

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

TESE

**FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE EM PACIENTES COM
TUBERCULOSE E COINFECÇÃO POR COVID-19**

Inajara Silveira dos Santos

Porto Alegre, abril 2024

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

**FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE EM PACIENTES COM
TUBERCULOSE E COINFEÇÃO POR COVID-19**

Inajara Silveira 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, maio de 2024

Catalogação Biblioteca FAMED/HCPA

CIP - Catalogação na Publicação

Silveira dos Santos, Inajara
FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE EM PACIENTES COM
TUBERCULOSE E COINFEÇÃO POR COVID-19 / Inajara
Silveira dos Santos. -- 2024.
108 f.
Orientador: Denise Rossato.

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. I. Rossato, Denise,
orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese primeiramente à Olorum, à Oxalá e à toda fé que carrego em meu ser, praticada através da UMBANDA que com suas entidades espirituais, guiam e me protegem, me fortalecendo à cada passo de minha jornada neste plano.

À minha orientadora Prof^a. Dra. Denise Rossato, pelo empenho, parceria, dedicação, empatia e confiança, durante todo período que estivemos juntas nessa jornada, à qual foi extremamente desafiadora. Prof^a. terá minha gratidão eterna, não existem palavras que traduzam o quanto te admiro e sou grata por ACREDITAR E ME FAZER ACREDITAR, que tudo daria certo, E DEU! Você é DEMAIS!

Enquanto houver fé,
na rainha do mar,
no guerreiro valente,
no senhor da terra e
nos ventos de Oyá..

Não temerei mal algum!

Pois a força das matas.
A justiça das pedreiras.
A sabedoria dos rios.
O ouro da cachoeira
estarão a me proteger!

“AXÉ!”

AGRADECIMENTOS

A você minha mãe Ieda Isabel, base de todo meu ser, àquela que incansavelmente acreditou em cada filho e nos ensinou a sermos protagonistas de nossas vidas, sem prejudicar ninguém, mesmo num mundo regado de maldade, preconceitos e julgamentos. Te amo demais, minha RAINHA!

Ao meu pai, Generoso José (*in memoriam*), que apesar de ter “partido” cedo, me deu amor e carinho pelo período que se fez presente e tem na minha memória e coração o amor de uma filha. Amor de filha por pai, nunca se apaga!

Aos meus irmãos, Ionice (*in memoriam*), Sérgio, Isabel, Edson e Emerson, por todo apoio e incentivo durante toda nossa história como família de origem humilde, pois sempre soubemos que nada seria fácil e nem deveria ser, somos descendentes de guerreiros e guerreiros podem até perder batalhas, mas vencem guerras e somos vitoriosos nessa guerra diária que é a vida! Temos o que é mais valioso, nossas famílias unidas e podemos sempre contar uns com os outros! Amo vocês imensamente!

Ao meu esposo Helenilton, que ao longo de nossa história nunca deixou de demonstrar orgulho de minha capacidade, com suas falas e atitudes. Obrigada por compartilhar comigo uma vida de desafios, regada de muito amor, alegrias, respeito e parceria. Nunca esqueça de sempre acreditar em ti como acredita em mim! Te admiro! Te amo muito!

Ao ser mais especial que existe na face da terra, minha filha Antônia., tudo é para você e por você, nunca esqueça que sempre te amarei e sempre te amei, nosso encontro estava escrito e está acontecendo da forma mais linda que poderia ser. Aprendo muito com você, mas não esqueça que estou aqui para muito te ensinar e esse é o melhor ensino, pois é regado pelo amor mais puro do mundo, o amor de mãe! Conquiste o que quiser conquistar, estarei sempre aqui para te apoiar e aplaudir! Te amo além da vida!

Aos meus sogros, Flávio (*in memoriam*) e Maria Zilá, por terem sempre me apoiado e recebido em sua família como uma filha. Terão sempre meu amor e respeito!

Aos meus demais familiares (Silveira dos Santos e os Goulart Borges), agradeço à DEUS por sermos muitos, amo nossa grande família e sou grata por cada um de vocês em minha vida, aos mais jovens meu recado é de nunca desistirem, sejam persistentes, humildes e estudem, pois o conhecimento ninguém nos tira e faz com que nos respeitem aonde quer que a gente vá! Amo todos vocês!

Aos Mestres Dr. Vitor Petrillo e Dr. Luis Carlos Severo (*in memoriam*), assim como ao Dr. Gerson Vettorato que com seus ensinamentos e imenso conhecimento, me inspiraram tanto, que me tornei uma apaixonada pela microbiologia clínica em especial pela Micologia clínica.

Aos colegas de trabalho da microbiologia do Laboratório Weinmann, pelo apoio, empatia e compreensão, principalmente na fase final dessa jornada, em especial à minha coordenadora Franciele e minha cobertura oficial na Micologia, Thuany, minha jóia rara! Gratidão!

Aos dois anjos da guarda que se fizeram sempre presentes durante essa jornada de altos e baixos: Patrícia e Denise, sou eternamente grata e vocês sabem o quanto foram importantes durante esse processo. Que os espíritos de luz sempre as protejam!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas	10
Resumo	14
Abstract	15
1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 TUBERCULOSE	18
3. EPIDEMIOLOGIA	19
3.1 Epidemiologia no Mundo	19
3.2 Epidemiologia no Brasil	19
3.3 Epidemiologia no Rio Grande do Sul e Porto Alegre	20
4. PATOGÊNESE	21
5. DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE	23
5.1 Sinais e Sintomas	23
5.2 Diagnóstico Radiológico	24
5.3 Diagnóstico microbiológico	26
5.3.1 Baciloscopia	26
5.3.2 Cultura para Micobactérias	27
6. COVID-19	28
6.1. CORONAVÍRUS	28
6.2. Virologia	29
6.3. Composição viral	30
7. EPIDEMIOLOGIA	32
8. TRANSMISSÃO	36
8.1 Período infeccioso	38
8.2 Infecção assintomática	39
9. APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA COVID-19	40
10. ACHADOS LABORATORIAIS	42
11. ACHADOS DE IMAGEM	43
12. DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO POR SARS-COV-2 E DA COVID-19	45
13. ESPECTRO DE GRAVIDADE E DESFECHOS FATAIS	48
14. FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A DESFECHOS GRAVES E FATAIS	48

15. TUBERCULOSE E COVID-19	54
16. JUSTIFICATIVA	57
17. OBJETIVOS	58
17.1 Objetivo Geral	58
17.2 Objetivos Específicos	58
REFERÊNCIAS	59
18. ARTIGO CIENTÍFICO	95
19. CONCLUSÕES	107
20. CONSIDERAÇÕES FINAIS	108

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAAR - Bacilo Álcool-Ácido Resistente

BK - Bacilo de Koch

CMTB – Complexo *Mycobacterium tuberculosis*

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

HIV - Vírus da imunodeficiência adquirida

MNT - Micobactérias não tuberculosas

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCR - Polimerase Chain Reaction

