar piora de sintomas respiratórios, gerando maiores número de desfechos desfavoráveis, visto que ambas as doenças afetam o pulmão e por isso podem aumentar a severidade de sintomas inespecíficos, mas que afetam o sistema respiratório (Bostanghadiri *et al*, 2022; Todolini *et al*, 2020). O conjunto desses fatores em populações vulneráveis à TB e/ou em países que apresentam alta incidência da doença podem causar complicações no agravamento das doenças e dificuldades no processo terapêutico, e por causa disso aumentar a taxa de abandono, aumentar número de hospitalizações e risco de mortalidade (Brasil, 2023d).

No entanto, na pesquisa desenvolvida por Mejia *et al*, 2022, eles defendem

que uma infecção prévia por TB pulmonar é capaz de proporcionar um ambiente hostil para a propagação da COVID-19, devido ao caráter inflamatório da doença, propondo que, dessa forma, uma infecção prévia por TB ou uma co infecção com TB pode ter um efeito protetor para a infecção por SARS-CoV-2 (Mejia *et al*, 2022).

Em contrapartida, outros inúmeros estudos sugerem que apesar de existir uma imunomodulação positiva em pacientes ILTB com COVID-19, a coinfeção da tuberculose ativa com COVID apresenta uma resposta imune desregulada, com baixa contagem de células T CD4+ específicas contra SARS-CoV-2 e baixa responsividade para antígenos do vírus, quando comparado a pacientes que não apresentam coinfeção. Esses mesmo estudos supõem que pessoas que já tiveram tuberculose apresentam maiores fatores de risco para COVID-19 em termos de gravidade e mortalidade, independentemente de outras doenças subjacentes e do estado do paciente (Lee *et al*, 2024; Flores-Lovon *et al*, 2022; Bostanghadiri *et al*, 2022).

1.7 IMPACTO DA COVID NAS POLÍTICAS E SERVIÇOS DE SAÚDE

Durante o *outbreak* da COVID-19, a OMS determinou que os programas de saúde deveriam se empenhar ativamente no controle da pandemia, ao mesmo passo que continuavam a garantir os serviços que já eram prestados (WHO, 2020). Esforços não foram poupados para que o surto fosse controlado, no entanto, os serviços e profissionais de saúde ficaram sobrecarregados, principalmente no primeiro trimestre da pandemia, no qual ocorreu a redução de até 42,6% dos serviços de assistência à saúde para outras doenças (Ribeiro *et al*, 2022).

A COVID-19 se mostrou tão marcante que causou, não apenas impactos na área da saúde, mas também na economia, na política e no âmbito social (Naseer *et al*, 2023). Por causa do foco em desenvolver uma contramedida para COVID-19, a pesquisa e o desenvolvimento de novos tratamentos e vacinas para outras enfermidades foram atrasados ou interrompidos, impactando o manejo de diversas doenças (Rieira *et al*, 2021; Ribeiro *et al*, 2022). Além disso, o isolamento proposto pela OMS, embora importante para conter a disseminação da COVID-19, também pode ter contribuído para a subnotificação da TB e propagação dela no ambiente domiciliar, especialmente entre aqueles que vivem em condições de moradia inadequadas (Pontes *et al*, 2024). Ademais, pacientes que estavam com a doença

ativa e em tratamento preventivo tiveram menos acesso ao acompanhamento e medicamento, aumentando risco de disseminação, progressão da TB e falha terapêutica (Marco *et al*, 2024).

Devido à pandemia, muitos países passaram a adotar a telemedicina. Essa mudança se mostrou uma alternativa para continuar o acompanhamento do tratamento de algumas doenças (Shaver, 2022). No entanto, para a TB, essa medida foi um desafio, uma vez que a doença afeta em grande maioria uma população mais vulnerável e sem recursos financeiros (Brasil, 2023d). A necessidade de adaptação no tratamento influenciou no acompanhamento remoto e também na autoadministração do medicamento (Cecilio *et al*, 2024).

Normalmente, os pacientes retornam mensalmente para retirar a medicação, assegurando o devido acompanhamento clínico. Entretanto, com a pandemia, a ANVISA implementou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 357/2020, permitindo a entrega domiciliar dos medicamentos (ANVISA, 2023), que pode não ter alcançado alguns pacientes em áreas de risco ou de difícil acesso, comprometendo a adesão dos pacientes (Machado *et al*, 2023). Isso impacta diretamente no número de abandono e propagação do *Mtb*, contribuindo para aumento do número de casos de resistência antimicrobiana e agravamento do quadro clínico dos pacientes (Barreto *et al*, 2023).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto da COVID-19 no perfil de morbimortalidade da tuberculose e analisar os fatores associados à ocorrência da evolução clínica entre os casos TB/COVID-19 entre o período de 2017 a 2022 no Recife.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar o perfil sócio-demográfico e clínico-epidemiológico dos casos de TB no município de Recife entre os períodos de 2017 a 2022;
- Analisar os fatores associados ao risco de agravamento do quadro de COVID-19 em pacientes infectados com tuberculose;
- Analisar fatores de risco (Co-infecção por HIV, tabagismo e alcoolismo) relacionados a mortalidade nos pacientes de TB coinfectados com COVID-19;
- Avaliar o desfecho do tratamento dos casos de TB e TB/COVID-19, antes e após 2020.
- Avaliar a causa do óbito dos casos de TB do município de Recife entre os períodos de 2017 a 2022 e entre os grupos de pacientes A (TB sem COVID-19), B (TB/COVID-19 leve) e C (TB/COVID-19 grave).

3 METODOLOGIA

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo observacional do tipo caso-controle que foi realizado a partir dos dados secundários dos bancos de notificação dos casos de TB (banco do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN-TB), dos casos de COVID-19 (banco do eSUS - casos leves de COVID-19 e Notifica-PE - casos graves de COVID-19) e Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM) do município de Recife, sendo estas informações solicitadas à gestão de vigilância epidemiológica da Secretaria de Saúde de Recife e ao Programa Municipal de Controle da Tuberculose do estado de Pernambuco.

Para a seleção da amostragem foi considerado caso, todos os indivíduos notificados com TB entre o período de 2017 a 2022 e que durante a pandemia foram diagnosticados com COVID-19 (leve e grave) e tiveram diagnóstico laboratorial confirmado para ambas as doenças no período proposto para o estudo. Para a seleção dos casos de TB/COVID-19, foi realizado um cruzamento (*linkage*), usando o nome dos pacientes, data de nascimento e nome da mãe do paciente entre os bancos de dados de notificações dos casos de TB e dos casos de COVID-19.

Em seguida, uma vez que os casos TB/COVID-19 foram identificados, para cada caso TB/COVID-19 foi gerado um código com letras e números de forma que seja garantido o anonimato e o sigilo das bases de dados nominais disponibilizados nos sistemas de informação durante a análise dos dados secundários. Como controle foi considerado os casos de TB sem notificação para COVID-19 ou com diagnóstico laboratorial negativo para COVID-19. Este mesmo procedimento de metodologia de *linkage* usando o nome do paciente com TB data de nascimento e nome da mãe do paciente também foi utilizado entre os bancos de TB e o banco do SIM com o intuito de avaliar a causa da mortalidade dos pacientes de TB do município de Recife entre os períodos de 2017 e 2022.

Durante a análise dos dados não ocorreu menção de nomes de pacientes ou profissionais de saúde envolvidos, assim como de contatos telefônicos e endereços dos pacientes, considerando a Lei Federal no 14.289, de 03 de janeiro de 2022, que torna obrigatória a preservação do sigilo sobre a condição de pessoa que vive com infecção pelos vírus da imunodeficiência humana e das hepatites crônicas (HBV e

HCV) e de pessoa com hanseníase e com tuberculose. Além disso, a descrição do perfil do panorama da TB no Brasil antes e após o período pandêmico da COVID-19 também foi realizada a partir da análise dos boletins epidemiológicos de TB divulgados pelo Ministério da Saúde do Brasil.

