

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

TESE

**Sequelas de longo prazo da coinfeção por
Tuberculose e COVID-19: avaliação de coorte prospectiva
após 1 ano**

Ana Paula Ceré dos Santos

Porto Alegre, março de 2024

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas

**Sequelas de longo prazo da coinfeção por Tuberculose e
COVID-19: avaliação de coorte prospectiva após 1 ano**

Ana Paula Ceré dos Santos

Tese apresentada como requisito
parcial para obtenção do título de
Doutorado em Ciências Pneumológicas,
à Universidade Federal do Rio Grande
do Sul, Programa de Pós-Graduação em
Ciências Pneumológicas

Orientadora: Prof.^a Dra. Denise Rossato Silva

Porto Alegre, março de 2024

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

CIP - Catalogação na Publicação

dos Santos, Ana Paula ceré
Sequelas de longo prazo da coinfeção por
Tuberculose e COVID-19: avaliação de coorte
prospectiva após 1 ano / Ana Paula ceré dos Santos. --
2024.
77 f.
Orientador: Denise Rossato Silva.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,
BR-RS, 2024.

1. Tuberculose. 2. COVID-19. 3. Doença
pós-tuberculose. 4. Pós COVID-19 . 5. Reabilitação
pulmonar. I. Rossato Silva, Denise, orient. II.
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

“Nunca foi sorte, sempre foi Deus. ”

Dedico esse trabalho a minha querida mãe Maria Tereza, minha irmã Claudia, especialmente ao meu amado esposo Leo Peralta pela parceria, paciência, apoio, amor e dedicação ao ilustre professor Dr. Cícero Marcos Teixeira, um sincero obrigado pelo incentivo de realizar o doutorado e ao meu mais doce, fiel e inseparável amigo Hórus.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, Prof. Dra. Denise Rossato Silva, que foi fundamental na construção desta tese, uma pessoa extraordinária, organizada e dedicada que serve de inspiração para seus alunos

.A todos os professores e doutores do programa de pós-graduação em Ciências Pneumológicas, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) pelo financiamento do projeto.

Aos pacientes, por terem aceitado participar desta pesquisa.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	8
RESUMO.....	10
ABSTRACT.....	12
1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1 TUBERCULOSE.....	15
2.1.1 DEFINIÇÃO.....	15
2.1.2 EPIDEMIOLOGIA	16
2.1.2.1. EPIDEMIOLOGIA NO MUNDO.....	16
2.1.2.2 EPIDEMIOLOGIA NO BRASIL.....	18
2.1.2.3 EPIDEMIOLOGIA NO RS E EM PORTO ALEGRE.....	21
2.1.2.4 EPIDEMIA DE HIV E A TUBERCULOSE.....	23
2.1.2.5 TUBERCULOSE NA INFÂNCIA	25
2.1.3 PATOGÊNESE.....	25
2.1.4 DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE	27
2.1.4.1 SINAIS E SINTOMAS.....	27
2.1.4.2 DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO.	29
2.1.4.2.1 TUBERCULOSE PRIMÁRIA.....	29
2.1.4.2.2 TUBERCULOSE PÓS PRIMÁRIA.....	31

2.1.4.3 DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO.....	33
2.1.4.4 BUSCA DE CASOS DE TUBERCULOSE PULMONAR.....	35
2.2 . CORONAVIRUS- COVID-19.....	38
2.2.1 RELAÇÃO TUBERCULOSE E COVID-19.....	41
3.JUSTIFICATIVA.....	44
4. OBJETIVOS.....	45
5.REFERÊNCIAS.....	46
6. ARTIGO CIENTÍFICO.....	52
7. CONCLUSÃO.....	68
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	69
9. ANEXO I.....	70
10. ANEXO II.....	73
11. ANEXO III.....	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAAR= BACILO ÁLCOOL ÁCIDO RESISTENTE

BK= BACILO DE KOCH

CMTB= COMPLEXO MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

DPOC= DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

ECMO= OXIGENAÇÃO DE MEMBRANA EXTRACORPÓREA

FEPPS= FUNDAÇÃO ESTADUAL DE PRODUÇÃO EM SAÚDE

COVID 19= CORONAVÍRUS DISEASE 2019

HIV= VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

IBGE= INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA

LACEN= LABORATÓRIO CENTRAL DO ESTADO

MDR-TB= TUBERCULOSE MULTIRRESISTENTE

MTB= MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

MNT= MYCOBACTERIUM NÃO TUBERCULOSIS

OMS= ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

SNC= SISTEMA NERVOSO CENTRAL

SNP= SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

SGB= SÍNDROME DE GUILLIAN-BARRÉ

SR= SINTOMÁTICOS RESPIRATÓRIOS

SIM= SISTEMA DE INFORMAÇÃO SOBRE MORTALIDADE

TB= TUBERCULOSE

TFP= TESTE DE FUNÇÃO PULMONAR

TR= TESTE RÁPIDO

TRM-TB= TESTE RÁPIDO MOLECULAR PARA TUBERCULOSE

RESUMO

Introdução e Objetivos: A coinfeção por tuberculose (TB) e doença por coronavírus 2019 (COVID-19) pode estar associada a quadros clínicos mais graves do que cada doença isoladamente, levando a maior morbimortalidade na fase aguda. As sequelas a longo prazo desta coinfeção são amplamente desconhecidas, nesse cenário novo, de uma doença que veio de forma devastadora, uma pandemia que matou milhões de pessoas. Os objetivos deste estudo foram avaliar testes de função pulmonar (TFP) e qualidade de vida (QV) em pacientes com COVID-19 e TB, 6 a 12 meses após COVID-19, e avaliar fatores associados à mortalidade. **Materiais e Métodos:** Estudo de coorte prospectivo. Pacientes ≥ 18 anos internados com diagnóstico concomitante de COVID-19 e TB ativa ou sequelas de TB foram incluídos no estudo e avaliados 6 a 12 meses após COVID-19, com TFP. Além disso, QV, sintomas persistentes e fatores associados à mortalidade foram avaliados. **Resultados:** Incluímos 106 pacientes com COVID-19 e TB ativa (n=24) ou sequelas de TB (n=82). O comprometimento ventilatório pós-COVID-19 mais comum foi restritivo (56,5%). Cinquenta por cento dos pacientes apresentaram QV prejudicada nas atividades habituais e nas dimensões ansiedade/depressão. Todos os pacientes relataram pelo menos um sintoma persistente pós-COVID-19. Quarenta (37,7%) pacientes morreram de COVID-19. Pacientes mais velhos, necessitaram de oxigênio suplementar e ventilação invasiva, e aqueles que apresentaram menor capacidade pulmonar total (CPT) (%) e DLCO (%) tiveram maior mortalidade. **Conclusões:** Este é o primeiro estudo a descrever a combinação de PTLD e sequelas pós-COVID-19. Novos estudos devem avaliar estratégias abrangentes de avaliação/acompanhamento e determinar a necessidade de reabilitação pulmonar para melhorar a saúde pulmonar de pacientes com sobreposição dessas duas doenças.

Palavras-chave: tuberculose; doença pulmonar pós-tuberculose; doença por coronavírus , mortalidade; reabilitação.

ABSTRACT

Introduction and Objectives: Tuberculosis (TB) and coronavirus disease 2019 (COVID-19) coinfection may be associated with more severe clinical conditions than each disease alone, leading to greater morbimortality during the acute phase. However, the long-term sequelae of this coinfection are largely unknown. The objectives of this study were to assess pulmonary functions tests (PFT) and quality of life (QoL) in patients with COVID-19 and TB, 6 to 12 months after COVID-19, and to evaluate factors associated with mortality. **Materials and Methods:** Prospective cohort study. Patients ≥ 18 years of age hospitalized with a concomitant diagnosis of COVID-19 and active TB or TB sequelae were included in the study, and evaluated 6 to 12 months after COVID-19, with PFT. Also, QoL, persistent symptoms, and factors associated with mortality were assessed. **Results:** We included 106 patients with COVID-19 and active TB (n= 24) or TB sequelae (n=82). The most common post-COVID-19 ventilatory impairment was restrictive (56.5%). Fifty percent of the patients had impaired QoL in the usual activities and anxiety/depression dimensions. All patients reported at least one persistent post-COVID-19 symptom. Forty (37.7%) patients died from COVID-19. Patients who were older, needed supplemental oxygen and invasive ventilation, and those who had lower total lung capacity (TLC) (%) and DLCO (%) had higher mortality. **Conclusions:** This is the first study to describe the combination of PTLT and post-COVID-19 sequelae. Further studies should evaluate comprehensive strategies to assessment/follow-up and determine the need of 58 pulmonary rehabilitation to improve lung health of patients with overlapping of these two diseases.

Keywords: tuberculosis ; post-tuberculosis lung disease; long coronavirus disease; mortality; rehabilitation

1. INTRODUÇÃO

Durante toda a história, a espécie humana tem sido periodicamente atacada por diferentes microrganismos patogênicos que colocam em perigo a sua própria existência.

Em dezembro de 2019, foi relatado um conjunto de casos de pneumonia de causa desconhecida na cidade de Wuhan, capital da província de Hubei na China (1). A causa foi identificada como sendo um novo CoV, posteriormente denominado de SARS-CoV-2, identificado por meio do sequenciamento das amostras do trato respiratório dos pacientes (2). A doença foi designada em fevereiro de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como COVID-19 (do inglês *coronavirus disease*) (3). O conjunto original de casos estava vinculado a um mercado de frutos do mar com suposta transmissão zoonótica, seguida por uma transmissão eficiente de pessoa para pessoa (4). Desde os relatórios iniciais, a COVID-19 se espalhou rapidamente de Wuhan para o mundo, com casos e mortes aumentando rapidamente. A OMS declarou a COVID-19 como uma pandemia em 11 de março de 2020 (5).

Adultos infectados com SARS-CoV-2 podem apresentar sintomas respiratórios ou gastrointestinais leves. Mais tarde, durante a doença, os pacientes podem desenvolver dispneia, aperto no peito e palpitações. Em uma coorte de 1099 adultos com COVID-19 da China, a média de idade foi de 47 anos e 25% apresentavam doenças crônicas subjacentes. Enquanto 80% dos pacientes apresentaram doença leve, 15,7% apresentaram doença grave, sendo que a maioria tinha mais de 65 anos e tinha comorbidades, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), diabetes

mellitus e/ou hipertensão, e 5% eram críticos, necessitando de ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) (6).

A experiência com COVID-19 e tuberculose (TB) concomitantes é extremamente limitada. Um estudo de caso-controle (7) de pacientes com COVID-19 com infecção por TB confirmada por ensaio de liberação de interferon gama (IGRA) e um único caso de TB com COVID-19 foram submetidos, mas ainda não publicados (8). Numa análise recente de 1217 espécimes respiratórios consecutivos coletados de pacientes com COVID-19, não foi detectado *Mycobacterium tuberculosis* (9). A COVID-19 e a TB têm alguns sintomas em comum, como febre e tosse, o que pode gerar desafios diagnósticos. Além disso, é possível que a avaliação clínica feita para investigar COVID-19 (sintomas, raio X de tórax, tomografia de tórax) facilite a identificação de uma (provavelmente preexistente) TB. Da mesma forma, não se sabe se pacientes com sequela de TB têm mais risco de desenvolver COVID-19.

REVISÃO DA LITERATURA

2.1.TUBERCULOSE

2.1.1 DEFINIÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa curável e inevitável cujo patógeno é o *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), ele geralmente afeta os pulmões (TB pulmonar), mas pode também acometer diversas partes do corpo, como pleura (derrame pleural), ossos, meninge (meningite tuberculosa), gânglios, ovário, trompas, testículos, intestino, entre outros (10).

O Mtb é também conhecido como bacilo de Koch (BK), descoberto pelo cientista Robert Koch em 1882. Essa bactéria possui uma morfologia bacilar ou cocobacilar estritamente patogênica, pertencendo à família das Mycobacteriaceae, da qual também fazem parte o *Mycobacterium bovis* e o *Mycobacterium africanum* (11).