PNCT - Plano Nacional de Combate à Tuberculose

PVHIV – População vivendo com HIV

RIF - Rifampicina

RS - Rio Grande do Sul

TB - Tuberculose

TPBN - Tuberculose Pulmonar com Baciloscopia Negativa

TSA - Teste de Sensibilidade às drogas Antimicrobianas

UF - Unidade da Federação

UFC/ml - Unidade Formadora de Colônia por mililitro

ACE2 - Enzima Conversora De Angiotensina 2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2)

ALT - Alanina Aminotransferase (85%) A

NVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária a

OR - Odds Ratio Ajustado (Adjusted Odds Ratio)

AST - Aspartato Aminotransferase

Bat-SL-CoVZC45 - Coronavírus Do Tipo Sars De Morcego VZC45 (Bat Sars-Like Coronavirus Isolate VZC45)

Bat-SL-CoVZXC21 - Coronavírus Do Tipo Sars De Morcego (Bat Sars-Like Coronavirus Isolate Vzxc21)

BTB – Biópsia transbrônquica

C - Celsius

CAC - Coagulopatia Associada ao COVID-19 (COVID-19-Associated Coagulopathy)

CDC - Center for Disease Control and Prevention

CCDC - Chinese Center for Disease Control and Prevention

CFR - Taxa Geral de Letalidade (Case Fatality Ratio)

CK-MB - Creatina Quinase Fração Músculo-Cérebro (Creatine Kinase Muscle-Brain Fraction)

COVID-19 - Doença Do Coronavírus 2019 (Coronavirus Disease 2019)

CoVs – Coronavírus

CXR - Radiografia De Tórax (Chest Radiograph)

DG - Disfunção Gustativa DNA - Ácido Desoxirribonucleico (Deoxyribonucleic Acid)

DO - Disfunção Olfatória

DOTS – Estratégia de tratamento diretamente observada

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

E - Proteína Do Envelope

Env - Glicoproteína Do Envelope Do Vírus Da Imunodeficiência Humana (Human Immunodeficiency Virus Envelope Glycoprotein)

EUA - Estados Unidos

F - glicoproteínas de fusão do paramixovírus (Paramyxovirus Fusion Glycoproteins)

FeCoV - Coronavírus Felino (Feline Coronavirus)

FiO₂ - Fração Inspirada de Oxigênio

GGO - Opacidade Do Vidro Fosco (Ground Glass Opacity)

HA - Hemaglutinina Humana Da Gripe (Human Influenza Hemagglutinin)

HAT - Protease Semelhante À Tripsina Das Vias Aéreas Humanas (Human Airway Trypsin-Like Protease)

HCoV - Coronavírus Humano (Human Coronavirus)

HCoV-229E - Coronavírus Humano (Human Coronavirus 229E)

HCoV-HKU1 - Coronavírus Humano (Human Coronavirus HKU1) HCoV-NL63 - Coronavírus Humano (Human Coronavirus NL63)

HCoV-OC43 - Coronavírus Humano (Human Coronavirus OC43)

HE - Proteína Hemaglutinina-Esterase

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)

IBV - Vírus Da Bronquite Infecciosa De Galinhas (Infectious Bronchitis Virus)

IFR - Taxa De Mortalidade Por Infecção (Infection-Fatality Ratio)

IgM - Imunoglobulina M

IgG - Imunoglobulina G

IMC - Índice de Massa Corpórea

IPC - Prevenção e Controle de Infecção (Infection Prevention and Control)

IQR - Intervalo Interquartil (Interquartile Range)

kb - quilo pares de bases ou quilobase (Kilobase)

LBA – Lavado broncoalveolar

LDH - Lactato Desidrogenase

LUS - Ultrassonografia Pulmonar (Lung Ultrasound - LUS)

M - Proteína De Membrana

MERS - Síndrome Respiratória Do Oriente Médio (Middle East Respiratory Syndrome)

MHV - Vírus Da Hepatite Do Camundongo (Mouse Hepatitis Virus)

MIS-A - Síndrome Inflamatória Multissistêmica Em Crianças (Multisystem Inflammatory Syndrome In Adult) **MIS-C** - Síndrome Inflamatória Multissistêmica Em Crianças (Multisystem Inflammatory Syndrome In A Child) **MMWR** - Morbidity and Mortality Weekly Report

mRNA - Ácido Ribonucleico Mensageiro (Messenger Ribonucleic Acid)

MS - Ministério da Saúde **N** - Proteína Do Nucleocapsídeo

NAAT - Teste de Amplificação de Ácido Nucleico (Nucleic Acid Amplification Testing)

NIOSH - National Institute for Occupational Safety and Health

N95 - Respirador Não-Óleo com 95% de eficiência de filtragem (Respirator Class Non-Oil, 95% efficiency)

O₂ - Oxigênio

OMS - Organização Mundial Da Saúde

PAHO - Organização Panamericana de Saúde (Pan American Health Organization - PAHO)

PaO₂ - Pressão Parcial de Oxigênio

PaCO₂ - Pressão Parcial de Gás Carbônico

PCR - Reação Em Cadeia Da Polimerase (Polimerase Chain Reaction)

PCR - Proteína C Reativa

PFF2 - Peça Facial Filtrante tipo 2 de proteção contra partículas finas, fumos e névoas tóxicas, vírus e bactérias, com penetração máxima de 6%. **PS** - Profissional de Saúde

RDB - Domínio De Ligação Ao Receptor (Receptor-Binding Domain)

RNA - Ácido Ribonucleico (Ribonucleic Acid) **RNDS** - Rede Nacional de Dados em Saúde

RS - Rio Grande Do Sul

RT-PCR - Reação Em Cadeia Da Polimerase Via Transcriptase Reversa (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction)

S - Proteína Spike SARS - Síndrome Respiratória Aguda Grave (Severe Acute Respiratory Syndrome)

SARS-CoVs - Coronavírus Da Síndrome Respiratória Aguda Grave (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus)

SE - Semana Epidemiológica

SES - Secretarias Estaduais de Saúde

SES-RS - Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul

SINAN – Sistema de informação de Agravo de Notificação

SIVEP-Gripe - Sistema De Informação De Vigilância Epidemiológica Da Gripe.