3.2 COLETA E PROCESSAMENTO

A partir dos bancos do SINAN-TB, eSUS e Notifica-PE, as variáveis sociodemográficas (sexo, faixa etária, raça/cor, escolaridade, e população privada de liberdade), clínica (forma da tuberculose, forma clínica da COVID-19) e epidemiológicas (parâmetros laboratoriais – teste para diagnóstico da TB, COVID-19, HIV e radiológicas; desfecho do caso/situação de encerramento do caso - cura, abandono, óbito, internações; comorbidades e sintomas respiratórios) foram coletadas. Além destes bancos, as variáveis do banco do SIM foram analisadas para avaliar a causa do óbito dos pacientes com tuberculose.

A população dos pacientes de TB do estudo foi categorizada em três grupos. Grupo A: pacientes com diagnóstico de tuberculose e sem COVID-19; grupo B: pacientes com diagnóstico de tuberculose e que vieram a ter COVID leve; grupo C: pacientes com diagnóstico de tuberculose e que desenvolveram COVID grave.

3.3 ANÁLISE DE DADOS

As informações coletadas foram submetidas à análise no programa STATA 14, onde foram feitas a associação entre os diferentes bancos de dados, assim como obtido as tabelas de frequências das variantes do projeto.

Para a análise da associação entre variáveis categóricas e a comparação entre frequências observadas e esperadas, foi realizado o teste de qui-quadrado. Adicionalmente, foram aplicados métodos de análise multivariada, incluindo regressão logística, para identificar fatores de riscos relacionados ao agravamento do quadro clínico, e a mortalidade nos pacientes de TB coinfectados com COVID-19 grave. Foi aplicada uma regressão linear múltipla para avaliar a relação entre variáveis independentes, como idade, e outras variáveis dependentes. Os dados analisados foram considerados como estatisticamente significantes quando apresentado *p-value* < 0,05 em um intervalo de confiança (IC) de 95%.

3.4 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CAAE:68706023.3.0000.5190) e seguiu os preceitos da Resolução 510/16 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) a fim de garantir o anonimato e o sigilo das bases de dados nominais disponibilizados nos sistemas de informação. A solicitação da base de dados foi solicitada ao setor competente da vigilância epidemiológica em saúde e ao setor de Sistema de Informação Sobre Mortalidade do município de Recife e a Coordenação do Programa Estadual de Controle da Tuberculose da SES PE, através de carta de anuência.

As informações serão apresentadas de forma coletiva, sem qualquer prejuízo para as pessoas envolvidas, principalmente no que diz respeito à menção de nomes de pacientes ou profissionais de saúde envolvidos no atendimento destes. Por se tratar de dados de fonte secundária, não foi necessário a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e assinamos o Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD). Assim como foi solicitado Termo de Autorização e Compromisso da Instituição Cedente para Uso de Dados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise do bancos de dados indicou que o perfil epidemiológico dos pacientes com TB em Recife, em termos de idade e sexo, está em consonância com o que foi relatado na literatura, sendo homens entre 20 e 39 anos os mais afetados pela doença (Tabela 2) (WHO, 2023). A literatura aponta possíveis causas para o maior acometimento da doença ser entre homens, como diferenças biológicas, fatores comportamentais e até mesmo a baixa procura por serviços de saúde (Furman *et al*, 2014; Humayun *et al*, 2022).

A população masculina pode apresentar até 53% maior risco de contrair TB quando comparado ao gênero feminino (Humayun *et al*, 2022). De acordo com Furman *et al*., níveis mais elevados de testosterona podem afetar o sistema imune, ocasionando uma resposta imunológica reduzida, visto que o hormônio pode influenciar na expressão de genes que podem reduzir a produção de anticorpos (Furman *et al*, 2014). Os homens também apresentam com maior frequência dos fatores de riscos associados a TB, como tabagismo ou consumo de álcool (VIGITEL, 2023; Zellweger *et al*, 2021; Brasil, 2023b), além de trabalharem em ambientes mais insalubres do que as mulheres e buscarem menos assistência médica (Baum *et al*, 2021; Fávero & Tomim, 2024), postergando o diagnóstico e tratamento da doença e aumentando a probabilidade de contrair o Mtb.

O perfil étnico da população afetada se mostrou semelhante aos observados nos registros epidemiológicos nacionais e estaduais de TB, com a etnia parda representando mais de 60% dos casos, seguida pela população branca (20%) (Tabela 2). A população mais afetada também apresenta situações econômicas mais frágeis, possivelmente por experimentarem maiores obstáculos na busca por saúde, menores rendimentos, e condições de moradia precárias, como as pessoas pardas, a etnia mais frequente no Brasil.

Essa população apresenta uma renda média significativamente inferior à das pessoas brancas, acarretando em uma população com maior propensão de empregos informais e com menores proteções trabalhistas (IBGE, 2023b). Essa disparidade socioeconômica também se reflete na população preta, que se apresenta como a terceira maior população acometida (15%) (Tabela 2). Também foi observado na mesma tabela que a maioria da população acometida pela doença apresenta baixo grau de escolaridade, com 50% dos casos de paciente com ensino

fundamental incompleto, reforçando mais uma vez a relação da TB com condições socioeconômicas menos privilegiadas.

Na análise clínica dos pacientes foram consideradas variáveis como comorbidades e hábitos, que são considerados fatores de risco para a doença; assim como a forma clínica da TB e os desfechos do tratamento dos pacientes. Como em outras doenças infecciosas, a TB apresenta alguns fatores de risco capazes de aumentar a probabilidade de desenvolvimento da doença e/ou agravar a situação do paciente e dificultar seu processo terapêutico, como HIV, DM tipo 2 e o uso abusivo de álcool (Tabela 2) (Bai & Ameyaw, 2024).

Dentre todos os fatores de risco para progressão de TB latente (ILTB) para TB ativa, a infecção pelo HIV é a de maior risco, devido à redução significativa do número de células TCD4 (Silva *et al*, 2024). Porém, mesmo com o *status* preocupante de Recife em relação ao número de PVHA e casos de TB, apenas 20% dos pacientes foram notificados com coinfeção por HIV, percentual menor que o achado entre os pacientes de TB etilistas, com 25%. Segundo o Ministério da Saúde, a maior parte da população etilista, tabagista e PVHA é masculina, enquanto que as mulheres se apresentam em maior número de casos apenas em relação a diabetes (VIGITEL, 2023).

A forma clínica mais prevalente foi a TB pulmonar, com 80% dos pacientes. Dos 13% de casos de TB extrapulmonar (TBe) relatados até o ano de 2019, a TB ganglionar periférica (TBgp) foi a mais frequente com 30% dos casos de TBe, seguida pela TB pleural (25%) (Tabela 2). A TBgp é mais comum em pessoas com sistema imunológico enfraquecido, como PVHA, que não apresentam total capacidade de combater a infecção pelo bacilo *Mtb*, o que possibilita difusão da bactéria para outras partes do corpo, como gânglios linfáticos (Jawed *et al*, 2023).

Dos pacientes acometidos com a TB, mais de 50% concluíram o processo terapêutico necessário. No entanto, a taxa de abandono (15%) e óbito (6%) revelam um panorama preocupante, com lacunas no manejo e na adesão ao tratamento que precisam ser contornadas. Embora o abandono do tratamento possa estar relacionado ao percentual de TBDR (<1%), o panorama não indica equivalência entre as variáveis durante os anos analisados. Ainda assim, o monitoramento contínuo dessa situação não deve ser dispensado. Além disso, a alta taxa de

transferência (13%) notificada, apontam a existência de problemas na continuidade do acompanhamento desses pacientes.

Tabela 2: Comparação do perfil dos casos de TB de 2017 a 2019 e 2020 a 2022 da COVID-19.