Uma das características do Mtb é permanecer ativo em suspensão no ar por longos períodos, aumentando a probabilidade de contágio (12). O risco de infecção está intimamente ligado à densidade bacilar no ar respirado e à virulência do bacilo. A transmissão é feita de pessoa para pessoa via aerógena, através da eliminação de aerossóis pela tosse, espirro ou fala contaminados com partículas de até 5 microlitros (núcleo de wells, que corresponde ao resíduo seco das gotas de pflugge), que contém de 1 a 2 bacilos. A exposição ao bacilo da TB é determinada por fatores como a incidência de casos na comunidade, a interação de indivíduos bacilíferos com sadios e o tempo de exposição no mesmo ambiente, especialmente em locais com pouca ventilação (13).

Estima-se que um quarto da população mundial tenha sido infectada pelo bacilo da tuberculose, porém nem todos irão desenvolver a doença e algumas eliminarão a infecção, os pacientes infectados, mas os pacientes assintomáticos não transmitem o bacilo. Os fatores de risco para o desenvolvimento da doença uma vez infectado são: sistema imunológico comprometido, síndrome da Imunodeficiência adquirida (HIV), desnutrição ou diabetes, o transtorno pelo uso de álcool e o tabagismo (14).

Os pacientes com tuberculose ativa podem apresentar sintomas como tosse com escarro e sangue, febre, suores noturnos, perda de apetite, fraqueza e dores no peito. Esses sintomas podem ser leves por muitos meses, isso poderia levar a um retardo na procura de atendimento especializado e por conta de isso aumentar o número de infectados, dados mostram que um doente bacilífero pode infectar de 5 a 15 outras pessoas por meio de contato próximo ao longo de um ano. Sem um tratamento adequado, as chances de óbito pela tuberculose aumentam, principalmente nos pacientes com HIV (15).

2.1.2 EPIDEMIOLOGIA

2.1.2.1. EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE NO MUNDO

É a 13ª principal causa de morte e a segunda principal causa de morte infecciosa depois do COVID-19 (acima do HIV/AIDS).

Estima-se que um total de 1,6 milhões de pessoas morreram de tuberculose em 2021, incluindo 187.000 pessoas com HIV. Dados mostram que um terço da população

mundial esteja infectada com o bacilo causador da doença, em 2020 ocorreram 9,9 milhões de casos novos e 1,3 milhão de óbitos entre pessoas sem a infecção pelo HIV e 214.000 pessoas com HIV. Em 2012, esse número foi de 940 mil, uma redução de 45%, comparado com dados de 1990 que ocorreram 1,3 milhão de mortes por tuberculose (16).

No primeiro ano da pandemia, no mundo, aproximadamente 10,1 milhões de pessoas desenvolveram TB, mas apenas 5,8 milhões (57,4%) foram diagnosticadas e notificadas, uma redução de 18% em relação a 2019, quando foram notificados pelos países 7,1 milhões de casos dos 10 milhões (71%) estimados. Em 2021, 10,6 milhões de pessoas adoeceram por TB, das quais 6,4 milhões (60,4%) foram notificadas, o que representa uma recuperação parcial na sub detecção de pessoas com TB no mundo (17).

Para objetivar as ações de controle ao combate da TB, a Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2020, registrou 87% dos novos casos de TB em 30 países com alta carga de TB. Oito países representaram mais de dois terços do total global: Índia, Indonésia, China, Filipinas, Paquistão, Nigéria, Bangladesch e República Democrática do Congo (18).

Em 2021, o maior número de novos casos de TB ocorreu na Região do Sudeste Asiático da OMS, com 46% de novos casos, a Região Africana da OMS com 23% dos novos casos e da OMS Pacífico Ocidental com 18% (19). Entre 2011 e 2020, dos casos novos de TB, 46.130 (69%) ocorreram em pessoas do sexo masculino e a prevalência de raça/cor negra, ao longo do mesmo período, apresentou a maior prevalência, variando de 60,2% a 66,8% dos casos novos (20).

2.1.2.2. EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE NO BRASIL

O Brasil faz parte do grupo de 22 países que concentram 80% dos casos de TB, ocupando a 13ª posição em número absoluto de casos. Ao ser considerado o coeficiente de incidência, o Brasil ocupa a 22ª posição. Em 2021 foram notificados 68.271 casos novos de TB, o que equivale a um coeficiente de incidência de 32 casos por 100 mil habitantes. O número de óbitos registrados em 2020 foi de 4.543, o que corresponde a um coeficiente de mortalidade de 2,1 óbitos por 100 mil habitantes seguindo uma tendência dos últimos anos de óbitos por TB no país (20).

Em 2013, o Brasil diagnosticou 71.123 casos novos de TB, perfazendo um coeficiente de incidência de 35,4/100.000 habitantes (hab.) (16). Destaca-se que esse coeficiente apresenta redução ao longo dos anos. Em 2003, esse valor foi de 44,4/100.000 hab., uma redução de 20,4% em comparação a 2013 (20).

Embora tenha sido observada uma queda constante entre os anos de 2012 e 2015, o coeficiente de incidência da TB no país aumentou entre os anos de 2016 e 2019. Em 2020 e 2021, ao longo da pandemia de COVID-19, observou-se uma redução acentuada na incidência em comparação com o período anterior à pandemia (20).

Os números de notificações de TB por Unidades Federativas (UF), evidenciou-se uma importante heterogeneidade no país em 2021, observou-se que 11 UF tiveram um coeficiente de incidência maiores que o coeficiente do Brasil (32 casos de TB por 100 mil habitantes), sendo os maiores coeficientes registrados nos estados do Amazonas (71,3), Rio de Janeiro (67,4), Roraima (54,6), Acre (50,3), Pernambuco (45,9), Pará (42,6), Rio Grande do Sul (36,5), Mato Grosso do Sul (34,9), Espírito Santo (34,7), Amapá (35,2) e São Paulo (33,8) (20).

Foram notificados em 2021, 59.735 casos novos de TB, sendo 41.904 (70,1%) ocorreram em pessoas do sexo masculino, esse quadro manteve-se em quase todas as faixas etárias, com exceção do grupo de 10 a 14 anos. Homens de 20 a 34 anos apresentaram 2,8 mais riscos de adoecimento por TB pulmonar do que mulheres na mesma faixa etária, seguidos do grupo de 50 a 64 anos, cujo risco de adoecimento por TB pulmonar é 2,6 vezes maior. A diferença do risco de adoecimento por TB pulmonar entre os sexos é menor entre aqueles com menos de 15 anos (20).

Em 2012, o sexo masculino também apresentava esse coeficiente de incidência de 50,2/100.000 hab. (2,1 vezes maior que o do sexo feminino). Observa-se também que, entre os homens, a faixa etária mais acometida é a de 40 a 59 anos e para as mulheres é a de 20 a 39 anos (16).

O percentual de casos novos de TB pulmonar por raça/ cor no Brasil de 2012 a 2021 concentrou-se em pessoas autodeclaradas pretas ou pardas, apresentando um crescimento ao longo dos anos, variando de 61,9% a 69%. Entre pessoas brancas, a TB segue em declínio em todo o tempo analisado, variando de 35,9% em 2012 a 28,9% em 2021. Ao mesmo tempo, o percentual de casos novos de TB em pessoas amarelas ou indígenas permaneceu constante nesse período, em 2,1% (20).

Foi observado uma queda no diagnóstico da TB no período da pandemia do COVID-19 entre 2020 e 2021. O total de notificações de casos de TB (casos novos e retratamentos) em 2021 (82.680) foi inferior àquele observado em 2020 (83.741) e ambos foram menores do que no ano de 2019 (93.208). Em 2020, verificou-se maior queda de notificações em maio (-34,6%), em comparação com o mesmo mês de 2019. Já em 2021, dezembro (-29,3%) foi o mês com maior retração relativa de notificações, quando comparado ao mesmo período de 2020. Foi ressaltado também, variação do número de diagnósticos da doença por meio do teste rápido molecular para

tuberculose (TRM-TB) no período de 2019 a 2021, com impacto negativo nas notificações de TB (20).

Em 2021, houve um aumento de 12,9% na realização de exames para diagnóstico de TB com TRM-TB, em comparação com o ano de 2020, porém ainda sem alcançar os níveis de execução de testes do ano de 2019 (-4,6%). Entretanto, durante o 2º semestre de 2021, a rede de TRM-TB mostrou elevação considerável em sua produção de testes para diagnóstico de TB, com um aumento de 24,4% em relação ao mesmo período de 2020 e superando 2019 em 6,6% (20) .

Entre 2019 e 2020, houve um aumento no percentual de TRM-TB positivos sobre o total desses exames diagnósticos realizados – de 10,9% em 2019 para 13,2% em 2020. Já em 2021, esse percentual foi de 12,9%, o que sugere uma tendência de diminuição da positividade na comparação com 2020 (20).

De 2012 a 2021, observa-se um aumento na proporção de casos novos de TB pulmonar confirmados por critério laboratorial, ou seja, com pelo menos um resultado positivo nos exames de baciloscopia de escarro, TRM-TB ou cultura. Entre os anos de 2018 e 2021, esse percentual variou entre 73,9% e 72,3%. Dos casos pulmonares de retratamento de TB (13.543), em 2021, 70,3% foram diagnosticados por critério laboratorial, somente 28,7% através do exame de cultura de micobactérias, embora esse exame seja recomendado para todos os casos de retratamento de TB (20).

Entre aqueles com resultado positivo na cultura (2.927), 44,4% completaram o fluxograma conforme recomendado e tiveram acesso ao teste de sensibilidade (TS) aos fármacos anti-TB (20).

2.1.2.3. EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE NO RIO GRANDE DO SUL E EM PORTO ALEGRE

O estado do Rio Grande do Sul (RS) permanece como um dos estados com alta carga de TB e de coinfeção TB-HIV, dentro do cenário nacional. Em 2021, foram notificados 4.769 casos novos de TB, o que corresponde a um coeficiente de incidência de 41,6 casos/100.000 mil hab. Comparando com o Brasil, temos um coeficiente de incidência de tuberculose acima da média nacional, que no ano de 2021 foi de 32 casos/100 mil hab (21).

Na avaliação por Região de Saúde do RS evidencia-se grande diferença entre elas, com os maiores coeficientes de incidência de TB (acima de 40,1 casos /100 mil hab. - média do estado do RS) sendo observadas nas regiões Belas Praias (4), Bons Ventos (5), Vale do Caí/Metropolitana (8), Carbonífera/Costa Doce (9), Capital/Vale Gravataí (10), Sul (21) e Campos de Cima da Serra (24)(21).

Os dados de mortalidade foram extraídos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e, em 2020 foram registrados 282 óbitos em decorrência da doença, o que equivale a 2,5 óbitos/100 mil hab. de coeficiente de mortalidade. De 2016 a 2020, o número de óbitos notificados no SIM variou entre 251 e 299 e o coeficiente de mortalidade entre 2,2 e 2,6 óbitos por 100 mil hab. (21).

No ano de 2020, ano da pandemia de COVID-19, as regiões de Saúde apresentam coeficiente de mortalidade superior ou próximo à média estadual (21).

Em Porto Alegre, capital do RS, o coeficiente de incidência foi de 74 por 100 mil hab. em 2020, enquanto no ano de 2021 foi de 87 por 100 mil hab. O diagnóstico de casos

novos de TB apresentou uma redução no ano de 2020, o que ocasionou a queda de notificações da doença (22).

Os casos confirmados por critérios laboratoriais, ou seja, pelo menos um resultado positivo nos exames de baciloscopia de escarro, TRM-TB ou cultura em 2020, foram de 64%, enquanto, em 2021 foram de 79% (22).

Nos anos de 2020 e 2021, os casos novos na capital ocorrem em pessoas do sexo masculino, em 2020 foram registrados 67% e em 2021 foram 65%. Conforme a faixa etária, a maioria ocorreu entre jovens adultos de 20 a 34 anos, seguidos pelo grupo de 35 e 49 anos de idade. Esses números elevados de jovens adultos podem estar relacionados à cadeia pública de Porto Alegre permanecer no seu território, a população do sistema prisional brasileira em sua maioria são homens jovens (22).