SG - Síndrome Gripal

SP - Pneumotórax Espontâneo (Spontaneous Pneumothorax)

RAG - Síndrome Respiratória Aguda Grave

SSO - Saúde e Segurança Ocupacional

TDAH - Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade

TEG - Tromboelastografia TC - Tomografia Computadorizada

TMPRSS2 - Serinoprotease Transmembrana 2 (Transmembrane Serine Protease 2)

TMPRSS4 - Serinoprotease Transmembrana 4 (Transmembrane Serine Protease 4)

TP - Tempo de Protrombina

TTPa - Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada UF - Unidade da Federação

UTI - Unidade de Terapia Intensiva Vírus + ssRNA - Vírus De Rna De Fita Simples E Sentido Positivo (Positive-Sense Single-Stranded Rna Viruses)

VHS - Velocidade de Hemossedimentação, Velocidade de Sedimentação ou Taxa De Sedimentação De Eritrócitos

VWF - Fator De Von Willebrand (Von Willebrand Factor)

WHO - Organização Mundial Da Saúde (World Health Organization)

WPRS - Região do Pacífico Ocidental (The Western Pacific Region)

μm - Micra, ou Micrômetro - unidade de medida do Sistema Internacional de Unidades (SI)

OR - Odds Ratio

PNI - Programa Nacional de Imunizações

PNO - Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19 do PNI

RD - Diferença de Risco (Risk Difference)

RR - Risco Relativo (Relative Risk)

RX – Radiografia de tórax

TC – Tomografia computadorizada

RESUMO

Introdução: A coinfeção entre TB e doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) pode estar associada a condições clínicas mais graves do que cada doença isoladamente, levando a maior morbimortalidade durante a fase aguda. O objetivo deste estudo foi avaliar fatores associados à mortalidade nesses pacientes. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo, foram incluídos pacientes com idade superior ou igual à 18 anos, hospitalizados com diagnóstico concomitante de COVID-19 e TB ativa ou com sequelas de TB, nos quais fatores associados à mortalidade foram avaliados. **Resultados:** Foram incluídos 106 pacientes com COVID-19 e TB ativa (n=24) ou sequelas de TB (n=82). 37,7% dos pacientes morreram de COVID-19. Pacientes mais velhos necessitaram de oxigênio suplementar e ventilação invasiva, os que apresentavam menor capacidade pulmonar total (TLC) (%) e DLCO (%) tiveram maior mortalidade.

Conclusões: Encontramos alta mortalidade em pacientes com TB e COVID-19. Além disso, os fatores independentemente associados à mortalidade foram: idade, oxigênio suplementar e ventilação invasiva. Os dados sugerem que a TB deve ser considerada um fator de risco para a doença grave de COVID-19 e os pacientes com TB ativa ou sequelas de TB devem receber atenção especial, com prioridade aos esforços preventivos da COVID-19, incluindo a vacinação da população.

Palavras-chave: TB; doença pulmonar pós-TB; COVID-longo; mortalidade; reabilitação

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. The objective of this study was to evaluate factors associated with mortality in these patients. **Methods:** Retrospective cohort study. Patients \geq 18 years of age hospitalized with a concomitant diagnosis of COVID-19 and active TB or TB sequelae were included in the study, 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). 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:** We found a high mortality in patients with TB and COVID-19. In addition, the factors independently associated with mortality were age, supplemental oxygen, and invasive ventilation. The data suggest that TB should be considered a risk factor for severe COVID-19 disease and patients with active TB or TB sequelae should receive special attention, with prioritization of COVID-19 preventive efforts, including vaccination.

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

1. INTRODUÇÃO

A pandemia da doença por COVID-19, mostrou efeitos negativos no controle da TB. Estudos relataram interrupções no acesso aos serviços de saúde para diagnóstico e tratamento de TB durante a pandemia. [1,3] Dados da OMS mostraram que a pandemia teve um efeito substancial nas tendências da TB em todo mundo. Houve uma diminuição global no número de novos casos de TB, de 7,1 milhões em 2019 para 5,8 milhões em 2020, com uma recuperação parcial em 2021. Além disso, o número de mortes aumentou cerca de 100.000 entre 2019 e 2020. [4]

A associação de TB e COVID-19 tem sido descrita desde o início da pandemia de COVID-19. [5,6] Ambas as doenças podem apresentar-se simultaneamente e apresentar sintomas semelhantes [6], sendo que o diagnóstico de TB durante a pandemia de COVID-19 exigiu um elevado grau de suspeita clínica. A coinfeção por TB e COVID-19 pode estar associada a condições clínicas mais graves de cada doença isoladamente levando a maior morbimortalidade durante a fase aguda.[6,8] Numa grande coorte de 767 pacientes coinfectados com TB e COVID-19, de 1272 centros em 34 países, os autores mostraram que entre os pacientes que morreram, 42 (49,4%) morreram de COVID-19, 31 (36,5%) de COVID-19 e TB apenas 9.

Portanto, os objetivos deste estudo foram avaliar a mortalidade em pacientes coinfectados com TB e COVID-19 e identificar fatores associados à mortalidade nesses pacientes.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Tuberculose

A tuberculose é uma doença infectocontagiosa transmitida pelas vias aéreas e provocada em grande parte dos casos pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (também conhecida como bacilo de Koch), podendo ser causada também, embora mais raramente, por outras espécies de agentes como a *Mycobacterium bovis*, *M. africanum* e *M. microti*. A doença afeta principalmente os pulmões (tuberculose pulmonar) e pode atingir outros órgãos do corpo como rins, meninges e ossos (tuberculose extrapulmonar).[9] A principal porta de entrada no organismo são as vias aéreas, e ao chegar aos alvéolos pulmonares é fagocitado por macrófagos, o que desencadeia um processo inflamatório, pois se multiplica no interior dos macrófagos e determina a evolução da doença. [13] O curso natural da TB apresenta progressões distintas conforme o hospedeiro, sendo a forma ativa da doença presente em apenas 5 a 10% dos infectados. Após exposição inicial o *M. tuberculosis* pode ser eliminado pela resposta imune, persistir como infecção latente ou mesmo progredir para forma primária da doença. Após estabelecida a infecção latente da TB, a doença pode persistir nesta forma em uma parcela de infectados e evoluir lentamente para formas subclínicas ou mesmo sintomáticas denominada forma secundária da doença. [14]

A forma primária da doença acomete principalmente crianças e imunocomprometidos, ocorrendo em um período de tempo curto após infecção. A maior parte dos pacientes após infecção inicial desenvolve a forma latente, podendo evoluir para TB secundária em aproximadamente 5% dos infectados. [15]

A TB constitui importante causa de mortalidade sendo uma das dez principais causas de morte no mundo e a principal causa de morte por um único agente infeccioso (acima do HIV/AIDS). [13] Considerada como um problema de saúde pública global. [13,18] Embora o percentual de sucesso de tratamento com esquema medicamentoso seja de 85%, é preocupante o aumento dos casos novos e da mortalidade da doença. [18,19]

O Brasil é um dos 30 países com alta carga de TB e coinfeção com o HIV.[20]

3. EPIDEMIOLOGIA

3.1 Epidemiologia no Mundo

Em 2019 houve uma estimativa de 10,0 milhões de pessoas que adoeceram por TB com variação de 8-11 milhões, valores equivalentes a 130 casos por 100.000 habitantes. [10] Estima-se que, mundialmente, 10,6 milhões de pessoas desenvolveram TB no ano de 2021, um aumento de 4,5% em relação a 2020. Além disso, o número de mortes por TB aumentou entre 2019 e 2021, o que pode estar atrelado ao contexto da pandemia da COVID-19, uma vez que a emergência sanitária prejudicou o acesso ao diagnóstico e ao tratamento da TB em todo o mundo. [13] No cenário mundial, o aumento da carga de TB resistente a medicamentos entre 2020 e 2021 é alarmante, com aproximadamente 450 mil novos casos [13] e uma estimativa de prevalência global combinada de 11,6%. [16] A TB é uma das principais causas de morte por infecções no mundo, ceifando cerca de 4.000 vidas por dia.