Características	Antes 2020	Após 2020	p-value
Sexo			p = 0.893
Homem	4.162 (68.27%)	4.655 (68.39%)	
Mulher	1.933 (31.71%)	2.151 (31.60%)	
Idade (anos)			p = 0.005
Até 19 anos	459 (7.57%)	418 (6.17%)	
20 a 39 anos	2.740 (45.16%)	3.181 (46.96%)	
40 a 59 anos	1.948 (32.11%)	2.110 (31.15%)	
A partir de 60 anos	920 (15.16%)	1.065 (15.72%)	
Raça			p = 0.000
Branco	1.013 (21.35%)	984 (17.06%)	
Preto	670 (14.12%)	765 (13.26%)	
Amarelo	87 (1.83%)	106 (1.84%)	
Pardo	2.967 (62.53%)	3.891 (67.46%)	
Indígena	8 (0.17%)	22 (0.38%)	
Escolaridade			p = 0.000
Analfabetismo	199 (6.05%)	160 (4.74%)	
E. fundamental incompleto	1.686 (51,27%)	1.515 (44.93%)	
E. fundamental completo	232 (7.05%)	319 (9.46%)	
Ensino médio incompleto	299 (9.09%)	356 (10.56%)	
Ensino médio completo	583 (17.73%)	686 (20.34%)	
Educação superior incompleta	96 (2.92%)	103 (3.05%)	
Educação superior completa	194 (5.90%)	233 (6.91%)	
Comorbidades e hábitos			
Etilismo	1.307 (25.05%)	1.463 (25.11%)	p =0.943
Diabetes	539 (10.54%)	589 (10.29%)	p =0.661
HIV	861 (21.25%)	961 (19.95%)	p =0.131
Forma clínica da TB			p =0.132
Pulmonar	5.066 (83.12%)	5.619 (82.57%)	
Extrapulmonar	822 (13.49%)	909 (13.36%)	
Pulmonar e Extrapulmonar	207 (3.40%)	277 (4.07%)	

continua

Tabela 2: Comparação do perfil dos casos de TB de 2017 a 2019 e 2020 a 2022 da COVID-19.
conclusão

Características	Antes 2020	Após 2020	p-value
Sítios da TB Extrapulmonar			p = 0.364
Pleural	254 (24.68%)	256 (21.59%)	
Ganglionar periférica	308 (29.93%)	383 (32.29%)	
Genituitária	17 (1.65%)	16 (1.35%)	
Óssea	49 (4.76%)	55 (4.64%)	
Ocular	30 (2.92%)	28 (2.36%)	
Miliar	82 (7.97%)	121 (10.20%)	
Meningoencefálica	83 (8.07%)	86 (7.25%)	
Cutânea	22 (2.14%)	20 (1.69%)	
Laríngea	9 (0.87%)	17 (1.43%)	
Outra	175 (17.01%)	204 (17.20%)	
Desfechos do tratamento			p = 0.000
Cura	3.326 (54.74%)	3.386 (54.18%)	
Abandono	940 (15.47%)	988 (15.81%)	
Óbito por TB	368 (6.06%)	263 (4.21%)	
Óbito por outras causas	296 (4.87%)	322 (5.15%)	
Transferência	834 (13.73%)	1.026 (16.42%)	
Mudança de diagnóstico	187 (3.08%)	142 (2.27%)	
TBDR	60 (0.99%)	46 (0.74%)	
Mudança de esquema	33 (0.54%)	29 (0.46%)	
Falência do tratamento	5 (0.08%)	8 (0.13%)	
Abandono primário	27 (0.44%)	40 (0.64%)	

Fonte: Autor, 2024.

4.1 COMPARAÇÃO DO PANORAMA DA TUBERCULOSE ANTES E DEPOIS DA COVID-19

A tabela 2 mostra a análise comparativa do perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes de TB em Recife entre os períodos antes e após a COVID-19 nos anos propostos para o estudo. No período entre 2017 a 2022, foram avaliados 12.903 pacientes, dos quais 6.096 foram notificados antes do ano de 2020, e 6.807 após 2020.

De 2020 (ano da pandemia) até 2022, é possível observar na totalidade desse período que houve um aumento da notificação de casos da doença em pardos, no sexo masculino e em pacientes com o ensino médio completo quando comparado aos casos de TB notificados de 2017 a 2019 (Tabela 2). Entretanto, apesar das variáveis idade, raça e escolaridade indicarem diferenças entre os 3 anos antes e os 3 anos após 2020, o perfil sociodemográfico dos pacientes notificados não sofreu alterações consideráveis, indicando que estes resultados podem estar influenciados pelo aumento do número de pacientes notificados entre os períodos avaliados.

Assim como ocorreu com a TB, a pandemia de COVID-19 também pode ter contribuído para uma redução do controle da transmissão de HIV na população de TB de Recife, explicando o aumento do número de casos de TB nessa população. Além disso, a possibilidade de subnotificação e a falta de acesso ao diagnóstico desses pacientes não pode ser descartada. Em relação ao perfil clínico, não foram observadas diferenças significativas entre as variáveis analisadas, no entanto nota-se que entre estes períodos houve um aumento no número de casos notificados de TB-HIV, TBgp e TB miliar. Apesar de não ter sido observado uma mudança significativa, o aumento das formas clínicas da TBe ganglionar e miliar é preocupante, visto que podem estar relacionadas a diagnósticos e tratamentos mais tardios. A TB miliar é uma forma de TB que ocorre devido a entrada de *Mtb* na corrente sanguínea, causando maior disseminação da bactéria pelo corpo e levando a formação de focos de infecção em diversos órgãos, incluindo na medula óssea (Rabelo *et al*, 2022).

A respeito dos desfechos de tratamento, após 2020 observa-se um aumento de transferências dos pacientes dos locais de assistência de tratamento, que embora tenha sido pequeno, podem estar associados ao aumento dos problemas

socioeconômicos enfrentados pela população nessa época, e às mudanças nas políticas de saúde que precisaram ser feitas para melhor controle da COVID-19. Além disso, observa-se sutil diminuição no número de óbitos por TB e no número de notificação de TBDR e aumento do número de óbitos por outras causas dos pacientes com TB, que podem ter sido reflexo da subnotificação e reduzida assistência dos serviços de saúde às doenças negligenciadas, como aponta estudo de Ribeiro e colaboradores, 2022.

4.2 ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO AGRAVAMENTO DA COVID-19 POR TUBERCULOSE

Para a identificação dos fatores de riscos associados ao agravamento da TB por COVID, realizou-se uma análise comparativa entre os grupos de pacientes de TB, que foi feita exclusivamente com os pacientes notificados após 2020, apresentando uma distribuição de 6.210 pacientes no Grupo A (TB sem COVID-19), 407 no Grupo B (TB com COVID-19 leve) e 190 no Grupo C (TB com COVID grave). A análise sociodemográfica entre os grupos (Tabela 3) revelou que no grupo B há diferença significativa entre o sexo dos pacientes ($p = 0.00$), indicando que mulheres apresentam quase 2 vezes maior chance de desenvolverem COVID-19 leve do que os homens. Entretanto, não há variação expressiva quando avaliado no grupo C ($p = 0.2$). Isso possivelmente está relacionado ao maior grau de cuidado com a saúde do público feminino em relação ao masculino, assim como ao menor número de comportamentos imprudentes, como tabagismo e etilismo (Baum *et al*, 2021; VIGITEL, 2023).