O coeficiente de incidência de TB nos anos de 2020 e 2021 por raça/ cor em Porto Alegre concentrou-se em pessoas autodeclaradas pretas, foram de 153 e 173 por 100 mil hab. Entre pessoas brancas foram de 53 e 63 por 100 mil hab (22).

Segundo os indicadores de TB por bairros de Porto Alegre em 2020, no Centro: total de 78 casos , porcentagem de cura de 41%, porcentagem de abandono de 40%, Leste/ Nordeste: total de 106 casos porcentagem de cura de 48%, porcentagem de abandono de 42% , Partenon/ Lomba Pinheiro, total de 171 casos, porcentagem de cura de 68%, porcentagem de abandono de 22%. Noroeste / Humaitá Navegantes/ Ilhas total de 49 casos, porcentagem de cura de 57%, porcentagem de abandono de 35%. Norte/ eixo Baltazar: total de 94 casos , porcentagem de cura de 39%, porcentagem de abandono de 39%. Glória/ Cruzeiro/ Cristal total de 82 casos, porcentagem de cura de 50%, porcentagem de abandono de 22%. Restinga/ Extremo Sul, Sul/ Centro Sul total de 59 casos, porcentagem de cura de 39%, porcentagem de abandono de 46% (23).

2.1.2.4. EPIDEMIA DA AIDS E A TUBERCULOSE

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é uma doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Este vírus pertence à família Retroviridae, subfamília Orthoretrovirinae, gênero Lentivirus. O HIV é constituído por duas moléculas de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples, que são protegidas por um capsídeo glicoproteico (24).

O vírus ataca o sistema imunológico, responsável por defender o organismo de doenças, as células mais atingidas são os linfócitos T CD4 +. Alterando o DNA dessa célula o HIV faz cópias de si mesmo e se multiplica, após rompe os linfócitos em busca de outros para continuar a infecção (25).

Com a diminuição da imunidade celular aumenta o risco de infecção após a exposição ao Mtb. Um paciente infectado com o vírus do HIV tem 45% mais chance de contrair o Mtb do que um indivíduo com a imunidade preservada (11;12). O HIV não só tem cooperado para um crescente número de casos de TB, como também tem sido um dos principais responsáveis pelo acréscimo da mortalidade entre os doentes coinfectados TB-HIV (26).

No Brasil, de 2012 a 2019, a proporção de casos novos de TB em pacientes com HIV aumentou 23%, passando de 67,3% (n= 47.838) em 2012 para 82,8% (n= 66.072) em 2019 (25).

Nos anos de 2020 (82,6% (n= 58.266) e 2021 (82,7%, n= 61.490), houve uma estabilização na testagem para o HIV entre as pessoas com TB, com redução em 2022 (79,7% n= 62.230 - dados preliminares) (25).

Um diagnóstico precoce e a rápida indicação de tratamento com os antirretrovirais para o HIV e antituberculosstáticos para a TB ativa são medidas fundamentais no controle da epidemia e pode ser considerada uma estratégia para tentar diminuir o número de óbitos na coinfeção TB-HIV (26).

A portaria nº 29, de 17 de dezembro de 2013, aprova o manual técnico para diagnóstico de HIV e recomenda a utilização de teste rápido (TR) para o diagnóstico de HIV em pessoas com TB. O teste deve ser ofertado no momento do diagnóstico de TB ou o mais rápido possível para retardar os possíveis danos dessa coinfeção (27).

No RS, o percentual de coinfeção TB/HIV foi de 15,2% em 2020 e de 14,9% em 2021. No Brasil, a taxa de coinfeção TB/HIV foi 8,5% no ano de 2020 e 8,3% em 2021. De 2016 a 2019, a proporção de casos novos de TB testados para HIV manteve-se sempre acima de 85%, sendo que em 2020 caiu para 83,8% e em 2021 ficou em 83,4% (21).

Em Porto Alegre, o percentual de coinfeção TB/ HIV foi de 21% nos anos de 2020 e 2021. No ano de 2020 o total de óbitos foi de 13% (n= 138), o total de óbitos por TB foi de 5% (n= 57) e de óbitos TB/ HIV foi de 5% (n= 56) (25).

O total de óbitos em 2021 foi de 10% (n=122), o total de óbitos por TB foi de 4% (n=48) e de óbitos por TB/HIV foi de 4% (44).

2.1.2.5. TUBERCULOSE NA INFÂNCIA

Em 2022, dos 78.057 casos novos de TB diagnosticados no Brasil, 3,5% (2.703) ocorreram em menores de 15 anos de idade, a maior proporção registrada na série histórica de 2012 a 2022. Foram diagnosticados 1.788 (2,3%) casos novos em menores de 10 anos e 1.202 (1,5%) em menores de 5 anos. Dentre os casos novos de TB diagnosticados em menores de 15 anos, em 2022, a proporção de casos em menores de 5 anos apresentou um aumento de 10,9% em comparação com 2019, passando de 33,8% para 37,5% (28).

2.1.3 PATOGÊNESE DA TUBERCULOSE

O contágio da TB se produz habitualmente via aerógena a partir de pacientes bacilíferos, através da eliminação de aerossóis contaminados com o bacilo da TB originados durante a tosse, a expectoração e a fala dos indivíduos doentes. Esses aerossóis mantêm-se na atmosfera por algumas horas. Quando inalados, desencadeia uma série de respostas teciduais e imunológicas conhecidas como infecção primária da TB (29).

Na primeira linha de defesa os bacilos são retidos nas barreiras físicas, ocorrendo a exclusão das partículas para o exterior. Contudo, algumas bactérias não são retidas, sendo aspiradas para o interior dos pulmões (29). Uma vez no pulmão, ocorre um foco de alveolite exsudativa, os bacilos são rapidamente detectados e fagocitados por macrófagos alveolares e provavelmente por células dendríticas (29).

O Mtb é formado por uma parede celular constituída por longos ácidos graxos chamado de ácidos micólicos os quais lhe conferem proteção e, tendo uma capacidade inibitória, consegue sustentar-se dentro do macrófago alveolar e transformá-lo no seu reservatório, escondendo-se eficazmente do sistema imunológico do hospedeiro (29,30).

Durante este processo, os macrófagos alveolares secretam citocinas e quimiocinas, induzindo uma resposta inflamatória local e a migração de monócitos da corrente sanguínea para o local de infecção (31). A apresentação de antígenos de Mtb por células dendríticas a linfócitos T nos nódulos linfáticos induz a migração dos linfócitos para o local da infecção formando um granuloma. O granuloma é formado por uma massa tecidual de bacilos vivos e mortos circundados por macrófagos. Em alguns casos, os bacilos podem disseminar-se para outras partes do pulmão ou órgãos do corpo, através do sistema linfático e circulatório, antes da formação dos granulomas (29,31).

Nos granulomas, os macrófagos são ativados pelos linfócitos T através da produção de interferon gama (IFN- γ) e o factor de necrose tumoral alfa (TNF- α). Estas citocinas têm por função conter o Mtb no granuloma. A estrutura do granuloma é caracterizada por necrose com níveis baixos de oxigênio, pH e nutrientes, restringindo o crescimento do bacilo da TB e estabelecendo latência. Os granulomas podem persistir durante anos e conter eficientemente o patógeno, enquanto o indivíduo se mantiver imunocompetente, assintomática, os bacilos estão num estado dormente no interior do granuloma: é o que chamamos de TB latente (29-31).

Nos casos de TB latente, o controle desta infecção crônica resulta de um equilíbrio permanente entre o hospedeiro e a micobactéria. Ao longo da vida, situações que alteram a imunidade celular do indivíduo infectado podem levar a reativação endógena

dos reservatórios e a evolução para a doença tuberculose. Os mecanismos que determinam a progressão da infecção latente para a doença podem estar relacionados com fatores ambientais, socioeconômicos, desnutrição, predisposição genética, fatores de virulência, entre outros. Pacientes imunodeprimidos com HIV tem grande chance de desenvolver a doença e progredir para o óbito (30-32).

2.1.4 DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE

2.1.4.1 SINAIS E SINTOMAS

A TB pulmonar pode ocorrer através de uma reinfecção ou de uma reativação de um foco latente. Nos pacientes infectados pelo HIV, na fase avançada da imunodeficiência é mais frequente o adoecimento por reinfecção exógena (33) .

As manifestações clínicas da TB estão relacionadas ao grau de adoecimento, sendo uma doença de evolução crônica ou subaguda de intensidade crescente. Na fase inicial, o diagnóstico radiológico é essencial, o paciente geralmente não refere sintomas, os achados radiológicos mais frequentes são imagens tênues de hipotransparência na parte superior dos pulmões, ápices e região infraclavicular. Isso traduz os chamados infiltrados precoces, que começam lentamente confluir para coalescência e a formação caseosa, que ao ser eliminado através da expectoração origina as cavidades (33).

Os sinais e sintomas mais frequentes inicialmente são tosse seca persistente, com a progressão da doença a tosse se torna produtiva de maior ou menor quantidade de

expectoração purulenta, pode haver sangue no escarro, chamado hemoptise, indicando o comprometimento da artéria brônquica; cansaço excessivo; febre baixa, geralmente, à tarde; sudorese noturna; falta de apetite; palidez; emagrecimento acentuado; rouquidão; fraqueza e prostração. Os casos graves apresentam dificuldade na respiração; eliminação de grande quantidade de sangue, colapso do pulmão e acúmulo de empiema na pleura (membrana que reveste o pulmão), se houver comprometimento dessa membrana, pode ocorrer dor torácica (33;34).

O emagrecimento, anorexia, inapetência (perda de apetite) associada à perda de peso, ocorre lentamente cerca de 3 a 4 meses após o início da tosse, podendo apresentar fraqueza, fadiga e astenia (33;35). A astenia está presente nos casos de tuberculose miliar ou disseminada (35).

A febre vespertina baixa (38-38,5°C) e a sudorese noturna ocorrem geralmente nessa ordem: a febre acontece ao entardecer, isso porque a multiplicação do bacilo se intensifica nos picos plasmáticos do cortisol, dando início ao processo inflamatório com a ruptura do macrófago e a liberação do conteúdo para o tecido (35;36). A sudorese intercorre à noite como resposta do organismo à febre para manter a temperatura corporal (35;36).

A dor torácica é geralmente de fraca intensidade decorrente do acometimento da pleura parietal a partir da lesão subpleural. A dispneia (falta de ar) está relacionada à destruição do parênquima pulmonar e ocorre com o tempo maior de evolução da enfermidade (35).

Em uma periodicidade menor, a doença pulmonar avançada de longa duração pode comprometer outros órgãos por disseminação canalicular, apresentando sintomas como disfagia (dificuldade de deglutição), disfonia (dificuldade na emissão vocal),

odinofagia (deglutição dolorosa), otalgia (dor no ouvido), otorréia (sangramento do ouvido), hipoacusia (surdez) nas TB de laringe; faringe, orelha média, diarreia, dor abdominal, distensão abdominal na TB intestinal ou peritoneal (35).

Muitos pacientes não apresentam sintomas, chamados de oligossintomáticos, os exames laboratoriais podem revelar uma anemia leve, normocítica normocrômica, um aumento importante da Velocidade de Hemossedimentação (VHS), raramente uma leucocitose neutrofílica ou linfocítica, monocitose ou monocitopenia, elevação de enzimas hepáticas. Nas infecções causadas por micobactérias não tuberculosas atípicas o quadro clínico é similar ao da tuberculose, os achados mais comuns são tosse, febre baixa e perda de peso (37).

2.1.4.2. DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DA TUBERCULOSE

A radiografia de tórax tem sido uma das ferramentas fundamentais para avaliação da TB inicial (31).

2.1.4.2.1. DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DA TUBERCULOSE PRIMÁRIA

Radiologicamente a TB primária se apresenta como um foco pulmonar com uma pequena consolidação pneumônica, geralmente homolateral, comumente na região

média dos pulmões e nos lobos inferiores, pode ser comparada a uma pneumonia bacteriana pneumocócica (30;38).

As principais alterações no parênquima pulmonar na tuberculose primária são as opacidades, predominantemente no pulmão direito, com opacidades unifocais, opacidades arredondadas (3 cm de diâmetro) nos lobos superiores, calcificação de linfonodos hilares (38). As opacidades arredondadas e persistentes não são manifestações corriqueiras, sendo descritas em apenas 10% dos casos, são mais comuns nos linfonodos superiores e podem estar relacionados à calcificação de linfonodos hilares (38).