3.2 Epidemiologia no Brasil

O Brasil é um dos 30 países com alta carga de TB e coinfeção com o HIV. [17] Ações governamentais têm sido desenvolvidas desde o ano de 1996 com objetivo de estabelecer diretrizes e tratamento padronizados para o controle da doença. [18] Além disso, no ano de 2021, o Ministério da Saúde atualizou o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose, estabelecendo estratégias nacionais e metas para o período de 2021 a 2025, alinhadas à Estratégia Global pelo Fim da TB e de acordo com o cenário socioeconômico brasileiro. [18]

A aplicabilidade das metas a serem cumpridas é um desafio perante o aumento da proporção de indivíduos em situação de pobreza e extrema pobreza no Brasil, segundo síntese dos indicadores sociais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). [19] As evidências mostram que as pessoas que vivem em situação de pobreza apresentam maior possibilidade de contrair a doença [20,21] e a TB está intimamente ligada aos determinantes sociais de saúde. [20]

Somado às condições socioeconômicas, o alcance das metas propostas para o combate à TB enfrenta desafios relacionados à capacidade de diagnóstico e manutenção do tratamento.

[18] A análise da série histórica dos desfechos de TB multidroga resistente e resistência à rifampicina, de 2010 a 2019, no Brasil, demonstra preocupação, uma vez que o percentual de tratamento completo teve uma queda de 16,3% e o abandono ao tratamento aumentou 7,8%. [22]

A TB é uma doença de notificação obrigatória no país e o perfil da infecção está relacionado com a capacidade dos serviços de saúde de detectar e notificar os casos. [23] No ano de 2022, os maiores coeficientes de incidência de TB (casos por 100 mil habitantes) foram observados no Amazonas (84,1), em Roraima (75,9) e no Rio de Janeiro (68,6). [22]

3.3 Epidemiologia no Rio Grande do Sul e Porto Alegre

No Rio Grande do Sul (RS) também foram observados os reflexos da pandemia sobre os indicadores da TB. Houve uma diminuição no coeficiente de incidência no RS com a pandemia, reduzindo de 47,7 casos a cada 100 mil hab. em 2019 para 40,4 casos a cada 100 mil hab. em 2020 (redução de 15,3% em relação a 2019) e 41,67 casos a cada 100 mil hab. em 2021 (redução de 12,6% em relação a 2019). Já em 2022 houve um novo aumento (45,4 casos a cada 100 mil hab.), mas ainda abaixo do patamar pré-pandêmico (4,8% abaixo da incidência do ano de 2019). Os óbitos se mantiveram constantes seguidos de um aumento, o coeficiente de mortalidade por TB no RS foi de 2,5 por 100 mil hab. nos anos de 2019 e 2020. No entanto, em 2021 morreram por TB no RS 346 pessoas, aumentando o coeficiente de mortalidade para 3,0 por 100 mil hab. Dentro do cenário nacional, o estado do RS permanece como um dos estados com alta carga de TB e de coinfeção TB-HIV e a avaliação dos indicadores epidemiológicos é essencial para o controle de qualquer agravo em saúde pública. Nesse sentido, os sistemas de informação são ferramentas importantes para a vigilância epidemiológica, auxiliando no processo informação-decisão-ação. Os dados gerados pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) permitem o cálculo de indicadores operacionais e epidemiológicos importantes para a análise do perfil epidemiológico da TB e para o monitoramento e avaliação das ações de controle. Logo, o preenchimento responsável e cuidadoso dos dados pelos municípios, pode implicar em diferenças significativas nos indicadores epidemiológicos e operacionais, resultante da melhora na qualidade desses dados.

A região metropolitana de Porto Alegre é responsável pelo aumento considerável no número de casos novos (57,5%) de TB no RS. A capital é a quarta com maior número de casos novos de TB, com uma incidência de 92,4 casos/100.000 habitantes e uma taxa de coinfeção TB-HIV de 17,5%. [13]

4. PATOGÊNESE

A tuberculose é uma doença infecciosa que afeta principalmente os pulmões e é transmitida de uma pessoa para outra por meio de gotículas do aparelho respiratório de pacientes portadores da tuberculose pulmonar bacilífera. Os principais sintomas da forma ativa da tuberculose pulmonar são: tosse, escarro - por vezes sanguinolento, dor torácica, fraqueza, perda de peso, febre e sudorese noturna. Geralmente a infecção é assintomática. [1] Tuberculose pulmonar bacilífera é a denominação da forma pulmonar que elimina bacilos para o exterior; o indivíduo bacilífero é a principal fonte de transmissão da doença. O complexo *M. tuberculosis* é constituído de oito espécies, entre elas as mais importantes são: *M. tuberculosis*, *M. bovis* e *M. africanum*. [13] O *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), também conhecido como bacilo de Koch (BK), é o principal agente etiológico da tuberculose pulmonar. [14] Além da forma pulmonar, a tuberculose pode apresentar formas extrapulmonares, cujos sinais e sintomas dependem dos órgãos e/ou sistemas acometidos. A ocorrência de formas extrapulmonares ou disseminada é maior entre pacientes HIV positivos, com imunossupressão grave. As principais formas de tuberculose extrapulmonar são: tuberculose pleural, empiema pleural tuberculoso, tuberculose ganglionar periférica, tuberculose meningoencefálica, tuberculose pericárdica e tuberculose óssea. [15] Entretanto, a tuberculose pulmonar, além de ser mais frequente, é também a forma mais relevante para a saúde pública, pois é a forma pulmonar, especialmente a bacilífera, a responsável pela manutenção da cadeia de transmissão da doença. A busca ativa do paciente sintomático respiratório (paciente com tosse há mais de 2-3 semanas) tem sido a principal estratégia da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o controle da tuberculose nas últimas décadas, uma vez que permite a detecção precoce das formas pulmonares. [15] Em razão desta estratégia ser inadequada em pacientes HIV positivos e em crianças, tem sido proposto uso de escores clínicos e radiológicos no diagnóstico de TB pulmonar, em diferentes cenários epidemiológicos, em adultos e em crianças. [18] Estima-se que, durante um ano, um indivíduo com a forma pulmonar bacilífera poderá infectar, em média, de 10 a 15 pessoas. A