Além disso, os pacientes com idades mais avançadas apresentaram de 1.8 a 3 vezes maior risco de apresentarem manifestações características de COVID-19 grave (grupo C, tabela 3) ($p = 0.00$) quando comparados com o grupo A, o que é esperado, visto que um dos principais fatores que contribuem para o desenvolvimento de quadros mais graves de doenças em idoso é o processo de envelhecimento e queda do sistema imunológico, a imunossenescência. (Pietrobon *et al*, 2020). Ademais, os grupos não apresentaram diferentes padrões de perfil raciais no geral, estabelecendo a população parda como a mais afetada independente da COVID-19, com mais de 65% dos casos. No entanto, nota-se que a

população branca apresenta maior risco de ter COVID-19 leve que as populações preta (OR = 0.40, *p-value* = 0.00) e parda (OR = 0.66, *p-value* = 0.00). A TB e a COVID-19 são doenças que afetam diferentes populações de forma desigual, causando maiores perturbações àquelas pessoas mais afetadas pela desigualdade social, como pretos e pardos (IBGE, 2023b). O fato de a população branca ter maiores chances que os demais de desenvolver um quadro leve de COVID-19 pode estar intimamente relacionado a fatores socioeconômicos, como maiores condições de acessar serviços de saúde, possibilidade de custear tratamentos e melhores infraestruturas domiciliares (IBGE, 2023a; IBGE, 2023b).

Também é notável que no grupo B há menor prevalência de pessoas com baixo nível de escolaridade, como ensino fundamental incompleto (16%), do que no grupo A (25%) e maior taxa de pacientes com ensino médio e superior completo (15% e 11%, respectivamente. *p-value* = 0.00). Esses dados (Tabela 2) sugerem mais uma vez que pacientes do grupo A e C apresentam o mesmo grau de vulnerabilidade social e educacional, diferente dos pacientes do grupo B, em que os pacientes apresentam maior grau de instrução e condições de vida no geral (IBGE, 2023b).

Tabela 3: Análise dos fatores de risco do agravamento dos casos de TB no Recife, de 2020 a 2022.

Características	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	OR (B)	p-value	OR (C)	p-value
Sexo							
Homem	4.307 (69.36%)	224 (55.04%)	124 (65.26%)	Referência		Referência	
Mulher	1.902 (30.63%)	183 (44.96%)	66 (34.74%)	1.949	p = 0.000	1.167	p = 0.232
Idade (anos)							
Até 39 anos	3.328 (53.88%)	205 (50.37%)	66 (34.73%)	Referência		Referência	
40 a 59 anos	1.901 (30.78%)	139 (34.15%)	70 (36.84%)	1.19	p = 0.110	1.87	p = 0.000
A partir de 60 anos	948 (15.35%)	63 (15.48%)	54 (28.42%)	1.08	p = 0.564	2.90	p = 0.000
Raça							
Branco	869 (16.54%)	85 (24.08%)	30 (18.52%)	Referência		Referência	
Preto	713 (13.57%)	28 (7.93%)	24 (14.81%)	0.40	p = 0.000	0.97	p = 0.928
Pardo	3.554 (67.66%)	231 (65.44%)	106 (65.43%)	0.66	p = 0.002	0.86	p = 0.487
Escolaridade							
Até E. fundamental incompleto	1.560 (25.81%)	66 (16,54%)	49 (26.20%)	Referência		Referência	
Até Ensino médio incompleto	608 (10.06%)	47 (11.78%)	20 (10.70%)	1.82	p = 0.002	1.04	p = 0.864
Ensino médio completo	608 (10.06%)	60 (15.04%)	18 (9.63%)	2.33	p = 0.000	0.94	p = 0.832
continua							

Tabela 3: Análise dos fatores de risco do agravamento dos casos de TB no Recife, de 2020 a 2022.**conclusão**

Características	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	OR (B)	p-value	OR (C)	p-value
Educação superior incompleta	85 (1.41%)	17 (4.26%)	1 (0.53%)	4.72	p = 0.000	0.37	p = 0.334
Educação superior completa	182 (3.01%)	44 (11.03%)	7 (3.74%)	5.71	p = 0.000	1.22	p = 0.623
Comorbidades e hábitos							
Etilismo	1.355 (25.50%)	65 (18.57%)	43 (26.38%)	1.00	p = 0.753	1.02	p = 0.476
Diabetes	513 (9.84%)	44 (12.57%)	32 (19.51%)	0.97	p = 0.239	0.99	p = 0.813
HIV	820 (18.38%)	88 (27.67%)	71 (52.59%)	0.78	p = 0.000	0.75	p = 0.000
Forma clínica da TB							
Pulmonar	5.179 (83.42%)	299 (73.46%)	141 (74.21%)	Referência		Referência	
Extrapulmonar	805 (12.97%)	85 (20.88%)	19 (10%)	1.82	p = 0.000	0.86	p = 0.564
Pulmonar e Extrapulmonar	224 (3.61%)	23 (5.65%)	30 (15.79%)	1.77	p = 0.011	4.91	p = 0.000
Desfechos do tratamento							
Cura	3.146 (55.22%)	208 (56.22%)	32 (17.49%)	Referência		Referência	
Abandono	890 (15.62%)	61 (16.49%)	37 (20.22%)	1.03	p = 0.811	4.08	p = 0.000
Transferência	924 (16.22%)	57 (15.41%)	45 (24.59%)	0.93	p = 0.653	4.78	p = 0.000

Fonte: Autor, 2024.

Nota geral: Grupo A: Pacientes com TB e sem COVID-19; Grupo B: Pacientes com TB e COVID-19 leve; Grupo C: Pacientes com TB e COVID-19 grave.

Ainda, constatou-se que os PVHAs apresentam efeito protetor à infecção pelo COVID-19 quando comparados com pacientes soropositivos coinfectados com TB, com 0.78 e 0.75 menor chance ($p\text{-value} = 0.00$). Sistemas imunocomprometidos já foram relatados na literatura como fator de risco para desenvolvimento e agravamento de doenças infecciosas, como a TB e a COVID-19, explicando porque as PVHA estão mais propensas a manifestar quadros mais complexos e graves (Prates *et al*, 2022), no entanto, a análise dos dados deste estudo constatou o inverso.

Esse fenômeno pode não estar relacionado diretamente à clínica desses pacientes coinfectados, sendo necessários maiores estudos confirmatórios. Possivelmente, o resultado da análise está associado às condutas de resguardo seguidas por esses pacientes. Por estarem ativamente coinfectados com TB e HIV/AIDS, é provável que eles tenham desenvolvido rotinas de cuidado capazes de minimizar o risco de exposição e infecção, resultando em desfechos mais favoráveis. Pacientes diabéticos e etilistas não apresentaram variação relevante quando analisadas (Tabela 3).

A TB pulmonar mais uma vez demonstrou ser a forma prevalente em todos os grupos, com uma frequência variando de 73% a 83%. Entretanto, é interessante observar que pacientes do grupo B com TB extrapulmonar apresentaram quase 2 vezes maior chance de desenvolverem COVID leve, quando comparados ao grupo infectado apenas por TB. Além disso, tanto grupo B quanto C com TB mista (pulmonar e extrapulmonar) apresentaram de 2 a 4 vezes maior chance de desenvolverem COVID-19 leve e grave, respectivamente, com significância estatística de $p\text{-value} = 0.011$ e $p\text{-value} = 0.00$. Portanto, pode-se presumir que a) A TB mista é um fator de risco mais elevado para o desenvolvimento das manifestações clínicas grave da COVID do que a TB pulmonar; e/ou b) A infecção pela COVID-19 juntamente com suas medidas de contenção limitam os pacientes a procurarem ajuda médica, dificultando diagnóstico precoce da TB, aumentando a probabilidade da disseminação da TB para outros órgãos, tornando o paciente mais debilitado e susceptíveis a sintomatologia grave durante co-infecção com COVID-19 (Ribeiro *et al*, 2022; Machado *et al*, 2023).