Podem ser observadas também adenopatias unilaterais e/ou lesões pulmonares (consolidação com ou sem componente de atelectasias, geralmente sem cavidade necrótica) ou derrame pleural, pode ocorrer em adultos em cerca de 25% dos casos, linfonodomegalia unilateral afetando mais a região hilar e paratraqueal direita (mais em crianças, ocorre somente em 40 % dos adultos) e padrão miliar, e podem estar associadas com opacidades do parênquima e atelectasia segmentar ou lobar (38).

A atelectasia pode ocorrer devido a compressão extrínseca das vias aéreas pelo aumento dos linfonodos (normalmente em crianças com menos de 2 anos), nos segmentos ântero-superior e no lobo médio (37).

O padrão miliar são pequenas opacidades nodulares simétricas medindo 1-3 mm de diâmetro. Podem também ocorrer nódulos no espaço aéreo, ou chamados de nódulos acinares que estão associados a ramificações lineares, configurando o padrão de árvore em brotamento. As opacidades acinares significam alterações inflamatórias em forma de grânulos do bronquíolo terminal e dos ductos alveolares. Estas alterações são observadas na radiografia de metade dos casos de tuberculose (37;38).

No acompanhamento de crianças que tiveram TB primária a radiografia de tórax pode mostrar evidências de calcificação na lesão pulmonar em cerca de 10 a 15% dos casos. O complexo de Ranke (combinação de um nódulo de Ghon e de linfonodos infectados) calcificado é uma evidência importante na TB primária, o mesmo achado radiológico ocorre na sequela de Histoplasmosose ou outras infecções provocadas por fungos (38).

2.1.4.2.2 DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DA TUBERCULOSE PÓS-PRIMÁRIA

Uma característica da TB pós-primária é a tendência de se localizar nos segmentos apicais e posteriores dos lobos superiores. As alterações radiológicas típicas na fase inicial são infiltrados pulmonares mistos com imagens lineares convergindo para o hilo, uma fase cavitária que apresenta infiltrado pulmonar com cavitação, com disseminação broncogênica e presença de novos infiltrados e uma fase avançada apresentando fibrose pulmonar com retração do parênquima pulmonar (38;39).

As alterações no parênquima mais comuns são pequenas opacidades nodulares agrupadas de limites imprecisos, o infiltrado tuberculoso inicial possui um aspecto enevoadado e de limites indefinidos, evoluem geralmente para cavidade e disseminação broncogênica (39). Localizados principalmente nos ápices pulmonares, regiões infraclaviculares e intercleido-hilares, nos segmentos apical e posterior dos lobos superiores e no segmento superior dos lobos inferiores. Podem desenvolver um aspecto heterogêneo segmentar ou lobar e são bilaterais em até 2/3 dos casos (28). A pneumonia tuberculosa constitui-se em condensações alveolares, frequentemente lobares extensas mostrando broncograma aéreo, na fase inicial pode apresentar-se

sem cavidade necrótica e sem focos de disseminação brônquica, com a evolução, elas podem tornar-se manifestas e subsequentemente formar áreas fibrosas (39).

A cavitação ocorre à necrose caseosa, é identificada na radiografia de tórax em 20 a 45% dos pacientes, é observada com mais nitidez na tomografia computadorizada. Cerca de 80 a 85% das cavidades estão localizadas nos segmentos apicais ou posteriores dos lobos superiores e 10 a 15% nos segmentos superiores dos lobos inferiores. As cavidades podem ser únicas de paredes finas e espessas ou múltiplas (39).

Após a cura, as lesões da tuberculose se tornam fibróticas e, eventualmente, são calcificadas e podem estar associadas com distorção da arquitetura do parênquima, bronquiectasias de tração, desvio das estruturas mediastinais e tuberculomas (39).

O tuberculoma é uma lesão nodular, uma opacidade intrapulmonar redonda de contornos lisos e bem definidos, em forma encapsula (pseudotumoral), com diâmetros mínimos de 1 a 3 cm, por vezes escavadas que pode ter calcificações em seu interior e pequenas lesões satélites localizando-se, em geral, na região cortical dos pulmões e pode ser confundida com carcinoma brônquico. Pode ser único ou múltiplo e atingir grandes dimensões podendo até ocupar quase todo um lobo pulmonar (39). As manifestações radiológicas da TB associada ao HIV dependem do grau de imunossupressão. Nos pacientes com CD4 abaixo de 200 células/Mm, a radiografia do tórax pode ser normal em até 20% dos casos. Em 9-40% dos casos podem ocorrer alterações das vias aéreas com algum envolvimento brônquico, como a estenose aparecendo em forma de atelectasias (40). A atelectasia pode se manifestar nas duas fases, porém é mais frequente na TB pós-primária devido a retração fibrótica lesional (38).

2.1.4.3 DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DA TUBERCULOSE

O diagnóstico de TB é confirmado pelo isolamento do microorganismo Mtb em secreções ou tecidos, sendo baseado na clínica e no estudo radiológico. Em crianças menores de 5 anos recomenda-se o exame de aspirado gástrico para pesquisa e cultura de micobactérias, em crianças maiores de 5 anos e nos adultos o diagnóstico de TB é baseado na história do paciente e no exame físico. O paciente deverá realizar um exame de imagem radiológica de tórax e coletar três amostras do seu escarro (três dias consecutivos de preferência pelo menos uma amostra no início da manhã) para o exame de baciloscopia conhecido como pesquisa de BAAR e cultura de micobactérias (36;37).

Nos pacientes sem escarro espontâneo, a amostra respiratória pode ser obtida por lavado broncoalveolar (LBA) através da broncoscopia ou por indução de escarro (IE) realizado através da nebulização com 5 mL de salina 3 % (0,5 ml de NaCl 20 % +4,5 ml de SF 0,9%), formando uma solução hipertônica que facilita a eliminação de secreções das vias aéreas inferiores (37;38)

O diagnóstico da TB se baseia preferencialmente na presença de duas baciloscopia diretas positiva no escarro ou uma cultura positiva para o Mtb, radiografia de tórax compatível e reação de Mantoux positiva (37). Se ainda existir suspeita e o escarro e o LBA apresentarem resultados negativos, outro exame utilizado é o PCR (reação de cadeia da polimerase) do escarro, a sensibilidade do exame é de 86% e a especificidade é de 99%, embora seja confirmatório o exame permanece positivo meses após o término do tratamento e cura do paciente, por essa razão, não pode servir como um marcador de proliferação bacteriana (38).

O exame a ser solicitado em caso de suspeita de TB pulmonar é o exame de BAAR (bacilo álcool-ácido resistente) no escarro, também conhecido como baciloscopia de escarro ou pesquisa de BK (bacilo de Koch) (38). Na pesquisa de BAAR utiliza-se a baciloscopia ou exame microscópico, que consiste em um esfregaço com a amostra clínica, preparado e corado pela técnica de coloração de Ziehl-Neelsen. Esse exame tem uma baixa sensibilidade de diagnóstico, descrita entre 25% a 65% (38). A cultura de micobactérias é um exame com resultado mais demorado, em média de 2 a 8 semanas, porém, é mais sensível que a baciloscopia, e permite a multiplicação e o isolamento do bacilo a partir de sementeiras nos meios de culturas específicos da amostra clínica. Os meios sólidos mais recomendados são o Löwenstein-Jensen (LJ) e o Ogawa-Kudoh (41). O Teste de sensibilidade (TS) é um exame realizado para detectar a resistência ou a sensibilidade dos isolados do Complexo *M. tuberculosis* aos antimicrobianos utilizados no tratamento da tuberculose (41). A resistência aos antimicrobianos é definida pela diminuição da sensibilidade *in vitro* de um isolado do Complexo *M. Tuberculosis* em comparação a um isolado que nunca entrou em contato com o antimicrobiano (41). Segundo a OMS, existem dois tipos de resistência: a resistência adquirida, em doentes previamente tratados, e a resistência primária, detectada em casos novos (17). A resistência aos fármacos de primeira linha da tuberculose é apontada como uma consequência do uso inadequado dos mesmos, erro de prescrição, falta de fármacos disponíveis ou falhas na adesão à terapêutica (41). Os casos de resistência à isoniazida e à rifampicina, com ou sem resistência à outro antimicrobiano antituberculose são definidas como tuberculose multirresistente (TBMR) (41). A tuberculose extensivamente resistente é um tipo relativamente raro de tuberculose multirresistente, sendo definida como a tuberculose resistente à isoniazida e à rifampicina, mais resistente a qualquer fluoroquinolona e à pelo menos um dos três fármacos injetáveis de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina). Ou

seja, os doentes não têm a hipótese de serem tratados com os fármacos de primeira e de segunda linha, ficando com as opções terapêuticas reduzidas aos fármacos menos eficazes (41).

2.1.4.4 BUSCA DE CASOS DE TUBERCULOSE PULMONAR

O enfrentamento à TB persiste como grande desafio para a saúde pública no Brasil. A crise sanitária e social agravada pela pandemia de COVID-19 continua a ter um impacto negativo no acesso ao diagnóstico e ao tratamento da doença.

Programas específicos de controle, são formados por atividades destinadas a reduzir o problema ao longo do tempo, objetivando o controle em termos de saúde coletiva e a sua erradicação com o programa vacinal da BCG (bacilo Calmette-Guérin) preparada com uma sub cepa derivada de uma cepa *Mycobacterium bovis*, atenuada, indicada para crianças da faixa etária de 0 a 4 anos, sendo obrigatória e fazendo parte do calendário de vacinas para crianças menores de um ano (38;41).

Em 2014, a Assembleia Mundial da Saúde aprovou o Projeto de Estratégia Global e Metas para TB - Prevenção, Tratamento e Controle, o objetivo da estratégia é a eliminação da TB como uma ameaça à saúde pública até 2035 (17).

Para difundir as ações no intuito de diminuir a falta de adesão ao tratamento e seu cumprimento correto no mundo, foram adotadas ações de esquemas de tratamento supervisionado denominado DOT – ‘directly observed therapy’ (41).

No Brasil, a estratégia adotada para o controle da TB foi a adoção dos programas com atividades diagnósticas na baciloscopia de escarro, para identificação de vetores da infecção, com atividades terapêuticas com uso de esquemas padronizados ambulatoriais no sentido de erradicar as fontes de infecção e atividades de prevenção por meio de vacinação com BCG e quimioprofilaxia com Isoniazida em grupos com maior risco, que deve ser entendida como uso de medicamento capaz de atuar sobre os bacilos em estado latente (41).

Com o HIV, a estratégia DOTS isoladamente não controlava a TB em nível global, então, foi proposta a identificação de indivíduos com infecção latente por TB com maior risco de evoluir para TB ativa, para que o tratamento preventivo possa auxiliar no controle da TB (38).

As principais estratégias para a busca de casos de TB são conhecidas como busca passiva e busca ativa. A busca ativa da TB é a busca de casos de TB pulmonar em indivíduos sintomático respiratório (SR) que não procuram o serviço de saúde espontaneamente, porém tem uma maior probabilidade de desenvolver TB, como os que tiveram contato direto com pacientes bacilíferos, os profissionais da saúde, institucionalizados, imunodeprimidos e pessoas em condições socioeconômicas precárias (38). A busca ativa tem o objetivo de interromper a cadeia de transmissão do doente bacilífero para os contatos próximos, o tratamento eficaz irá reduzir o período de transmissão nas primeiras semanas (38).

A busca passiva de TB é a procura de TB em indivíduos com sintomas que procuram espontaneamente os serviços de saúde, devido principalmente ao desconforto da tosse por de 3-4 semanas, a equipe médica deverá solicitar radiografia de tórax e baciloscopia (pesquisa direta de BAAR) no escarro (38).

Para o diagnóstico da doença TB, o paciente com suspeita de TB pulmonar deve ter pelo menos duas amostras de escarro para exame de cultura de micobactérias e ao menos uma amostra coletada pela manhã. Indivíduo SR com radiografia de tórax sugestiva de TB deve ter além da pesquisa de BAAR uma amostra de cultura para TB com teste de sensibilidade (41).