probabilidade de o indivíduo ser infectado e de que essa infecção evolua para a doença depende de múltiplas causas, destacando-se a idade avançada, as condições sócio-econômicas e algumas condições médicas, como diabetes mellitus, alcoolismo, tabagismo, transplantes de órgãos sólidos, insuficiência renal crônica, uso prolongado de corticosteróides ou outros imunossupressores e infecção por HIV. A tuberculose pulmonar pode ser classificada como tuberculose primária e tuberculose pós-primária. Segundo o estágio da infecção e o comprometimento pulmonar, pode assumir diferentes formas clínico-radiológicas: pneumônicas, bronco-pneumônicas, cavitárias ou atelectásicas. Uma das formas mais graves de tuberculose pós-primária é a forma miliar, conseqüente à disseminação hematogênica, e que apresenta lesões granulomatosas muito pequenas e difusas, que atingem outros órgãos além dos pulmões. Na maioria das vezes, as formas clínicas extrapulmonares da tuberculose são decorrentes da disseminação dos bacilos pela corrente sanguínea e/ou linfática, a partir do foco de inoculação inicial no pulmão. [14] A tuberculose é uma doença grave, porém curável na maioria dos casos novos, desde que os princípios da quimioterapia sejam seguidos e os pacientes sejam portadores de cepas de *M. tuberculosis* sensíveis aos fármacos anti-TB. Nos esquemas de tratamento padronizados, de primeira linha, são utilizados os seguintes medicamentos: Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida e Etambutol. [23] A principal estratégia do modelo de atenção ao paciente com tuberculose, denominada DOTS (Estratégia de Tratamento Diretamente Observado), é fator essencial para se promover o efetivo controle da doença. A estratégia DOTS tem como elemento central o tratamento e identificação das fontes de infecção (pacientes pulmonares bacilíferos) e o aumento da cura, reduzindo-se, assim, o risco de transmissão da doença na comunidade. [13]

5. DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE

5.1 Sinais e Sintomas

Os sinais, sintomas e dependem do tipo de apresentação da TB, podendo ser de a forma primária, pós-primária (ou secundária) e a miliar. Tosse persistente (seca ou produtiva), febre vespertina, sudorese noturna e emagrecimento podem ocorrer em qualquer das três apresentações. [27,28]

O bacilo da TB se multiplica a cada 12-20 h, e os sintomas da TB iniciam de forma latente. Na maioria dos casos, o doente só compreende que está enfermo de 30 a 60 dias depois do início dos sintomas, porém o escarro já se tornou bacilífero e contamina outras pessoas, fechando o ciclo epidemiológico de transmissão. Essa é uma característica importante da TB. [15]

Na TB pulmonar primária ocorrem manifestações clínicas insidiosas, como febre baixa, sudorese noturna e inapetência. O exame físico pode ser inexpressivo. [27]

Na TB pós-primária a tosse costuma ser um sintoma marcante, podendo ser produtiva com expectoração purulenta ou mucóide, podendo apresentar hemoptise. Febre vespertina, sudorese noturna e anorexia são comuns. [27] A hemoptise é usualmente resultado da doença cavitária apresentando erosão de vasos sanguíneos pulmonares. [29]

A TB extrapulmonar em pessoas não infectadas pelo HIV é a TB pleural, apresentam dor torácica pleurítica, astenia, emagrecimento, anorexia, tosse e febre. Pode ocorrer dispneia. [27]

5.2 Diagnóstico Radiológico

Em se tratando de doenças respiratórias os exames de imagem são representados pela radiografia de tórax e pela Tomografia computadorizada de tórax. A radiografia de tórax, por ser de fácil execução, acesso, baixo custo e baixa dose de radiação, é o método de escolha na triagem inicial. Apesar da baixa especificidade diagnóstica, a radiografia é útil na definição da forma de apresentação, na avaliação de possíveis comorbidades e na evolução durante o tratamento. [30]

As alterações radiográficas da tuberculose pulmonar podem ser abordadas considerando as seguintes situações: tuberculose primária, tuberculose secundária ou de reinfecção. [30] A TB primária é encontrada em pacientes não previamente expostos ao *M. tuberculosis*. Sendo mais comum em crianças com prevalência maior em menores de 5 anos de idade. [31]

Na imagem, a TB primária pode se manifestar de quatro formas distintas: linfonodopatia, doença parenquimatosa, doença miliar ou com derrame pleural. [31] A presença do bacilo no parênquima pulmonar promove a formação de um processo inflamatório granulomatoso, que pode se manifestar radiologicamente como opacidade parenquimatosa (nódulo ou consolidação), denominada foco primário ou nódulo de Ghon. [27]

Pode ocorrer a progressão para necrose caseosa, eliminação do material necrótico e disseminação broncogênica. As apresentações radiológicas dessa fase são as cavidades, consolidações, nódulos, massas ou opacidades retículo-nodulares. [27] A doença parenquimatosa pode se manifestar em qualquer local, mas na TB primária ocorre tipicamente em áreas mais ventiladas, como os $\frac{2}{3}$ inferiores pulmonares. [31]

O comprometimento das cadeias ganglionares depende da localização do processo inflamatório no parênquima pulmonar. A associação do nódulo de Ghon e linfonodomegalias hilares é denominada Complexo de Ranke, são potencialmente focos de bacilos, podendo evoluir para a cura, com fibrose e calcificação, ou para a doença. [27] Rx evidenciando linfonodopatia pode ocorrer em até 96% das crianças e 43% dos adultos. É tipicamente unilateral, ocorrendo mais à direita, envolvendo hilo e cadeia paratraqueal. Pode ser bilateral em $\frac{1}{3}$ dos casos. [31].

A tuberculose secundária ou de reinfecção é a forma mais comum de adoecimento entre adolescentes e adultos e, nesses, o comprometimento dos pulmões ocorre em 85-90%

dos casos. [30] Na TB pós-primária ou reativação, o envolvimento pulmonar mais comum é tipicamente nos ápices e segmentos posteriores dos lobos superiores, e segmentos superiores dos lobos inferiores. [31]

Na manifestação temos múltiplas lesões, como pequenos nódulos agrupados, opacidades heterogêneas segmentares ou lobares, nódulos de 1-3 cm de diâmetro, cavidades com disseminação broncogênica e áreas de fibrose. [30] As cavidades podem ser únicas ou múltiplas e suas paredes geralmente são espessas na fase ativa da doença. [27]

O derrame pleural tuberculoso pode ser uma manifestação da TB primária ou pós-primária. Pode estar associado a alterações parenquimatosas ou ser uma imagem isolada, e ocorre pelo aumento de permeabilidade dos capilares pleurais durante o processo inflamatório. [31]

A tomografia de tórax (TC) é mais sensível e específica do que a radiografia do tórax, podendo ser mais sensível do que o RX. Deve ser realizada em pacientes sintomáticos respiratórios com alterações mal definidas ou duvidosas, em pacientes sintomáticos respiratórios com exame de escarro negativo, nos casos em que é necessária uma avaliação mais detalhada do mediastino. [30] A TC pode demonstrar alterações sugestivas de atividade que ocorrem no nível do lóbulo secundário, como pequenos nódulos de espaço aéreo com padrão de árvore em brotamento ou dispostos em trevo (“sinal do trevo”). [30]