Na tabela 3 foram analisados apenas 3 tipos de desfecho: Cura, Abandono e Transferências. O grupo B não mostrou diferenças substanciais quando comparado

com o grupo sem COVID-19. Mas, foi observado que pacientes que abandonaram o tratamento ou foram transferidos manifestam até 4 vezes maior risco de desenvolver um quadro grave de COVID-19, isso porque interrupção no tratamento pode deprimir o sistema imunológico, tornando o corpo mais suscetível à forma clínica grave da COVID-19.

4.3 ANÁLISE DAS CAUSAS DOS ÓBITOS DOS PACIENTES COM TUBERCULOSE ANTES E APÓS 2020

A Tabela 4 demonstra o desfecho dos pacientes de TB em relação ao óbito e a causa do óbito antes e após COVID-19, observa-se estabilidade no perfil de mortalidade entre os dois períodos. Embora não haja mudanças notáveis a serem pontuadas, nota-se aumento no número de Não-Óbitos e diminuição no número de mortes por TB, com significância estatística ($p\text{-value} = 0.000$) entre essas causas (Tabela 4). Na análise, pode-se observar que 20 pacientes que desenvolveram TB previamente antes de 2020 vieram ao óbito por COVID-19, provavelmente estes pacientes foram ao óbito entre o período de 2020 a 2022. A existência dessas mortes por COVID-19 (Tabela 4) indica viés no *linkage* entre os bancos de dados.

Na tabela 4, observamos uma análise mais detalhada de causa de óbitos de acordo com os grupos analisados de TB com ou sem Covid-19 após 2020. Nesta tabela é possível observar a inconsistência nos bancos de dados secundários, possivelmente oriundos de uma subnotificação de casos de COVID-19, no qual somente é possível observar 5 (11.9%) óbitos por COVID-19 pertencentes ao Grupo A, que corresponde ao grupo de TB sem COVID-19. A COVID-19, além de apresentar sintomas inespecíficos nos estágios iniciais, também pode ser assintomática (Wang *et al*, 2023), desencadeando a ausência de busca por ajuda médica e ausência de diagnóstico.

Ademais, durante os picos de infecção no início da pandemia, os serviços de saúde de muitos países apresentaram escassez de métodos diagnósticos, forçando a priorização para pacientes com sintomas graves ou internados (Amirian, 2022). O pânico social também é um fator a se pontuar, uma vez que o medo de contrair a doença ao procurar atendimento médico possivelmente desestimulou parte da população a buscar diagnóstico. Esses fatores podem ter sido alguns dos influenciadores-chave na omissão de casos de COVID-19 nos bancos de

notificações. Além de que, é possível que no período pandêmico, alguns atestados de óbitos tenham sido erroneamente emitidos como causa por COVID-19. Inconsistências nos dados de bancos secundários podem levar a resultados superestimados, configurando uma limitação metodológica deste tipo de estudo.

O Grupo B não apresentou dados estatísticos relevantes quando comparados ao Grupo A, indicando que uma infecção prévia por TB e posterior infecção por COVID-19 leve, ou uma coinfeção, possivelmente não é uma situação agravante para o aumento da mortalidade entre os pacientes de Recife. Isso pode resultar do fato de que os pacientes desse grupo possuem melhores condições sociais, maior grau de instrução ou adotam cuidados mais rigorosos com a saúde quando adoecem, conforme já destacado em análises anteriores. No entanto, ao comparar Grupo C com Grupo A, observou-se a possibilidade de um efeito protetor, embora modesto (OR = 0.912), em relação ao óbito por TB.

A interpretação desse dado pode ser abordada sob uma perspectiva clínica, ao qual seriam necessários maiores estudos para sua confirmação; ou pode ser atribuída ao maior risco de óbito por COVID-19 (OR = 198.8; *p-value* = 0.000) ou sequelas graves oriundas da infecção pelo SARS-CoV-2, relatado pelo Grupo C na Tabela 5. A chance de óbito por COVID-19 no Grupo C foi quase 200 vezes maior quando comparados ao Grupo A, o que é um forte indício de que a TB é um possível fator de risco para severidade e mortalidade por COVID-19.

Também foi identificado que o Grupo C apresenta chances modestamente maiores (OR = 1.25 ; *p-value* = 0.000) de ir ao óbito por outras causas além de TB e COVID-19. Pessoas com sintomas graves de COVID-19 frequentemente necessitam de suporte ventilatório mecânico, aumentando o risco de infecções, como pneumonia associada à ventilação (PAV) e septicemia (Maes *et al*, 2021). Essas infecções impactam na capacidade de oxigenação do organismo, podendo resultar em hipoxemia e consequente falência dos órgãos, levando o paciente a óbito por causas diferentes da COVID-19. É importante ressaltar que durante a pandemia foi desafiador confirmar a causa precisa das mortes devido à escassez de informações e à natureza infecciosa do Coronavírus, o que pode ter impactado na notificação de óbitos por outras causas.

Tabela 4: Comparação das causas de óbitos dos casos de TB antes e depois da COVID-19.

Características	Antes 2020	Após 2020	p-value
Óbitos			p = 0.000
Não-Óbitos	4.985 (81.77%)	6.071 (89.19%)	
Tuberculose	383 (6.28%)	257 (3.78%)	
COVID-19	20 (0.33%)	42 (0.62%)	
Óbito por outras causas	708 (11.61%)	437 (6.42%)	

Fonte: Autor, 2024.

Tabela 5: Análise comparativa das causas de óbitos no Recife, de 2020 a 2022.

Exposição da COVID-19	Não-Óbitos	Óbitos por TB (A)	Óbitos por COVID-19 (B)	Óbito por outras causas (C)	OR (A)	p-value	OR (B)	p-value	OR (C)	p-value
Grupo A	5.603 (92.2%)	233 (90.6%)	5 (11.90%)	369 (84.4%)	Referência		Referência		Referência	
Grupo B	369 (6%)	12 (4.67%)	1 (2.38%)	25 (5.72%)	0.235	p = 0.414	3.33	p = 0.311	0.219	p = 0.894
Grupo C	99 (1.63%)	12 (4.67%)	36 (85.71%)	43 (9.84%)	0.912	p = 0.001	198.8	p = 0.000	1.255	p = 0.000

Fonte: Autor, 2024.

Nota geral: Grupo A: Pacientes com TB e sem COVID-19; Grupo B: Pacientes com TB e COVID-19 leve; Grupo C: Pacientes com TB e COVID-19 grave.

5 CONCLUSÃO

A tuberculose, e a luta por um melhor cenário mundial em relação a essa doença foram grandemente impactados pela pandemia da COVID-19, de forma que, atualmente, pode ser visto um regresso dos indicadores epidemiológicos da TB no panorama mundial. Porém, o presente estudo permite concluir que o perfil clínico-epidemiológico e sociodemográfico da TB em Recife não sofreu grandes impactos da pandemia da COVID-19, permanecendo como população mais afetada homens, na faixa etária dos 20 aos 40 anos, com baixo nível de escolaridade e que pertencem, em sua maioria, à parcela economicamente carente de Recife.

Como este estudo se baseia em análises de dados provenientes de boletins epidemiológicos e bancos de dados regionais, ele pode apresentar limitações, incluindo análises incompletas e resultados subestimados. Apesar desse viés, foi possível constatar que o HIV e a diabetes são comorbidades importantes em ambas as doenças estudadas, se apresentando mais frequente em pacientes coinfectados com COVID-19 em relação aos pacientes com tuberculose. Além disso, a TB mista e o abandono do tratamento se apresentaram como graves fatores de risco para o desenvolvimento de COVID grave.

Dessa forma, esses dados contribuem para afirmar que o panorama da TB não sofreu mudanças sociodemográficas ou clínico-epidemiológicas significativas devido a chegada da COVID-19, mas que a TB é capaz de influenciar significativamente na gravidade do quadro clínico do paciente coinfectado com COVID-19 (TB/COVID-19).