Os pacientes com suspeita de TB na radiografia de tórax e sem expectoração espontânea devem ser submetidos à indução de escarro. A radiografia de tórax deve ser feita em todos os pacientes que tiveram contato com adulto com TB pulmonar bacilífera, independentemente da idade (38). O tratamento correto dos doentes é um dos aspectos mais importantes no controle da TB, deve-se avaliar mensalmente o doente e a evolução do tratamento, realizando nos bacilíferos, o controle bacteriológico preferencialmente mensal, e obrigatoriamente ao término do segundo, quarto e sexto mês de tratamento. Será considerado abandono de tratamento para TB ou a interrupção um período igual ou superior a 30 dias (41).

Quando houver indicação de internação, os pacientes com TB bacilíferos, crônicos com TBMR devem ficar em isolamento respiratório no período mínimo de 15 dias (41).

2.2 CORONAVIRUS – COVID-19

Existiam anteriormente 6 tipos de vírus da família do coronavírus, HCoV-229E, HCoV-OC43 , HCoV-NL63,HKV, SARS-CoV e MERS-CoV. Os 4 primeiros causam infecção respiratória leves, o SARS-CoV e MERS-CoV são mais agressivos, afetam trato respiratório inferior desenvolvendo a síndrome respiratória aguda grave e síndrome respiratória do oriente médio. Em dezembro de 2019, descobriram o sétimo tipo, o SARC-CoV2 (COVID-19 ou chamado de coronavírus) que é muito mais agressivo que os demais (42).

A doença é geralmente caracterizada por sinais e sintomas iniciais semelhantes aos de infecções virais relacionadas(42). A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre principalmente por meio de gotículas, embora no início acreditavam que contaminação da superfície contribuiria para propagar o vírus, sendo comprovado apenas a transmissão aérea (43;44).

No epicentro na China, inicialmente, os sintomas clínicos do COVID-19 eram: febre maior de 38 graus, características radiológicas de pneumonia, leucopenia ou linfopenia e ausência de melhora após tratamento com antibióticos no período de 3 a 5 dias(45).

O coronavírus pertence a uma linha de vírus que desencadeiam vários sintomas, mas há uma facilidade receptiva ao sistema respiratório e assemelham-se à sintomatologia da pneumonia (46).

O coronavírus 2 (SARS- CoV-2, anteriormente 2019-nCoV) é uma síndrome respiratória aguda grave causada por um vírus de RNA genômico de fita simples de sentido positivo (+ ssRNA), envelopado e é a causa da doença por coronavírus 2019

(Covid-19). O SARS-CoV -2 pertence taxonomicamente à família dos coronavírus e ao subgênero sarbecovírus que contém várias outras espécies que causam doenças humanas leves a graves (46).

A estrutura morfológica do SARS-Cov-2 segundo estudos mostra uma membrana do envelope associada à proteína Spike(S), que medeia a ligação aos receptores da célula hospedeira e é considerada um alvo crítico para a introdução de anticorpos capazes de neutralizar o vírus; dímeros de hemaglutinina-esterase (HE), que atua como um potente mediador de ligação e destruição de receptores de ácido siálico na superfície de célula hospedeira; uma glicoproteína de membrana (M), importante para gerar o vírus; e a proteína do envelope (E), que adere à proteína M para formar o envelope viral. A estrutura viral também compreende uma proteína do nucleocapsídeo (N) que, junto com o genoma do RNA, produz o nucleocapsídeo (46).

As alterações fisiopatológicas no sistema respiratório na COVID-19 evidenciam a hematose como uma sequência contínua e sistemática realizada através da estrutura morfofuncional respiratória (zona de transporte e zona de estrutura respiratória)(31).

As trocas gasosas são realizadas nas unidades alveolocapilares, onde estas estruturas são recobertas por 3 tipos celulares 1= Pneumócito tipo I, 2= Pneumócito tipo II, 3= Macrófago sendo responsável pelo armazenamento, secreção de surfactante e pela fagocitose de corpos estranhos no sistema respiratório (31).

A principal característica dos vírus é a capacidade de mutação, nos seres humanos identificou-se que a célula receptora do novo coronavírus é a enzima conversora da angiotensina II (ECA2), a qual encontramos nas células epitelioalveolar pulmonares, células renais, cardíacas, gastrointestinais e vasos sanguíneos (32).

Uma vez ocorrida a infecção é desencadeada a regulação negativa da ECA2 que estimula a produção demasiada da angiotensina II, aumentando a permeabilidade vascular do pulmão, danificando e vulnerabilizando os tecidos pulmonares(32).

Os estudos descritos nos pacientes internados na UTI em Wuhan na China destacaram a leucocitose, trombocitopenia, aumento da protrombina, tromboplastina, elevação do fibrinogênio e D'dímeros marcadores que apontam o surgimento de trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP) (47;48).

A produção exacerbada de trombina e o desligamento da fibrinólise são os produtos da disfunção das células do endotélio, fenômeno desencadeado pelo processo infeccioso, o que resulta no aumento na coagulação dos pacientes com SARC-CoV2, oclusão e micro trombose em pequenos vasos, causando hipóxia no paciente grave, estimulando a formação de trombose e aumento da viscosidade sanguínea (42).

Evidências clínicas atuais indicam que nos casos mais graves ocorre hiperinflamação, desequilíbrio no sistema angiotensina- aldosterona, tipo de vasculopatia, microangiopatia trombótica e coagulopatia intravascular, a hipótese que a coagulopatia induzida pelo COVID-19 está ligada ao aumento do processo inflamatório, alterações das células endoteliais e desequilíbrio do sistema renina-angiotensina (42).

Estudos indicam que os efeitos de tempestades de citocinas estão relacionados a condição clínica do paciente; os níveis de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, as chamadas interleucinas 6, fator de necrose tumoral estão elevadas e conferem um papel importante na imunopatologia destes pacientes. O vírus tem um efeito sinérgico da citocina e causa um dano tecidual extenso, apontando para entender que o vírus acomete principalmente o sistema respiratório, mas considerada uma doença multissistêmica que atua por várias vias fisiopatológicas (43).

A COVID-19 se manifesta principalmente como doença respiratória, mas pode ocorrer manifestações gastrointestinais, musculoesquelética e neurológica. Alguns estudos consideram com os sintomas prevalentes a dor, fraqueza e fadiga executando atividades de baixa intensidade. Dos sintomas neurológicos em pacientes mais graves destacaram-se a consciência prejudicada, doença cerebrovascular aguda (AVC), Síndrome de Guillain-Barré (SGB), epilepsias, convulsões; trombose venosa e sintomas musculoesquelético sugeriam acometimento do sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP), disfunção olfativas (hiposmia) e gustativas (hipoageusia) caracterizando o envolvimento do SNP (45).

2.2.1 RELAÇÃO TUBERCULOSE E COVID-19

Num estudo de casos e controles, a infecção por MTb foi mais comum do que outras comorbidades (36%; diabetes, 25%; hipertensão, 22%; doença coronariana, 8%; e DPOC, 5%). Ao se comparar o estado de infecção por MTb entre casos de pneumonia por COVID-19 com gravidade leve/moderada e severa/crítica, a coinfeção por MTb mostrou-se menor no primeiro grupo (22%) em comparação com o segundo (78%), com diferença estatística entre eles ($p=0,005$). Estes achados, ainda preliminares, apontam para a necessidade de se avaliar se a infecção por MTb é fator de risco para a COVID-19 e se existe uma relação de causalidade (49).

Os fatores de risco associados à COVID-19 exigem ainda esclarecimentos. Todavia, é plausível que a infecção por MTb, o patógeno que causa TB e infecta latentemente cerca de 25% da população global, pode ser um fator de risco para infecção por SARS-

CoV-2 e pneumonia grave por COVID-19, conforme sugeriu estudo realizado na China (49).

Um estudo caso-controle de pacientes com COVID-19 com infecção por TB confirmada pelo ensaio de liberação de interferon- γ (60) e um único caso de TB com COVID-19 foi submetido, mas ainda não publicado, está em revisão (61). Em uma análise recente de 1.217 amostras respiratórias consecutivas coletadas de COVID-19 pacientes (*Mycobacterium tuberculosis* não foi testado), os autores concluíram que taxas mais altas de co-infecção entre SARS-CoV-2 e outros patógenos respiratórios pode ser esperada (50).

Os achados de outro estudo mostram que: (1) é provável que ocorra mortalidade em pacientes idosos com comorbidades; (2) a tuberculose pode não ser um determinante importante da mortalidade e (3) os migrantes tiveram mortalidade, provavelmente pela menor idade e menor número de comorbidades. No entanto, em ambientes onde as formas avançadas de TB ocorrem com frequência e são causadas por cepas resistentes a medicamentos, taxas de mortalidade mais altas podem ser esperadas em indivíduos jovens. Em todos os casos, a COVID-19 contribuiu para piorar o prognóstico de pacientes com TB e/ ou causar a morte (50).

Na maioria dos pacientes que morreram, a infecção por SARS-CoV-2 foi nosocomial durante as fases iniciais do surto no norte da Itália e Espanha. Isso destaca a importância de implementar intervenções rigorosas de controle de infecção para todos os pacientes hospitalizados (e, particularmente, para aqueles em risco, por exemplo, idosos e pacientes com comorbidades, incluindo TB), levando em consideração o risco de transmissão viral de outros pacientes, visitantes e profissionais de saúde (48; 50).

A redução no reconhecimento e detecção de doenças devido à pandemia podem consequentemente causar atraso no diagnóstico contribuindo para o aumento do número de casos de TBMR futuramente (51).

Adoção de medidas de permanência em casa e o uso de máscara facial pode reduzir a transmissão de outras doenças como a TB, por outro lado medidas de políticas estritas e contenção podem disseminar a TB no contato familiar que poderá ser notificado nos próximos anos. A OMS sugere impactos negativos sobre a mortalidade e incidência da TB em 2020 (52).

3. JUSTIFICATIVA

As sequelas de TB podem ter consequências devastadoras na saúde do indivíduo acometido, a ponto de transformar sua vida, tendo uma qualidade de vida desfavorável e perdendo a produtividade no trabalho e nas tarefas rotineiras devido às limitações respiratórias e físicas.

Por outro lado, a sequela da COVID-19, conhecida como síndrome pós-COVID-19, é caracterizada por prejuízos funcionais, incluindo uma ampla variedade de efeitos físicos, psicológicos e sociais que afetam a saúde e reduzem a qualidade de vida dos indivíduos.

Considerando a carga global de TB e de COVID-19, imagina-se que um grande número de pacientes pode sofrer com as sequelas de ambas as doenças. Na possibilidade de as duas doenças ocorrerem simultaneamente, é esperado que os efeitos na saúde e qualidade de vida dos indivíduos seja ainda mais impactante.

4. OBJETIVO

Avaliar os testes de função pulmonar e a qualidade de vida de pacientes com COVID-19 e TB, 6 a 12 meses após o COVID-19.

5. REFERÊNCIAS

1. Wuhan Municipal Health Commission. Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. [S.l.], 2019. Disponível em: <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>. Acesso em: 10 Jan. 2023.
2. LI, Q. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 13, p. 1199–1207, 2020. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Events as they happen. [S.l.], 2020. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>. Acesso em: 10 jan. 2023.
3. Guan, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 2020.
4. Chen, Y. et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to Covid-19 and disease severity. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.03.10.20033795>. Acesso em: 10 Jan. 2023.
5. Singh, A.; Das, A. G. K. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 and Pulmonary Tuberculosis Coinfection: Double Trouble. 2020.
6. Kim, D. et al. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA*, 2020. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32293646>. Acesso em: 10 jan. 2023.
7. Miller, M. R. et al. Standardisation of spirometry. 2018. Disponível em: <https://www.thoracic.org/statements/resources/pfet/PFT2.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2023.