A suspeita de TB ainda pode ser constatada a partir das alterações de imagens torácicas visualizadas por ultrassonografia, imagem de ressonância magnética e tomografia computadorizada PET. [21]

5.3 DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

5.3.1 Baciloscopia de Escarro

A baciloscopia do escarro, método recomendado pela OMS, quando executada criteriosamente, possui uma sensibilidade de em torno de 60% dos casos de TB pulmonar em adultos. Em crianças, a sensibilidade da baciloscopia diminui pela dificuldade de obtenção de uma amostra com boa qualidade. [27] Sendo positiva em apenas 20% dos pacientes com lesão mínima e apresenta menor sensibilidade em pacientes com a coinfeção por HIV (de 20-60%). [30] Os resultados negativos desse método diagnóstico podem ser influenciados pelo estágio inicial da doença, tendo em vista que o bacilo apresenta reprodução lenta, quanto pela imunidade do indivíduo, que pode manter os níveis de infecção sob controle. [32]

Tem indicação nos sintomáticos respiratórios, casos de suspeita clínica e/ou radiológica de TB pulmonar e para acompanhamento e controle de cura em casos pulmonares com confirmação laboratorial. [30] Duas a três amostras de escarro devem ser enviadas para baciloscopia, com pelo menos uma coleta no início da manhã para a otimização dos resultados. O volume de escarro deve ser maior que 3 mL, sendo o volume ideal de 5-10 mL. [30]

A indução de escarro com solução salina hipertônica é uma técnica útil em indivíduos que apresentam baciloscopia de escarro negativa ou são incapazes de produzir escarro. [30] A broncoscopia com coleta de amostra de lavado broncoalveolar (LBA) e/ou

5.3.2 Cultura para Micobactérias

A cultura para micobactérias permite o isolamento e a identificação do Complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) e das micobactérias que não são tuberculosas (MNT), para posterior realização do Teste de Sensibilidade às drogas Antimicrobianas (TSA). [32]

É um método de elevada especificidade e sensibilidade no diagnóstico da TB. Nos casos pulmonares com baciloscopia negativa, a cultura do escarro pode aumentar em até 30% o diagnóstico da doença.[27] A cultura para micobactérias de material respiratório apresenta sensibilidade em torno de 80% e especificidade de 98%. [30]

Os métodos para cultura de micobactérias utilizam a semeadura da amostra em meios de cultura sólidos e líquidos. A desvantagem do meio sólido é o tempo de detecção do crescimento bacteriano, que varia de 14 a 30 dias, podendo estender-se por até oito semanas. No meio líquido o tempo de resultado varia entre 5 a 12 dias, quando positivo; e 42 dias, quando negativo. [27]

A realização de cultura em meios sólidos e/ou líquidos é considerada o padrão ouro para o diagnóstico de tuberculose pela OMS. [30] A recomendação do Ministério da Saúde é que todo caso com diagnóstico de TB por meio de TRM-TB deverá realizar cultura e teste de sensibilidade, independentemente de apresentar ou não resistência à rifampicina, e todo caso com suspeita de TB com TRM-TB negativo, com persistência do quadro clínico, deverá realizar cultura e teste de sensibilidade. [27]

6. COVID-19

6.1. Coronavírus

Os coronavírus (CoVs) pertencem a família de vírus de RNA de fita simples em sentido positivo (+ ssRNA) envelopados, causam doença em mamíferos, como humanos, gatos, morcegos, civetas, cães, camelos, e em aves, com ampla variabilidade de desfechos em termos de morbidade e mortalidade. [34,35]

No final de 2019, um novo coronavírus foi identificado causando uma série de casos de pneumonia ocorridos na cidade de Wuhan, localizada na província de Hubei, na China. Inicialmente designado 2019-nCoV, espalhou-se rapidamente por toda a China, posteriormente causando uma pandemia mundial. Em fevereiro de 2020, quando a China já contabilizava 42.708 casos e mais de 1000 mortes, e pelo menos 24 países já contabilizavam 393 casos e 1 morte, a Organização Mundial da Saúde (OMS) designou a doença causada por este novo coronavírus de COVID-19. [36] A eclosão da COVID-19 foi o terceiro episódio documentado de um coronavírus animal para humanos em apenas duas décadas que resultou em uma grande epidemia. Baseando-se na filogenia, taxonomia e práticas estabelecidas, em março de 2020, o Coronaviridae Study Group (CSG) do Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus reconheceu o 2019-nCoV como sendo um betacoronavírus no mesmo subgênero do vírus da Síndrome Respiratória aguda grave em humanos e morcegos (SARS-CoVs) da espécie Coronavírus relacionado à síndrome respiratória aguda grave, e o designou como SARS-CoV-2. [37]

6.2. Virologia

Os membros da família Coronaviridae são grandes vírus de RNA (os maiores vírus de RNA conhecidos), com genomas variando de 25 a 32 kb e vírions de 118 a 140 nm de diâmetro. [38] A classificação atual de coronavírus reconhece 39 espécies em 27 subgêneros, cinco gêneros (Alfacoronavírus (α), Betacoronavírus (β), Gamacoronavírus (γ), Deltacoronavírus (δ) e Alphaletovirus) e duas subfamílias (Coronavirinae e a nova subfamília Letovirinae) que pertencem à família Coronaviridae, subordem Cornidovirineae, ordem Nidovirales e reino Riboviria. [38–40]. O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus,

pertencente ao mesmo subgênero do SARS-CoV e de outros coronavírus de morcego, porém em um clado diferente.

Os seres humanos são suscetíveis à infecção por sete coronavírus (Human Coronavirus - HCoV): 229E (α), NL63 (α), OC43 (β), HKU1 (β), MERS-CoV (β), SARS-CoV (β) e SARS-CoV-2 (β) [41]. São patógenos do trato entérico e respiratório, geralmente associados apenas a doenças leves (ou infecção inaparente), mas, em alguns casos, a doenças neurológicas ou hepatite. No entanto, o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave humana (SARS) e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) causam doenças respiratórias graves. [34,38,42] Várias doenças animais importantes são causadas por CoVs. O vírus da bronquite infecciosa (IBV) de galinhas foi o primeiro CoV identificado, ainda 21 na década de 1930 do século passado. Um coronavírus suíno causou a morte de milhões de leitões nos Estados Unidos em 2014. Uma doença mortal de gatos domésticos, a peritonite infecciosa felina (PIF), é causada por um CoV felino (FeCoV). Um coronavírus de roedor, o vírus da hepatite do camundongo (MHV), serviu por muitos anos como um sistema modelo útil para investigar a replicação e a patogênese do CoV. [18] Até 2002, os CoVs eram considerados apenas patógenos menores de humanos. No entanto, um surto de SARS que começou em 2002 foi associado à infecção por um então novo CoV (SARS-CoV) [43,44] O surto aumentou o interesse na replicação, distribuição, evolução, transmissão e patogênese dos CoVs. Em 2014, outro coronavírus foi isolado em conexão com um surto de doença respiratória grave no Oriente Médio (MERS-CoV) [45]. Este vírus, embora também pertença ao gênero de betacoronavírus, apresenta características genômicas que o distanciam mais do SARS-CoV-2. A análise comparativa da sequência genética do SARS-CoV-2 mostra semelhança identitária de 88% com coronavírus de morcegos bat-SL-CoVZC45 e bat-SL-CoVZXC21, 79% com o SARS-CoV e 50% com o MERS-CoV [46,47].