REFERÊNCIAS

1. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Medicamentos controlados poderão continuar a ser entregues de forma remota.** 2023. Disponível em: <[https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/medicamentos-controlados-poderao-continuar-a-ser-entregues-de-forma-remota#:~:text=Anvisa%20altera%20norma%20e%20incorpora,a%20pandemia%20de%20Covid%2D19.&text=A%20Diretoria%20Colegiada%20da%20Anvisa,controle%20especial%20\(medicamentos%20controlados](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/medicamentos-controlados-poderao-continuar-a-ser-entregues-de-forma-remota#:~:text=Anvisa%20altera%20norma%20e%20incorpora,a%20pandemia%20de%20Covid%2D19.&text=A%20Diretoria%20Colegiada%20da%20Anvisa,controle%20especial%20(medicamentos%20controlados)>. Acesso em: 02 out. 2024.
2. ALSAYED, S. S. R.; GUNOSEWOYO, H. Tuberculosis: Pathogenesis, Current Treatment Regimens and New Drug Targets. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 6, p. 5202, 1 mar. 2023.
3. AMIRIAN, E. S. Prioritizing COVID-19 test utilization during supply shortages in the late phase pandemic. **Journal of Public Health Policy**, v. 43, n. 2, p. 320–324, 1 jun. 2022.
4. ARYA, S.; SUKHIJA, G.; SINGH, H. Acute psychosis after recent isoniazid initiation. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 9, n. 6, p. VD01–VD02, 1 jun. 2015.
5. BAI, W.; AMEYAW, E. K. Global, regional and national trends in tuberculosis incidence and main risk factors: a study using data from 2000 to 2021. **BMC Public Health**, v. 24, n. 1, 1 dez. 2024.
6. BAKER, M. A. *et al.* The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. **BMC Medicine**, v. 9, 1 jul. 2011.
7. BARRETO, P. C. *et al.* Análise dos impactos da pandemia de COVID-19 em pessoas com HIV/AIDS: estudo de caso em uma unidade de saúde em Alagoas. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 3, p. 11402–11412, 2 jun. 2023.
8. BAUM, F. *et al.* New Perspective on Why Women Live Longer Than Men: An Exploration of Power, Gender, Social Determinants, and Capitals. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 2, p. 661, 2 jan. 2021.
9. BOSTANGHADIRI, N. *et al.* Mycobacterium tuberculosis and SARS-CoV-2 Coinfections: A Review. **Frontiers in Microbiology**. 3 fev. 2022.
10. BRASIL. **Boletim Epidemiológico - Tuberculose 2021.** 2021a.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. **Brasil Livre da Tuberculose: Plano Nacional Pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública.** 2017.
12. BRASIL. **Boletim Epidemiológico 11.** 2018.
13. BRASIL. **Boletim epidemiológico da TB 2024 - Campanha de comunicação TB 2024.** 2024a.

14. BRASIL. **Boletim Epidemiológico Especial: COVID-19**. abr 2024b.
15. BRASIL. **Boletim Epidemiológico: HIV e AIDS - Número Especial**. 2023a.
16. BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim epidemiológico - Tuberculose Número especial**, 2023b.
17. BRASIL. Ministério da Justiça e Segurança Pública. **Secretaria Nacional de Políticas Penais. Sistema de Informações do Departamento Penitenciário Nacional. Dados estatísticos do sistema penitenciário**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023c. Disponível em: <<https://www.gov.br/depen/pt-br/servicos/sisdepen>>. Acesso em: 22 set. 2024.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. **Situação de vulnerabilidade na tuberculose**. 2023d. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/t/tuberculose/situacao-de-vulnerabilidade>>. Acesso em: 22 set 2024
19. BRASIL. Ministério da Saúde. **Pesquisadores apresentam estratégias de prevenção da tuberculose nas prisões brasileiras**. Ministério da Saúde, 14 abr. 2024c. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/abril/pesquisadores-apresentam-estrategias-de-prevencao-da-tuberculose-nas-prisoas-brasileiras>>. Acesso em: 11 out. 2024.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. **Retrospectiva 2021: as milhões de vacinas COVID-19 que trouxeram esperança para o Brasil**. Ministério da Saúde, 31 dez. 2021b. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021/dezembro/retrospectiva-2021-as-milhoes-de-vacinas-covid-19-que-trouxeram-esperanca-para-o-brasil>>. Acesso em: 11 out. 2024
21. CASCO, N. *et al.* Long-term outcomes of the global tuberculosis and COVID-19 co-infection cohort. **European Respiratory Journal**, v. 62, n. 5, 2023.
22. CECILIO, S. G. *et al.* Impacto da Covid-19 na prática de automedicação em estudantes universitários. **Trabalho, Educação e Saúde**, v. 22, 2024.
23. CHEN, X. *et al.* Research on Influencing Factors and Classification of Patients With Mild and Severe COVID-19 Symptoms. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, 18 ago. 2021.
24. CHINER-VIVES, E. *et al.* Short and Long-Term Impact of COVID-19 Infection on Previous Respiratory Diseases. **Archivos de Bronconeumología**, v. 58, p. 39–50, 1 abr. 2022.
25. DA SILVA, F. C. *et al.* Social isolation and the speed of covid-19 cases: measures to prevent transmission. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 42, n. Special Issue, p. e20200238, 26 mar. 2021.
26. DE SOUZA, Í. V. S.; DE HOLANDA, E. R.; CAMPOS BARROS, M. B. S. Factors associated with covid-19 deaths in the city of Recife, Pernambuco,

- Brazil, 2020: a cross-sectional study with “Notifique Aqui” system data. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 32, n. 2, 2023.
27. DRETZKE, J. *et al.* Interventions to improve latent and active tuberculosis treatment completion rates in underserved groups in low incidence countries: a scoping review. **BMJ Open**, v. 14, p. 80827, 2024.
 28. DUARTE, R. *et al.* Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV). **Pulmonology**, v. 24, n. 2, p. 115–119, 1 mar. 2018.
 29. FÁVERO, A. A.; TOMIM, D. H. Saúde do homem: qual a adesão dos homens aos serviços de atenção primária à saúde? **Revista**, v. 28, maio 2024.
 30. FELIX, W. D. DE M. *et al.* Endemic tuberculosis in a municipality in the Metropolitan Region of Recife: considerations about coping strategies for a neglected disease. **International Journal of Health Science**, v. 4, n. 14, p. 2–14, 26 jan. 2024.
 31. FENG, Y. *et al.* COVID-19 with different severities: A multicenter study of clinical features. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 201, n. 11, p. 1380–1388, 1 jun. 2020.
 32. FLORES-LOVON, K. *et al.* Immune responses in COVID-19 and tuberculosis coinfection: A scoping review. **Frontiers in Immunology**, 26 ago. 2022.
 33. **FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (Fiocruz)**. Estudo aponta excesso de 19% em óbitos no Brasil em 2020. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/estudo-aponta-excesso-de-19-em-obitos-no-brasil-em-2020>>. Acesso em: 13 dez. 2024.
 34. FURMAN, D. *et al.* Systems analysis of sex differences reveals an immunosuppressive role for testosterone in the response to influenza vaccination. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 111, n. 2, p. 869–874, 2014.
 35. GARRY, E. M. *et al.* Categorization of COVID-19 severity to determine mortality risk. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 31, n. 7, p. 721–728, 1 jul. 2022.
 36. GAUTAM, S. *et al.* Diabetes among tuberculosis patients and its impact on tuberculosis treatment in South Asia: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 1 dez. 2021.
 37. GLAZIOU, P.; FLOYD, K.; RAVIGLIONE, M. Trends in tuberculosis in the UK. **Thorax**, v. 73, n. 8, p. 702–703, 1 ago. 2018.
 38. GRIFONI, A. *et al.* Impact of aging on immunity in the context of COVID-19, HIV, and tuberculosis. **Frontiers in Immunology**. 2023.
 39. GUIMARÃES, R. M.; OLIVEIRA, M. P. R. P. B. DE; DUTRA, V. G. P. Excesso de mortalidade segundo grupo de causas no primeiro ano de pandemia de COVID-19 no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 25, 2022.
 40. HABIBULLAH, J., Wang, J. (2023). Pathophysiology of Lung Dysfunction in