8. Macintyre, N. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. 2018. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/26/4/720.full.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2023.
9. Wanger, J. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *European Respiratory Journal*, v. 26, n. 3, p. 511–522, 2005.
10. CDC - Centers for disease control and prevention. Tuberculosis. 2010. Disponível em: <https://www.cdc.gov/tb/default.htm>. Acesso em: 23 fev. 2023
11. Pinto, C. Tuberculose: Risco associado ao tratamento. 2004. Disponível em: <inserir link>. Acesso em: 23 fev. 2023.
12. Marques, J. O essencial da Saúde-Tuberculose. [ed. Quidnov]. 2007. Lisboa.
13. Who - Stop tb Partnership. Tuberculosis Global Facts. 2010. Disponível em: Acesso em: 23 fev. 2023.
14. Who-(<https://www-who-int.translate.goog/news-room/factsheets/detail/tuberculosis>) Acesso em: 23 fev,2023
15. Hijjar, M. A.; Procópio, M. J.; Freitas, L. M. R. A. J. Epidemiologia da Tuberculose: Importância no mundo, no Brasil e no Rio de Janeiro. 2005.
16. Ministério da saúde. Boletim Epidemiológico - Secretaria de Vigilância em Saúde. 2015. Disponível em: Acesso em: 03 mar.2023.
17. OMS- Organização Mundial da Saúde. 2021/2022. <https://www.paho.org/pt/noticias/27-10-2022-mortes-e-doencas-por-tuberculose-aumentaram-durante-pandemia-da-covid-19>. acesso março 2023.
18. OMS - Mundial da Saúde. 2014. Disponível em: Acesso em: 03 mar. 2023.

Secretaria de vigilância em saúde/ms. Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras micobactérias. 2008. Acesso em 04 mar 2023.

19. Boletim epidemiológico tuberculose no brasil.

<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-mar.2023>

20. Ministério da saúde (MS)/secretaria estadual rs

<https://www.cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/202310/23083034-informe-epidemiologico-tuberculose-2023-vfinal-out-23.pdf> : Acesso em 2023

21. Secretaria municipal de saúde: Boletim epidemiológico

<https://prefeitura.poa.br/sms/noticias/saude-lanca-boletins-com-dados-de-hiv-hepatites-e-tuberculose-em-porto-alegre>: Acesso em 2023.

22. Secretaria municipal de saúde- Mapeamento dos casos de TB.

<https://prefeitura.poa.br/sms/noticias/vigilancia-em-saude-lanca-mapa-da-tuberculose-em-porto-alegre>: Acesso em 2023.

23. Peruhype, R. C. Distribuição da tuberculose em Porto Alegre: análise da magnitude e coinfeção tuberculose-HIV. Revista da Escola de Enfermagem da USP, v. 48, n. 6, p. 1035-1043, 2014. Acesso em: 2023.

24. Boletim epidemiológico HIV-<https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2023/hiv-aids/boletim-epidemiologico-hiv-e-aids-2023.pdf/view>. Acesso em jan. 2024.

25. Giroti, S. K. O. et al. Perfil dos Pacientes com Tuberculose e os Fatores Associados ao Abandono do Tratamento. 15, p. 271-7. 2010.

26. Jamal, L.; Moherdau, F. Tuberculose e infecção pelo HIV no Brasil: magnitude do problema e estratégia para o controle. 2007.

27. Boletim epidemiológico Casos especiais: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-mar.2023>.
28. Knechel, N. A. Tuberculosis: pathophysiology, clinical features, and diagnosis. *Critical Care Nurse*, v. 29, p. 34-43, 2009.
29. Kaufmann, S. H.; Mcmichael, A. J. Annulling a dangerous liaison: vaccination strategies against AIDS and tuberculosis. *Nature Medicine*, v. 11, n. 4 Suppl, p. S33-S44, 2005.
30. Barreto, S. S. M.; Fiterman, J.; Lima, M. A. Prática Pneumológica - SBPTisiologia. ed. Guanabara-RJ, p. 270-275, 2010.
31. Russel, D. G. Who putz the tubercle in tuberculosis? p. 39-47. 2007
32. Pasqualotto, A. C. et al. Doenças Infeciosas - consulta rápida. Artmed, São Paulo, p. 615, 2006.
33. Silva, L. C. C. da. Epidemiologia das Doenças Respiratórias, v. 3, p. 89, 2001. Ed. Revinter-RJ.
34. Müller, F. C. P. Diagnóstico Radiológico das Doenças do Tórax. ed. Guanabara-RJ, p. 152-166, 2003.
35. Blancard, S. T. Pneumonia. ed. Guanabara-RJ, p. 103-124, 2005.
- med. grupo periódicos. Tuberculose - Clínica, Diagnóstico, Tratamento e Profilaxia, v. 2, p. 21-30, 2009.
36. SBPT - sociedade brasileira de pneumologia e tisiologia. iii Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 35, n. 10, p. 1018-1048, 2009.

37. Silva, L. C. C. da. *Conduas em Pneumologia*, p. 412-428, 2001. Ed. Revinter.
38. Verner, S. et al. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 171, n. 12, p. 1430-5, 2005.
39. CDC - centers for disease control and prevention. Tuberculosis. 2010. Disponível em: <https://www.cdc.gov/tb/default.htm>
<https://www.cdc.gov/tb/topic/testing/default.htm>
40. Leung CC, Lam Th, Cheng kk. Let us not forget the mask in our attempts to stall the spread of covid-19. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24:364---6, <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.20.0124>
41. Zhou f, Yu t, Du r, Fan g, Liu y, Liu z, *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with covid19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054---62.
42. Esposito s, principi n, cc Leung cc, Migliori gb. Universal use of face masks for success against COVID-19: evidence and implications for prevention policies. *Eur Respir J*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01260-2020>. Apr 29. pii: 2001260.
43. Sidney s.r, Rachel a.galli-Pathophysiological analysis of respiratory clinical manifestations in people infected with sars-cov-2 virus; *Rev Med Minas Gerais* 2022; 32: e-3220).
44. Sergio rosales-mendoza, Gabriela palestina, Omar gonzález-ortega; A nanotecnologia pode ajudar na luta contra a covid-19? <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1776115>.
45. Comas, I.; Gagneux, S. The past and future of tuberculosis research. *PLoS Pathogens*, v. 5, 2009.

46. Pontig, Maccaferri m, Ruini c, Tomasi a, Ozben t. Biomarkers associated with covid-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(6): 389-99 .
47. Yu Chen, Yaguo Wang, Joy Fleming, Yanhong Yu, et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to covid-19 and disease severity. *MedrxivmedRxiv* preprint. Mar. 2020. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.03.10.20033795>. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.10.20033795v1.full.pdf>
48. Liu Y, Bi L, Chen Y, et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *MedRxiv* 2020; preprint [<https://doi.org/10.1101/2020.03.10.20033795>].
49. Singh, A.; Das, A. G. K. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 and Pulmonary Tuberculosis Coinfection: Double Trouble. 2020.
50. Kim, D. *et al.* Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA*, 2020. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32293646>. Acesso em: 10 fev. 2022.
51. Diretrizes da American Thoracic Society/European Respiratory. (ATS/ERS) e pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT).
52. Ângela m.gattini, msc1,, Suzi a. camey, Sandro r. m. Mônica v. a., kenya v. m. s.n. , Monica a. c. t., Ana f. l. , Marisa s. carisi a.p. Luciane n. c.. Electronic Version of the EQ-5D Quality-of-Life Questionnaire: Adaptation to a Brazilian Population Sample. journal homepage: www.elsevier.com/locate/vhri. dezembro de 2018 , páginas 88-93

6. ARTIGO CIENTÍFICO

Title: Long-term sequelae of TB and COVID-19 co-infection: prospective cohort evaluation after 1 year.

Abstract

Introduction: Tuberculosis (TB) and coronavirus disease 2019 (COVID-19) coinfection may be associated with more severe clinical conditions than each disease alone, leading to greater morbimortality during the acute phase. However, the long-term sequelae of this coinfection are largely unknown. The objectives of this study were to assess pulmonary functions tests (PFT) and quality of life (QoL) in patients with COVID-19 and TB, 6 to 12 months after COVID-19. **Methods:** Prospective cohort study. Patients ≥ 18 years of age hospitalized with a concomitant diagnosis of COVID-19 and active TB or TB sequelae were included in the study, and evaluated 3 to 6 months after discharge, with PFT. Also, QoL, and persistent symptoms were assessed. **Results:** We included 106 patients with COVID-19 and active TB (n=24) or TB sequelae (n=82). The most common post-COVID-19 ventilatory impairment was restrictive (56.5%). Fifty percent of the patients had impaired QoL in the usual activities and anxiety/depression dimensions. All patients reported at least one persistent post-COVID-19 symptom. **Conclusions:** This is the first study to describe the combination of PTLTD and post-COVID-19 sequelae. Further studies should evaluate comprehensive strategies to assessment/follow-up and determine the need of pulmonary rehabilitation to improve lung health of patients with overlapping of these two diseases.

Keywords: TB; post-TB lung disease; long COVID; mortality; rehabilitation

Introduction

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has shown negative effects on tuberculosis (TB) control. Studies have reported disruptions to the access to TB services during the pandemic¹⁻³. In fact, the World Health Organization data show that the pandemic has had a substantial effect on TB trends worldwide. There was an overall decrease in the number of new TB cases from 7.1 million in 2019 to 5.8 million in 2020, with a partial recovery in 2021. Furthermore, the number of deaths increased about 100,000 between 2019 and 2020⁴.

TB and COVID-19 coinfection may be associated with more severe clinical conditions than each disease alone, leading to greater morbimortality during the acute phase⁵⁻⁷. Additionally, post-TB lung disease (PTLD) and post-COVID-19 disorders account for substantial consequences on the health of survivors and often require rehabilitation⁸⁻¹⁰. Pulmonary impairment after TB is identified in more than 50% of patients^{8,11}. Post-COVID-19 sequelae is thought to affect between 10% and 35% of COVID-19 survivors and up to 85% of those patients who required hospitalization¹². However, the sequelae of TB and COVID-19 co-infected individuals are largely unknown, and there are no studies so far that have evaluated long-term lung function in these patients.

Therefore, the objectives of this study were to assess pulmonary functions tests (PFT, including 6-minute walk test- 6MWT) and quality of life (QoL) in patients with COVID-19 and TB, 6 to 12 months after COVID-19.

Methods

We conducted a prospective cohort study at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. The study was approved by the local Ethics Committee in April 28th, 2020 (number 20-0188). All participants signed an informed consent form before inclusion in the study.

Patients ≥ 18 years of age hospitalized with a concomitant diagnosis of COVID-19 and active TB or TB sequelae were included in the study, and evaluated one year after discharge. Patients underwent PFT: spirometry, plethysmography, *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide [DLCO]*, and 6MWT. PFT were performed according to the guidelines of the American Thoracic Society/European Respiratory Society¹³⁻¹⁵, using reference values for the Brazilian population¹⁶. The 6MWT was performed in a 30-meter corridor, with continuous monitoring of peripheral oxygen saturation (SpO₂) and heart rate. The distance covered in 6 minutes was recorded. The test was performed according to the guidelines and predicted values previously described^{17,18}. In those patients who have previous PFT, a comparison will be made between the exams (pre and post-COVID-19).

To assess QoL, the EuroQol-5D scale (EQ-5D) and the EuroQol visual analogue scale were used. The EQ-5D defines health through five dimensions, namely, mobility, personal care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression¹⁹. The EuroQol visual analogue scale was used to question patients about their QoL, from 0 (worst imaginable health) to 100 (best imaginable health).

In addition, patients were evaluated for the persistence of symptoms after COVID-19, such as: fever, dyspnea, tiredness, sore throat, nasal congestion, dizziness, abdominal pain, arthralgia, chest pain, diarrhea, cough, headache, irritability/confusion, malaise, myalgias, smell disturbances, taste disturbances, vomiting/nausea, or other symptoms.

The following data were also recorded: general data (gender, age, comorbidity, smoking, drug use, alcohol abuse), TB-related data (chest x-ray [CXR] findings at TB diagnosis, pulmonary function tests after TB treatment) and COVID-19-related data (CXR/computed tomography [CT] findings, use of oxygen or some type of ventilation, outcomes).

Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics, version 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Data were presented as number of cases or mean \pm standard deviation (SD). Categorical comparisons were performed by chi-square test using Yates's correction if indicated, or Fisher's exact test. Continuous variables were compared using the *t*-test or Wilcoxon test. A two-sided *p* value < 0.05 was considered significant for all analyses.

Results

We included 106 patients with COVID-19 and active TB (n=24) or TB sequelae (n=82). Forty (37.7%) patients died from COVID-19 during the study period. Of the 66 patients who survived COVID-19, 23 underwent pulmonary function tests (and 6MWT), and were assessed for QoL and persistence of symptoms. Table 1 shows characteristics of patients and data related to TB. The mean age of patients was 58.2 ± 15.7 years old. Most were men (56.6%) and former smokers (53.8%). PFT after TB were available for 29 patients. Spirometry was normal in 41.4%, restrictive in 37.9%, and obstructive in 20.7%.

Table 2 shows COVID-19 data. PFT were performed after a median of 11 months after COVID-19 (interquartile range: 10-12 months). The most common post-COVID-19 ventilatory impairment was restrictive (56.5%), while obstruction was found in 13.3% of patients and 30.4% had normal PFT. The 6MWT final test was in average 39.4 m lower than the initial test (although not significant, patients lost about 10% of the performance).

Fifty percent of the patients had impaired QoL in the usual activities and anxiety/depression dimensions, and almost 50% in mobility and pain/discomfort dimensions. All patients reported at least one persistent post-COVID-19 symptom. The most were olfactory disorders (50.0%), dyspnea (42.3%), arthralgia (34.6%), myalgia (26.9%), and fatigue (23.1%).

Ten patients had PFT pre-COVID (post-TB) and post-COVID-19. There was a reduction in all lung function parameters, although not statistically significant (Table 3).

Discussion

In this prospective cohort study, we demonstrated that, about one year after COVID-19, patients co-infected with TB and COVID-19 had abnormal PFT (predominantly restrictive ventilatory pattern), reduced 6MWT performances, impaired QoL, and persistent symptoms.

PTLD patients have twice the risk of spirometry abnormalities and a mortality up to 3 to 4 times higher than the general population ²¹. Lung impairment after pulmonary TB include structural and infectious complications, and psychosocial morbidities ²². On the other hand, patients surviving COVID-19 may have persistent abnormalities in PFT, such as restrictive ventilatory defects and diffusion impairment ⁸, and up to 50% of hospitalized patients experience persistent symptoms 3 months after acute infection ¹². In the present study, almost 60% of patients had restrictive ventilatory pattern, and all patients reported at least one persistent symptom about one year after COVID-19. Although not significant, the loss in 6MWT performances in the final test (about 10%) was relevant.

Patients also suffered from reduced QoL, mainly in dimensions of anxiety/depression and usual activities, as previously described¹². Daher et al ²³ demonstrated reduced QoL, mainly due to decreased mobility, among hospitalized patients not requiring mechanical ventilation, 6 weeks after discharge. In another study ²⁴ that evaluated COVID-19 survivors 6 months after acute infection, anxiety or depression was reported among 23% of patients.

This study has some limitations. First, we did not perform imaging tests to assess the possible radiological sequelae of COVID-19. Second, we do not have an assessment of pre-COVID-19 QoL to be able to state that there was a reduction after the disease. Finally, the relatively small sample size of patients with pre- and post-COVID-19 PFT (several patients has severe clinical conditions contraindicating PFT) may have prevented us from finding statistically significant differences.

In conclusion, this is the first study to describe the combination of PTLD and post-COVID-19 sequelae evaluated through LTFT (including 6MWT) and QoL. Further studies should evaluate comprehensive strategies to assessment/follow-up and determine the need of pulmonary rehabilitation to improve lung health of patients with overlapping of these two diseases.

References

1. Migliori GB, Thong PM, Alffenaar JW, Denholm J, Tadolini M, Alyaquobi F, et al. Gauging the impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis services: A global study. *Eur Respir J*. 2021;58(5).
2. Migliori GB, Thong PM, Akkerman O, Alffenaar J-W, Álvarez-Navascués F, Assao-Neino MM, et al. Worldwide Effects of Coronavirus Disease Pandemic on Tuberculosis Services, January–April 2020. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2020 Nov;26(11). Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/11/20-3163_article.htm
3. Migliori GB, Thong PM, Alffenaar JW, Denholm J, Tadolini M, Alyaquobi F, et al. Country-specific lockdown measures in response to the COVID-19 pandemic and its impact on tuberculosis control: a global study. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 14];48(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35475873/>
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Report [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
5. Migliori G et al. Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort. *Eur Respir J*.
6. Tadolini M, Codecasa LR, García-García J-M, Blanc F-X, Borisov S, Alffenaar J-W, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 Jul [cited 2021 Mar 26];56(1):2001398. Available from:

<http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.01398-2020>

7. Visca D, Ong CWM, Tiberi S, Centis R, D'Ambrosio L, Chen B, et al. Tuberculosis and COVID-19 interaction: a review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology* [Internet]. 2021 Jan 22 [cited 2021 Jan 28]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2531043721000040>
8. Pontali E, Silva DR, Marx FM, Caminero JA, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Breathing Back Better! A State of the Art on the Benefits of Functional Evaluation and Rehabilitation of Post-Tuberculosis and Post-COVID Lungs. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2022;58(11):754–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.05.010>
9. Zampogna E, Migliori GB, Centis R, Cherubino F, Facchetti C, Feci D, et al. Functional impairment during post-acute COVID-19 phase: Preliminary finding in 56 patients. *Pulmonology* [Internet]. 2021 Jan [cited 2021 Mar 26]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2531043720302683>
10. Silva DR, Freitas AA, Guimarães AR, D'Ambrosio L, Centis R, Munoz-Torrico M, Visca D MG. Post-tuberculosis lung disease: a comparison of Brazilian, Italian, and Mexican cohorts. *J Bras Pneumol*. 2022;
11. Migliori GB, Marx FM, Ambrosino N, Zampogna E, Schaaf HS, van der Zalm MM, et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(10):797–813.
12. Hellemons ME, Huijts S, Bek L, Berentschot J, Nakshbandi G, Schurink CAM, et al. Persistent Health Problems beyond Pulmonary Recovery up to 6

Months after Hospitalization for SARS-CoV-2; A Longitudinal Study of Respiratory, Physical and Psychological Outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;1–34.

13. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. [cited 2018 Sep 20]; Available from: <https://www.thoracic.org/statements/resources/pfet/PFT2.pdf>

14. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, Van Der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. [cited 2018 Sep 20]; Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/26/4/720.full.pdf>

15. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* [Internet]. 2005 Sep [cited 2021 Dec 12];26(3):511–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16135736/>

16. De Castro Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2007 [cited 2021 Dec 12];33(4):397–406. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17982531/>

17. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am Thorac Soc*. 2002;166(1):111–7.

18. ENRIGHT PL, SHERRILL DL. Reference Equations for the Six-Minute Walk in Healthy Adults. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1998 Nov [cited

2018 Sep 20];158(5):1384–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817683>

19. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy [Internet]*. 1990 [cited 2023 Mar 5];16(3):199–208. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10109801/>

20. Boulle A, Davies M-A, Hussey H, Ismail M, Morden E, Vundle Z, et al. Risk factors for COVID-19 death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2020 Aug 29 [cited 2020 Dec 27];14:16. Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1198/5899044>

21. Romanowski K, Baumann B, Basham CA, Ahmad Khan F, Fox GJ, Johnston JC. Long-term all-cause mortality in people treated for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis [Internet]*. 2019 Oct 1 [cited 2023 Mar 14];19(10):1129–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324519/>

22. Visca D, Centis R, Munoz-Torrico M, Pontali E. Post-tuberculosis sequelae: The need to look beyond treatment Outcome. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(8):761–2.

23. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, Müller A, Bergs I. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Investig*. 2020;(January).

24. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study.

Lancet [Internet]. 2021 Jan 16 [cited 2022 Mar 13];397(10270):220–32. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620326568/fulltext>

Table 1. Characteristics of patients and TB data.

Characteristics	n (%) or mean \pm SD
Age	58.2 \pm 15.7
Male sex	60 (56.6)
Smoking status	
Current smoker	17 (16.0)
Former smoker	57 (53.8)
Never smoker	32 (30.2)
Alcohol abuse	27 (25.5)
Intravenous drug user	12 (11.3)
HIV positive	24 (22.6)
TB data	
CXR at TB diagnosis	
Unilateral pulmonary cavitary lesions	4 (3.8)
Bilateral pulmonary cavitary lesions	1 (0.9)
Unilateral pulmonary infiltrates (no cavities)	42 (39.6)
Bilateral pulmonary infiltrates (no cavities)	46 (43.4)
Other	15 (14.2)
PFT post-TB (and pre-COVID)	
Post-BD FEV ₁ (L)	2.13 \pm 0.95
Post-BD FEV ₁ (%)	72.9 \pm 30.1
Post-BD FVC (L)	2.89 \pm 0.92
Post-BD FVC (%)	78.3 \pm 25.5
Post-BD FEV ₁ /CVF	73.4 \pm 17.7
TLC (L)	4.90 \pm 1.47
TLC (%)	83.3 \pm 23.9
RV (L)	2.16 \pm 1.08
RV (%)	93.4 \pm 33.9
DLCO (L)	4.79 \pm 2.53
DLCO (%)	54.6 \pm 24.4
6MWT (m)	385.3 \pm 119.7
Desaturation in 6MWT	6 (35.3)
Ventilatory defect post-TB	
Obstructive	6 (20.7)
Restrictive	11 (37.9)
Normal	12 (41.4)

Table 2. COVID-19 data.

COVID-19 data	n (%) or mean \pm SD
CXR at COVID-19 diagnosis	
Unilateral pulmonary cavitory lesions	2 (1.9)
Bilateral pulmonary cavitory lesions	1 (0.9)
Unilateral pulmonary infiltrates (no cavities)	9 (8.5)
Bilateral pulmonary infiltrates (no cavities)	35 (33.0)
Other	70 (66.0)
CT at COVID-19 diagnosis	
Typical ground glass opacity, unilateral	11 (10.4)
Typical ground glass opacity, bilateral	27 (25.5)
Atypical	47 (44.3)
Supplemental oxygen during COVID-19	69 (65.1)
Type of ventilation used during COVID-19	
Invasive	37 (34.9)
Non-invasive	18 (16.9)
No ventilation	51 (48.1)
COVID-19 outcome	
Discharge	66 (62.3)
Death	40 (37.7)
PFT post-COVID-19	
Post-BD FEV ₁ (L)	2.39 \pm 1.08
Post-BD FEV ₁ (%)	72.7 \pm 27.9
Post-BD FVC (L)	3.12 \pm 1.16
Post-BD FVC (%)	76.7 \pm 24.5
Post-BD FEV ₁ /CVF	75.8 \pm 15.0
TLC (L)	5.29 \pm 1.06
TLC (%)	90.5 \pm 19.6
RV (L)	2.10 \pm 0.82
RV (%)	108.3 \pm 42.8
DLCO (L)	4.94 \pm 2.22
DLCO (%)	55.3 \pm 19.5
6MWT (m)	389.1 \pm 102.5
Desaturation in 6MWT	6 (5.7)
Ventilatory defect post-COVID-19	
Obstructive	3 (13.0)
Restrictive	13 (56.5)

Normal	7 (30.4)
EuroQol-5D Mobility	
I have no problems walking	20 (52.6)
I have slight problems walking	5 (13.2)
I have moderate problems walking	8 (21.1)
I have severe problems walking	4 (10.5)
I am unable to walk	1 (2.6)
EuroQol-5D Self-care	
I have no problems washing or dressing myself	28 (73.7)
I have slight problems washing or dressing myself	3 (7.9)
I have moderate problems washing or dressing	5 (13.2)
I have severe problems washing or dressing	1 (2.6)
I am unable to wash or dress myself	1 (2.6)
EuroQol-5D Usual activities	
I have no problems doing my usual activities	19 (50.0)
I have slight problems doing my usual activities	8 (21.1)
I have moderate problems doing my usual activities	6 (15.8)
I have severe problems doing my usual activities	4 (10.5)
I am unable to do my usual activities	1 (2.6)
EuroQol-5D Pain and discomfort	
I have no pain or discomfort	20 (52.6)
I have slight pain or discomfort	9 (23.7)
I have moderate pain or discomfort	3 (7.9)
I have severe pain or discomfort	2 (5.3)
I have extreme pain or discomfort	4 (10.5)
EuroQol-5D Anxiety/depression	
I am not anxious or depressed	19 (50.0)
I am slightly anxious or depressed	6 (15.8)
I am moderately anxious or depressed	2 (5.3)
I am severely anxious or depressed	4 (10.5)
I am extremely anxious or depressed	7 (18.4)
EuroQol-5D - Your health today	67.2 ± 20.9
Persistent symptoms post-COVID-19 (most common)	
Olfactory disorders	13 (50.0)
Dyspnea	11 (42.3)
Arthralgia	9 (34.6)
Myalgia	7 (26.9)
Fatigue	6 (23.1)

Table 3. Pre and post-COVID-19 pulmonary function tests.