6.3 Composição viral

O nome “coronavírus” deriva da sua aparência característica no formato de “coroa”, quando visto à micrografia eletrônica.

O genoma do CoV codifica quatro ou cinco proteínas estruturais, que são: a proteína Spike (S), a proteína de membrana (M), a proteína do nucleocapsídeo (N), a proteína do envelope (E) e a proteína hemaglutinina-esterase (HE). Os HCoVs 229E, NL63 e o SARS-CoV possuem quatro genes que codificam as proteínas S, M, N e E, enquanto que os HCoV

OC43 e HKU1 possuem um quinto gene que codifica, além das anteriores, a proteína HE. [48,49]. Cada proteína desempenha um papel na estrutura da partícula do vírus, mas também está envolvida em outros aspectos do ciclo de replicação. Evidências mais recentes sugerem, no entanto, que alguns CoVs podem formar um vírion completo e infeccioso sem o conjunto completo de proteínas estruturais, apontando que, talvez, algumas dessas proteínas podem ser dispensáveis ou que esses CoVs podem codificar outras proteínas com 23 funções compensatórias sobrepostas [50–53]. As proteínas S, M, N e E serão brevemente revisadas a seguir:

Proteína S

Glicoproteína [54] - responsável por mediar a ligação do vírus aos receptores de superfície da membrana da célula hospedeira, causando a fusão entre as membranas viral e celular para facilitar a sua entrada. [53,55] Essa entrada nas células-alvo depende da ligação entre o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína S viral e seu receptor celular, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). [56,57]. Também é na proteína S onde se encontram diversos antígenos capazes de estimular anticorpos neutralizantes, bem como antígenos alvos de linfócitos citotóxicos. [58]. Alguns CoVs expressam uma proteína S na membrana celular capaz de mediar fusão entre células infectadas e células não-infectadas, formando células gigantes multinucleadas ou sincícios. Essa capacidade de fusão célula-célula tem sido proposta como mecanismo de subversão contra anticorpos neutralizantes. [59,60] A proteína S dos coronavírus, assim como normalmente ocorre com os já citados HIV, vírus da influenza e paramixovírus, requerem clivagem de protease entre os domínios S1 e S2, com a finalidade de permitir mudanças na conformação do domínio S2 - ativadas pela ligação ao receptor celular e/ou baixo pH - e a consequente fusão da membrana, levando à entrada do vírus na célula e à formação de sincícios. [54,61,62]. Em diferentes tipos de células e tecidos, as proteínas S podem ser clivadas por diversas proteases do hospedeiro, incluindo furina, tripsina, protease semelhante à tripsina das vias aéreas humanas (HAT), serinoprotease transmembrana 2 humana (TMPRSS2), serinoprotease transmembrana 4 humana TMPRSS4, ou catepsinas. [59,62]. No caso do SARS-CoV-2, a proteína S é clivada por uma 24 TMPRSS2 preferencialmente expressa em células epiteliais do trato respiratório, como pneumócitos tipo II. [63] Dessa forma, ao mediar a ligação aos receptores celulares, a fusão da membrana, a entrada do vírus, a formação de sincícios e a

indução de anticorpos neutralizantes no hospedeiro, a proteína S é determinante da virulência do vírus, do tropismo tecidual e da variedade de hospedeiros susceptíveis. Além disso, a compreensão das características estruturais da proteína S é fundamental para a engenharia de imunobiológicos contra o SARS-CoV-2 [64]

Proteína M

A proteína M, também chamada de glicoproteína de membrana E1 ou proteína de matriz, é a proteína mais abundante no vírion dos coronavírus e compõe, junto às proteínas S e E, o conjunto das 3 principais proteínas de membrana. [65] Está relacionada à infectividade viral através da ligação à proteína S viral e ao(s) receptor(es) de superfície do hospedeiro, promovendo fusão da membrana. [66]. A proteína M tem uma região N-terminal curta que se projeta na superfície externa do envelope, de modo que a sua interação com a proteína N e o RNA viral parece se relacionar com papéis importantes na fusão de membranas CoV-hospedeiro. [47,48] A proteína M também pode ser um dos componentes mais importantes na montagem e morfogênese viral, estando envolvida nos processos de regulação da replicação e no empacotamento do RNA genômico em partículas virais. [68–70]

Proteína N

Como o próprio nome sugere, a proteína N coronavírus tem como principal papel a função de empacotar o genoma viral em complexos de ribonucleoproteínas (RNP) longos, flexíveis e helicoidais chamados 25 nucleocapsídeos ou capsídeos. [51,52] Interage com a proteína M e as demais proteínas estruturais E e S durante a montagem do vírion desempenhando um papel crítico no aumento da eficiência da transcrição e montagem do vírus. A proteína N também está envolvida na regulação da síntese de RNA viral, bem como, juntamente com a proteína M, no processo de brotação do vírus da célula hospedeira. [68,73,74] Embora muito ainda seja desconhecido a respeito da funcionalidade da proteína N, também se sabe que ela desempenha um papel importante na patogênese viral [89]. Níveis elevados de Imunoglobulina G (IgG) anti-proteína N do coronavírus podem estar associados a desfechos mais desfavoráveis, como maior tempo de hospitalização, maior necessidade de internação e de tempo de permanência em UTI e aumento da mortalidade

durante a hospitalização. [90] Linfócitos T de memória humana específicos para a proteína N podem persistir por 2 anos na ausência de antígeno. [91]

Proteína E

Ainda se sabe muito pouco sobre a função das proteínas do envelope dos CoVs. No SARS-CoV, a proteína E, juntamente com as proteínas M e N, é necessária para a montagem e liberação adequada de partículas virais, que são os últimos estágios do ciclo de vida do vírus. [53]. Alguns estudos demonstraram que a depleção do gene E do genoma do coronavírus reduz fortemente o crescimento e a produção de partículas virais. [50,92]