- Diabetes. In: Myers, A.K. (eds) **Diabetes and COVID-19**. Contemporary Endocrinology. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-28536-3_4
41. HANIS, T. M. *et al.* Risk Factors for COVID-19 Mortality in Malaysia. **The Malaysian Journal of Medical Sciences: MJMS**, v. 29, n. 6, p. 123, 2022.
 42. HARGREAVES, J. R. *et al.* The Social Determinants of Tuberculosis: From Evidence to Action. **American Journal of Public Health**, v. 101, abr. 2011.
 43. HERRMANN, J. *et al.* Modeling lung perfusion abnormalities to explain early COVID-19 hypoxemia. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, 1 dez. 2020.
 44. HÖFT, M. A.; BURGERS, W. A.; RIOU, C. The immune response to SARS-CoV-2 in people with HIV. **Cellular and Molecular Immunology**, 1 fev. 2024.
 45. HU, B. *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 3, p. 141–154, 1 mar. 2021.
 46. HUMAYUN, M. *et al.* Effect of Gender on Clinical Presentation of Tuberculosis (TB) and Age-Specific Risk of TB, and TB-Human Immunodeficiency Virus Coinfection. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 9, n. 10, 1 out. 2022.
 47. IBGE. **Síntese de Indicadores Sociais - Uma análise das condições de vida da população brasileira**. 2023a.
 48. IBGE. **Desigualdades sociais por cor ou raça**. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2023b. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/25844-desigualdades-sociais-por-cor-ou-raca.html>>. Acesso em: 11 out. 2024.
 49. INADA-KIM, M. *et al.* Validation of oxygen saturations measured in the community by emergency medical services as a marker of clinical deterioration in patients with confirmed COVID-19: a retrospective cohort study. **BMJ Open**, v. 14, n. 1, 2 jan. 2024.
 50. INCA. **Tabagismo - Um grave problema de saúde**. 1. ed. [s.l.: s.n.]. v. 1. 2007
 51. JAWED, A. *et al.* Better understanding extrapulmonary tuberculosis: A scoping review of public health impact in Pakistan, Afghanistan, India, and Bangladesh. **Health Science Reports**, v. 6, n. 6, 1 jun. 2023.
 52. JOHNS HOPKINS UNIVERSITY & MEDICINE. **United States - COVID-19 Overview**. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/region/united-states>. Acesso em: 01 out. 2024.
 53. KANG, J. Y. *et al.* Diabetes severity is strongly associated with the risk of active tuberculosis in people with type 2 diabetes: a nationwide cohort study with a 6-year follow-up. **Respiratory Research**, v. 24, n. 1, 1 dez. 2023.
 54. KEMERLEY, A. *et al.* COVID-19 Associated Cardiovascular Disease—Risks, Prevention and Management: Heart at Risk Due to COVID-19. **Current Issues in Molecular Biology**. Multidisciplinary Digital Publishing Institute

(MDPI), , 1 mar. 2024.

55. KOCH, R. Die Aetiologie der Tuberculose. **Berliner Klinische Wochenschrift**. Vol. 19, n. 15, pp.221-230. Berlin: Hirschwald, 1882.
56. LEE, S. H. *et al.* The impact of pulmonary tuberculosis on SARS-CoV-2 infection: a nationwide cohort study. **Frontiers in Medicine**, v. 11, 2024.
57. LETKO, M.; MARZI, A.; MUNSTER, V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 4, p. 562–569, 1 abr. 2020.
58. LODDENKEMPER, R.; LIPMAN, M.; ZUMLA, A. Clinical aspects of adult tuberculosis. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 6, n. 1, 1 jan. 2016.
59. MACHADO, A. V. *et al.* COVID-19 and health systems in Brazil and around the world: effects on the working conditions and health of health workers. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 28, n. 10, p. 2965–2978, 2023.
60. MAES, M. *et al.* Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. **Critical Care**, v. 25, n. 1, 1 dez. 2021
61. MARCO, M. H.; AHMEDOV, S.; CASTRO, K. G. The global impact of COVID-19 on tuberculosis: A thematic scoping review, 2020-2023. **PLOS Global Public Health**, v. 4, n. 7, 3 jul. 2024.
62. MATAMALAS, J. T. *et al.* Obesity and age are transmission risk factors for SARS-CoV-2 infection among exposed individuals. **PNAS Nexus**, v. 3, n. 8, 1 ago. 2024.
63. MIGLIORI, G. B. The TB/COVID-19 Global Study Group. Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort. **Eur Respir J**, v. 59, p. 2102538, 2022.
64. NAMDEO, M. *et al.* Old age-associated enrichment of peripheral T regulatory cells and altered redox status in pulmonary tuberculosis patients. **European Journal of Immunology**, v. 50, n. 8, p. 1195–1208, 1 ago. 2020.
65. NASEER, S. *et al.* COVID-19 outbreak: Impact on global economy. **Frontiers in Public Health**, 30 jan. 2023.
66. NDUBA, V. *et al.* Mycobacterium tuberculosis cough aerosol culture status associates with host characteristics and inflammatory profiles. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, 1 dez. 2024.
67. NUSSBAUMER-STREIT, B. *et al.* Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2020, n. 9, 14 set. 2020.
68. OECD. **Health at a Glance: Latin America and the Caribbean 2023**. Paris: OECD, 2023. Disponível em: <<https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/532b0e2d-en.pdf?expires=1728524169&id=id&accname=guest&checksum=7ABF53B619D2703FDC071FAAC233>>

FCAB>.

69. ORELLANA, J. D. Y. *et al.* Excess deaths during the COVID-19 pandemic: underreporting and regional inequalities in Brazil. *Cadernos de Saude Publica*, v. 37, n. 1, 2021.
70. OU, Q.; POWER, R.; GRIFFIN, M. D. Revisiting regulatory T cells as modulators of innate immune response and inflammatory diseases. *Frontiers in Immunology*, v. 14, 2023.
71. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). **Tuberculosis in the Americas. Regional Report 2020.** [s.l.] Pan American Health Organization, 2021.
72. PELLERIN, L. *et al.* Regulatory T cells and their roles in immune dysregulation and allergy. *Immunologic Research*, v. 58, n. 2–3, p. 358–368, 2014.
73. PERNAMBUCO. **Boletim Epidemiológico da Tuberculose.** 2024.
74. PIETROBON, A. J.; TEIXEIRA, F. M. E.; SATO, M. N. Immunosenescence and Inflammaging: Risk Factors of Severe COVID-19 in Older People. *Frontiers in Immunology*, v. 11, 27 out. 2020.
75. PLACERES, A. F. *et al.* Epidemiology of TB in prisoners: a metanalysis of the prevalence of active and latent TB. *BMC Infectious Diseases*, v. 23, n. 1, 1 dez. 2023.
76. PONTES, T. A. A.; FERNANDEZ-LLIMOS, F.; WIENS, A. Impact of COVID-19 on tuberculosis notifications. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, v. 66, 2024.
77. PRATES, M. V. C.; FIGUEIREDO, G. M. Profilaxia Pós-Exposição (PEP) de risco à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em tempos De Covid-19: Um estudo comparativo. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 26, p. 102149, jan. 2022.
78. RABELO, I. B. L. *et al.* Tuberculose Miliar Em Paciente Imunossuprimido: Um Desafio Diagnóstico. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 26, p. 101994, jan. 2022.
79. RAHIMI-ARDABILI, H. *et al.* A qualitative analysis of health service problems and the strategies used to manage them in the COVID-19 pandemic: exploiting generic and context-specific approaches. *BMC Health Services Research* 24:1, v. 24, n. 1, p. 1–8, 13 set. 2024.
80. RECIFE. **Boletim Epidemiológico - Tuberculose.** Recife: 2024. Disponível em: <<https://cievsrecife.files.wordpress.com>>. Acesso em: 6 set. 2024.
81. RIBEIRO, C. M.; DE MIRANDA CORREA, F.; MIGOWSKI, A. Short-term effects of the COVID-19 pandemic on cancer screening, diagnosis and treatment procedures in Brazil: A descriptive study, 2019-2020. *Epidemiologia e Servicos de Saude*, v. 31, n. 1, 2022.
82. RIERA, R. *et al.* Delays and Disruptions in Cancer Health Care Due to