	Pre-COVID-19	Post-COVID-19	p Value
Pre-BD FEV ₁ (L)	2.38 ± 0.96	2.10 ± 0.93	0.083
Pre-BD FEV ₁ (%)	76.9 ± 30.6	66.5 ± 26.9	0.068
Pre-BD FVC (L)	3.10 ± 0.92	2.98 ± 0.96	0.255
Pre-BD FVC (%)	81.6 ± 28.6	72.5 ± 25.3	0.130
Pre-BD FEV ₁ /CVF	75.2 ± 15.5	73.1 ± 16.9	0.086
Post-BD FEV ₁ (L)	2.28 ± 0.89	2.07 ± 0.92	0.131
Post-BD FEV ₁ (%)	75.7 ± 30.9	66.2 ± 27.7	0.106
Post-BD FVC (L)	2.99 ± 0.84	2.88 ± 0.97	0.537
Post-BD FVC (%)	81.7 ± 29.7	73.9 ± 26.4	0.240
Post-BD FEV ₁ /CVF	77.0 ± 18.7	72.5 ± 18.2	0.154
TLC (L)	5.64 ± 1.40	5.34 ± 1.19	0.373
TLC (%)	100.9 ± 23.6	91.2 ± 18.4	0.285
RV (L)	2.63 ± 1.37	2.29 ± 1.14	0.061
RV (%)	102.1 ± 36.6	118.9 ± 56.4	0.663
DLCO (L)	5.48 ± 3.34	6.02 ± 2.08	0.477
DLCO (%)	70.6 ± 15.3	64.9 ± 19.9	0.205
6MWT (m)	404.8 ± 150.6	365.4 ± 150.2	0.360

7. CONCLUSÃO

Em conclusão, este é o primeiro estudo a descrever a combinação de doença pulmonar pós-TB e sequelas pós-COVID-19 avaliadas por meio de provas de função pulmonar (incluindo TC6M) e QV. Demonstramos que, cerca de um ano após a COVID-19, os pacientes coinfectados com TB e COVID-19 apresentavam provas de função pulmonar anormais (padrão ventilatório predominantemente restritivo), desempenho reduzido no TC6M, qualidade de vida prejudicada e sintomas persistentes.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Consideramos que novos estudos deverão avaliar estratégias abrangentes de avaliação/acompanhamento e determinar a necessidade de reabilitação pulmonar para melhorar a saúde pulmonar de pacientes com sobreposição de TB e COVID-19.

9. ANEXO I.**Formulário para Coleta de Dados.****Dados gerais**

1. Idade: _____
2. Sexo: () Masculino () Feminino
3. Ocupação: _____
4. Comorbidade (HIV, diabete, etc): _____
5. Tabagismo ativo: () Sim () Não
6. Uso de drogas: () Sim () Não
7. Abuso de álcool: () Sim () Não

Sobre a TB

1. História prévia de TB: () Sim () Não
2. Sequela de TB: () Sim () Não
3. Data do diagnóstico da TB: _____
4. Data do início do tratamento: _____
5. Tipo: () Caso novo () Recidiva () Reingresso após abandono
6. Forma: () Pulmonar () Extrapulmonar-Onde? _____
7. Achados no raio-X/TC de tórax: () Cavidades () Envolvimento pulmonar bilateral com cavidades () Envolvimento pulmonar bilateral () Envolvimento pulmonar não-bilateral e não-cavitário
8. Resultados _____ de _____ baciloscopia/cultura/Xpert: _____
9. TB: () Sensível () Resistente-Qual drogas? _____
10. Testes de função pulmonar: () Sim () Não
Resultado: _____
11. Desfecho do tratamento: () cura () falência () abandono () óbito () ainda em tratamento

Sobre a COVID-19

1. Sintomas: () febre () tosse seca () dispneia () cansaço () alteração no paladar
() alteração no olfato () dor de garganta () congestão nasal () vômitos () diarreia
() outros: _____
2. Data dos primeiros sintomas: _____
3. Data da solicitação do exame COVID: _____
4. Data do resultado do exame COVID: _____
5. Achados no raio-X/TC de tórax (descrever):

6. Usou hidroxicloroquina: () Sim () Não
7. Usou oxigênio (qual fluxo) ou algum tipo de ventilação: () Sim () Não
Descrever: _____
8. Está hospitalizado? () Sim () Não
9. Há quantos dias está hospitalizado? _____
10. Desfecho (marcar todos que se aplicam): () óbito () necessidade de VM () ainda em tratamento () resolução espontânea

VEF1 pré-BD (L): _____ VEF1 pré-BD (%): _____

CVF pré-BD (L): _____ CVF pré-BD (%): _____ VEF1/CVF pré-BD: _____

VEF1 pós-BD (L): _____ VEF1 pós-BD (%): _____

CVF pós-BD (L): _____ CVF pós-BD (%): _____ VEF1/CVF pós-BD: _____

CPT (L): _____ CPT (%): _____ VR (L): _____ VR (%): _____

DCO: _____ DCO (%): _____

TC6M: Distância: _____ SpO2 inicial: _____ SpO2 final: _____

Dessaturação: () sim () não

SGRQ pré-COVID-19: _____

SGRQ pós-COVID-19:

Persistência de Sintomas: () febre () dispneia () cansaço () dor de garganta ()
congestão nasal () tontura

() dor abdominal () artralgia () dor torácica () diarreia () tosse () cefaleia ()
irritabilidade/confusão

() mal-estar () mialgias () distúrbios olfatórios () distúrbios gustativos ()
vômitos/náuseas

() outro_____

10. ANEXO II

Questionário Euroqol-5d

Para cada um dos tópicos abaixo, marque apenas UMA alternativa que melhor descreve sua saúde HOJE	A melhor saúde que você pode imaginar
MOBILIDADE Não tenho problemas para caminhar <input type="checkbox"/> Tenho algum problema para caminhar <input type="checkbox"/> Tenho problemas moderados para caminhar <input type="checkbox"/> Tenho problemas graves para caminhar <input type="checkbox"/> Tenho problemas extremos para caminhar <input type="checkbox"/>	1. Nós gostaríamos de saber como está sua saúde HOJE. 100 2. Esta escala está marcada de 0 a 100. 95 3. 100 significa a <u>melhor</u> saúde que você pode imaginar. 90 0 significa a <u>pior</u> saúde que você pode imaginar. 85 80 4. Marque um X na escala para indicar como está sua saúde HOJE. 75 70 5. Agora, por favor, anote o número que você marcou na escala na caixa abaixo. 65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5 0
CUIDADOS PESSOAIS Não tenho problemas para me vestir ou tomar banho <input type="checkbox"/> Tenho algum problema para me vestir ou tomar banho <input type="checkbox"/> Tenho problemas moderados para me vestir ou tomar banho <input type="checkbox"/> Tenho problemas graves para me vestir ou tomar banho <input type="checkbox"/> Tenho problemas extremos para me vestir ou tomar banho <input type="checkbox"/>	SUA SAÚDE HOJE = <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
ATIVIDADES USUAIS (trabalho, estudo, atividades domiciliares, familiares, lazer) Não tenho problemas para realizar minhas atividades usuais <input type="checkbox"/> Tenho algum problema para realizar minhas atividades usuais <input type="checkbox"/> Tenho problemas moderados para realizar minhas atividades usuais <input type="checkbox"/> Tenho problemas graves para realizar minhas atividades usuais <input type="checkbox"/> Tenho problemas extremos para realizar minhas atividades usuais <input type="checkbox"/>	
DOR/DESCONFORTO Não tenho dor ou desconforto <input type="checkbox"/> Tenho algumas dores ou desconforto <input type="checkbox"/> Tenho dores ou desconforto moderados <input type="checkbox"/> Tenho dores ou desconforto graves <input type="checkbox"/> Tenho dores ou desconforto extremos <input type="checkbox"/>	
ANSIEDADE/DEPRESSÃO Não sou ansioso/deprimido <input type="checkbox"/> Sou um pouco ansioso/deprimido <input type="checkbox"/> Sou moderadamente ansioso/deprimido <input type="checkbox"/> Sou muito ansioso/deprimido <input type="checkbox"/> Sou extremamente ansioso/deprimido <input type="checkbox"/>	A pior saúde que você pode imaginar

11. Anexo III

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nº do projeto GPPG ou CAAE 2020188

Título do Projeto: **Sequelas a longo prazo da tuberculose e coinfeção por COVID-19.**

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar paciente que tiveram tuberculose (TB) e COVID-19. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar o convite para participar da pesquisa, gostaríamos de sua autorização para acessar o prontuário e consultar as seguintes informações: dados gerais (sexo, idade, ocupação, comorbidades, tabagismo, uso de drogas, abuso de álcool), dados referentes à TB (história prévia de TB, seqüela de TB, data do diagnóstico e do início do tratamento, tipo e forma da TB, achados no rx de tórax/TC de tórax, resultados de baciloscopia/cultura/Xpert, testes de função pulmonar, desfecho do tratamento) e dados referentes à COVID-19 (sintomas, data dos primeiros sintomas, data da solicitação e resultado do teste para COVID-19, achados no rx de tórax/TC de tórax, uso de medicamentos para COVID-19, uso de oxigênio ou algum tipo de ventilação, hospitalização, desfechos).

Além disso, serão solicitados os seguintes exames:

Espirometria com broncodilatador: você deverá puxar o ar e soltar o ar com força, diversas vezes. Após, você receberá uma medicação (salbutamol) no formato de spray (bombinha) e, depois de 20 minutos, repetirá as mesmas manobras descritas acima (puxar o ar e soltar com força, diversas vezes).

Volumes e capacidades pulmonares: você ficará dentro de uma cabine fechada com as paredes transparentes e deverá respirar através de um bocal, seguindo as orientações do técnico que fará o seu exame.

Capacidade de difusão de monóxido de carbono: você deverá respirar por 10 segundos, após inalar monóxido de carbono.

Teste da caminhada de 6 minutos: você deverá caminhar num corredor, durante 6 minutos, podendo parar a qualquer momento durante o teste.

Também, quando você vier ao hospital para realizar esses exames, você deverá responder a um questionário sobre a sua saúde. O tempo destinado à resposta ao questionário é de cerca de 10 minutos.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa estão relacionados à realização de esforços físicos durante os testes de função pulmonar, e incluem falta de ar, cansaço, ou mesmo dor no corpo (até um dia após a realização do exercício). O spray (bombinha) de salbutamol pode causar tremores de extremidades e taquicardia leve (aceleração dos batimentos cardíacos), que são passageiros. Outro possível desconforto é o tempo estimado para responder ao questionário, que é de cerca de 10 minutos. Você poderá interromper a entrevista a qualquer momento caso sinta desconforto em responder e não queira mais continuar a responder.

Os participantes dessa pesquisa terão conhecimento sobre como está a sua função pulmonar. Além disso, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre a tuberculose e a COVID-19 e, assim, poderá beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Denise Rossato Silva, pelo telefone 3359-8241, com o pesquisador Ana Paula Cere dos Santos, pelo telefone 3359-8241 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo e-mail cep@hcpa.edu.br, telefone (51) 33596246 ou Av. Protásio Alves, 211 - Portão 4 - 5º andar do Bloco C - Rio Branco - Porto Alegre/RS, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____