- COVID-19 Pandemic: Systematic Review. **JCO Global Oncol**, v. 7, p. 311–323, 2021.
83. ROBERTS, L. How COVID hurt the fight against other dangerous diseases. **Nature**, v. 592, n. 7855, p. 502–504, 1 abr. 2021.
 84. RODRIGUES, D. M. DA S. Epidemiologia da tuberculose em Pernambuco: Um estudo descritivo de 2018 a 2022. **Brazil Journal infectious disease**, v. 27, n. 1, p. 102812, out. 2023.
 85. ROGLIANI, P.; LUCÀ, G.; LAURO, D. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes. **COPD Research and Practice**, v. 1, n. 3, 2015.
 86. SAVIOLA, B. Mycobacterium tuberculosis: Adaptation to Survival in a Human Host. In: **Tuberculosis - Current Issues in Diagnosis and Management**. [s.l.] InTech, 2013. v. 5p. 883–891.
 87. SCHLESINGER, S. *et al.* Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: a living systematic review and meta-analysis. **Diabetologia Journal**, v. 64, p. 1480–491, abr. 2021.
 88. SHA'ARI, N. I. *et al.* Cardiovascular diseases as risk factors of post-COVID syndrome: a systematic review. **BMC Public Health**, v. 24, n. 1, 1 dez. 2024.
 89. SHABBIR, A. *et al.* Exploratory data analysis, classification, comparative analysis, case severity detection, and internet of things in COVID-19 telemonitoring for smart hospitals. **Journal of Experimental and Theoretical Artificial Intelligence**, v. 35, n. 4, p. 507–534, 2023.
 90. SHAVER, J. The State of Telehealth Before and After the COVID-19 Pandemic. **Primary Care - Clinics in Office Practice**, v. 49, n. 4, p. 517–530, 1 dez. 2022.
 91. SILVA, D. C. F. DA; SANTOS, J. E. G. DOS; SANT'ANNA, C. DE C. Consequências imunológicas e sintomatológicas decorrentes da infecção do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 5, p. e72646, 9 set. 2024.
 92. SILVA, D. R. *et al.* Risk factors for tuberculosis: Diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, n. 2, p. 145–152, 1 mar. 2018.
 93. SILVEIRA JÚNIOR, A. A. Crise econômica, luta de classes e Serviço Social no Brasil. **Revista Katálisis**, v. 21, n. 1, p. 96–107, jan. 2018.
 94. SOUZA, L. C. DE *et al.* SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: uma revisão narrativa dos principais Coronavírus do século. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 1419–1439, 2021.
 95. STEENBLOCK, C. *et al.* Do adipocytes serve as a reservoir for severe acute respiratory syndrome coronavirus-2?. **Journal of Endocrinology**. v. 258 n. 2. out. 2024.
 96. SU, J. *et al.* Associations of diabetes, prediabetes and diabetes duration with

- the risk of chronic obstructive pulmonary disease: A prospective UK Biobank study. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 25, n. 9, p. 2575–2585, set. 2023.
97. SUSANTI, E. *et al.* Clinical determinants of oxygen saturation and length of hospitalisation of COVID-19 patients: A cross-sectional study in Indonesia. **Enfermeria Clinica**, v. 33, p. S38–S44, 1 mar. 2023.
 98. TADROS, E.; BARBINI, M.; KAUR, L. Collaborative Healthcare in Incarcerated Settings. **International journal of offender therapy and comparative criminology**, v. 67, n. 9, p. 910–929, 1 jul. 2023.
 99. TADOLINI, M. *et al.* Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: First cohort of 49 cases. **European Respiratory Journal**, v. 56, n. 1, 1 jul. 2020.
 100. TEDLA, K. *et al.* Delay in treatment initiation and its association with clinical severity and infectiousness among new adult pulmonary tuberculosis patients in Tigray, northern Ethiopia. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, 29 jun. 2020.
 101. TORRES, K. C. DE L. *et al.* Imunossenescência. **Geriatrics & Gerontologia**, v. 5, n. 3, p. 163–169, 2011.
 102. VADLAMUDI, N. K. *et al.* The association of SARS-CoV-2 infection and tuberculosis disease with unfavorable treatment outcomes: A systematic review. **PLOS Global Public Health**, v. 3, n. 7 July, 1 jul. 2023.
 103. VIGITEL. **Tabagismo e Consumo abusivo de álcool**. 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigitel/vigitel-brasil-2006-2023-tabagismo-e-consumo-abusivo-de-alcool/view>>. Acesso em: 11 out 2024
 104. VOHRA, A. S. *et al.* Many Intensive Care Units Were Overloaded While Nearby Hospitals Had Excess Capacity During The COVID-19 Pandemic. **Health Affairs**, v. 42, n. 7, p. 937–945, 5 jul. 2023.
 105. WANG, B. *et al.* Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection by Age: A Global Systematic Review and Meta-analysis. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 42, n. 3, p. 232–239, 1 mar. 2023.
 106. WANG, B. Y. *et al.* Comorbidity increases the risk of pulmonary tuberculosis: a nested case-control study using multi-source big data. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 24, n. 1, 1 dez. 2024.
 107. WILLIANY, M. *et al.* Determinantes sociais e acesso aos serviços de saúde em pacientes com COVID-19: estudo seccional. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 58, p. e20230324, 8 mar. 2024.
 108. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Clinical management of COVID-19: living guideline**, 13 January 2023. 2023 Disponível em: <<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365580/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 14 set. 2024a.

109. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Tuberculosis Programme: COVID-19.** 2020. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/covid-19>. Acesso em: 01 out 2024.
110. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global tuberculosis report 2023.** 2023.
111. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Smoking and tuberculosis: A dangerous combination.** 2018. Disponível em: <https://www.who.int/europe/news/item/22-03-2018-smoking-and-tuberculosis-a-dangerous-combination>. Acesso em: 10 out 2024
112. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO consolidated guidelines on tuberculosis: drug-susceptible tuberculosis treatment.** Geneva. 2022.
113. YOUNGBLOM, M. A. *et al.* Adaptation of the Mycobacterium tuberculosis transcriptome to biofilm growth. **PLoS Pathogens**, v. 20, n. 4 April, 1 abr. 2024.
114. ZELLWEGER, J. P. *et al.* (2021). Tuberculosis, Alcohol, Smoking, Diabetes, Immune Deficiencies and Immunomodulating Drugs. In: Migliori, G.B., Raviglione, M.C. (eds). **Essential Tuberculosis.** Springer, 2021. p. 187-194. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-030-66703-0_21. Acesso em: 10 out 2024
115. ZHANG, X. *et al.* Chronic Lung Disease as a Risk Factor for Long COVID in Patients Diagnosed With Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 11, n. 8, 1 ago. 2024.
116. ZHOU, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270–273, 12 mar. 2020.
117. ZHU, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 20 fev. 2020.
118. ZHU, X. *et al.* Clinical characteristics of tuberculous meningitis in older patients compared with younger and middle-aged patients: a retrospective analysis. **BMC Infectious Diseases**, v. 23, n. 1, 1 dez. 2023.