7. EPIDEMIOLOGIA

Desde os primeiros relatos de COVID-19 devido ao SARS-CoV-2 na China no final de 2019, foram relatados casos em todos os continentes, com um aumento repentino e substancial em todo o mundo nas hospitalizações por pneumonia com doença de múltiplos órgãos. [93] Dados reportados à OMS até 22 de abril de 2022 apontam mais de 505 milhões de casos confirmados e 6.23 milhões de mortes por COVID-19 no mundo todo. [94]. É importante ressaltar, no entanto, que os casos relatados são provavelmente subestimados em relação ao número real de infecções. Um estudo de soroprevalência de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 de base populacional realizado entre 6 de abril e 9 de maio de 2020 em Genebra, na Suíça, estimou que, para cada caso confirmado relatado, havia 11,6 infecções na comunidade. [95] Em período semelhante do mesmo ano, um estudo transversal de soroprevalência, realizado com 16.205 pessoas de todas as idades nos EUA estimou o número de infecções em 6 a 24 vezes o número de casos notificados. Em alguns locais (Connecticut, Flórida, Louisiana, Missouri, área metropolitana de Nova York, Utah e oeste do estado de Washington), estimou-se 10 vezes mais infecções por SARS-CoV-2 do que o número de casos relatados. [96]. Naquele período, porém, ambos os estudos identificaram baixa soroprevalência na população avaliada, especialmente para crianças menores de 9 anos e idosos acima de 65 anos. Ainda na era pré-vacinação, revisão sistemática que analisou a taxa de mortalidade por infecção (Infection-Fatality Ratio - IFR1) do SARS-CoV-2 em 718 estudos

idade-específicos e 2.073 estudos com todas as idades, entre 15 de abril de 2020 e 1º de janeiro de 2021, identificou IFR mais baixa aos 7 anos (0,0023%, intervalo de incerteza de 95% [UI] 0,0015-0,0039), aumentando exponencialmente até os 30 anos (0,0573%, 0,0418-0,0870), 60 anos (1,0035%, 0,7002-1,5727), e 90 anos (20,3292%, 14,6888-28,9754). Em 15 de julho de 2020, os maiores IFRs foram encontrados em Portugal (2,085%, 0,946-4,395), Mônaco (1,778%, 1,265-2,915), Japão (1,750 %, 1,302-2,690), Espanha (1,710%, 0,991-2,718) e Grécia (1,637%, 1,155-2,678), no entanto, após padronização da idade, os maiores IFRs foram no Peru (0,911%, 0,636-1,538), em Portugal (0,850%, 0,386-1,793), Omã (0,762 %, 0,381-1,399), Espanha (0,751%, 0,435-1,193), e México (0,717%, 0,426-1,404) [97]. Infelizmente vários desses estudos que estimaram infecções cumulativas por SARS-CoV-2 em locais selecionados em momentos específicos foram baseados em registros de dados tendenciosos, heterogêneos e sem correção adequada. Estudo de modelagem abrangente publicado em abril de 2022 utilizou uma combinação de diferentes abordagens de estimativas de infecções diárias, estimativas do total de mortes relacionadas ao COVID-19 e análise sistemática de soroprevalência, bem como corrigiu vieses conhecidos (como atrasos de notificação, diminuição da sensibilidade de anticorpos, vacinação, reinfeção e variantes de escape) para estimar que, entre o início da pandemia e 14 de novembro de 2021, cerca de 3,80 bilhões de indivíduos - ou 43,9% da população mundial - foram infectados com SARS-CoV-2 uma ou mais vezes. Seus autores também identificaram que a variação da proporção cumulativa da população já infectada entre países e territórios foi ampla: tão alta quanto 70% em 40 países, e tão baixa quanto 20% em outros 39 países [98] 28 Quase 1,5 bilhão dessas infecções ocorreram no Sul da Ásia, sendo este o maior número de infecções de todas as sete super-regiões. A maior taxa de infecção foi estimada na África Subsaariana - 79,3 por 100 habitantes. Quatro outras super-regiões tiveram taxas de infecção superiores a 60 por 100 habitantes: Europa Central, Europa Oriental e Ásia Central; sul da Ásia; América Latina e Caribe; e Norte da África e Oriente Médio. A menor taxa de infecção entre as 7 super-regiões ocorreu no Sudeste Asiático, leste da Ásia e Oceania, de cerca de 13,0 por 100 habitantes. [98] Até o final da semana epidemiológica (SE) 15 de 2022, no dia 16 de abril de 2022, os EUA lideraram o número de casos acumulados (80.612.681), seguido por Índia (43.040.947), Brasil (30.250.077), França (27.626.578) e Alemanha (23.376.879). Em relação ao número de óbitos acumulados, também os EUA apareceram na primeira posição (988.558), seguido por Brasil (661.938), Índia (521.747), Rússia (365.540) e México (323.903). Quando considerado o coeficiente de incidência bruto no mundo na SE 15, ocorreram 63.950 casos para cada 1 milhão de

habitantes, sendo que Eslovênia (478.907 casos/1 milhão hab.), Holanda (472.227,1/1 milhão hab.), Áustria (446.398,4/1 milhão hab.), Israel (433.316,4/1 milhão hab.) e Geórgia (415.276,7/1 milhão hab.) foram, entre países com mais de 1 milhão de habitantes, aqueles que apresentaram respectivamente os cinco maiores coeficientes. Em relação ao coeficiente de mortalidade (óbitos por 1 milhão de habitantes), no mesmo período, o mundo apresentou uma taxa de 786,7 óbitos/1 milhão de habitantes, sendo que Peru (6.372/1 milhão hab.), Bulgária (5.333,2/1 milhão hab.), Bósnia e Herzegovina (4.825,9/1 milhão hab.), Hungria (4.760,7/1 milhão hab.) e Macedônia (4.446,7/1 milhão hab.) apresentaram respectivamente os cinco maiores coeficientes de mortalidade entre os países com mais de 1 milhão de habitantes. [99]

A Organização Panamericana de Saúde (Pan American Health Organization - PAHO), em sua atualização epidemiológica semanal da COVID-19 de 8 de março de 2022, apontou tendência de queda ou estabilização em todas as regiões da OMS, com exceção da Região do Pacífico Ocidental (WPRO) (aumento de 46,4% nos casos semanais e 29% de mortes). A Região das Américas, no período do boletim epidemiológico, contribuiu com 44% do total de mortes no mundo e 34% de todos os casos reportados globalmente, embora represente apenas 13% da população mundial [100]. Dados da região relatados até 22 de abril de 2022, trazem aproximadamente 152 milhões de casos de COVID-19 (160.523 nas últimas 24h), incluindo 2,7 milhões de mortes acumuladas (1.586 nas últimas 24h) [101]. No Brasil, a primeira notificação de um caso confirmado de COVID-19 recebida no Ministério da Saúde (MS) foi em 26 de fevereiro de 2020. Com base nos dados diários informados pelas Secretarias Estaduais de Saúde (SES) ao Ministério da Saúde, de 26 de fevereiro de 2020 até 16 de abril de 2022 (SE 15 de 2022), foram confirmados 30.250.077 casos e 661.938 óbitos por COVID-19 no Brasil. Para o País, a taxa de incidência acumulada foi de 14.285,4 casos por 100 mil habitantes, enquanto a taxa de mortalidade acumulada foi de 312,6 óbitos por 100 mil habitantes. A SE 15 de 2022 encerrou com um total de 104.885 novos casos registrados (queda de 31%, diferença de -48.080 casos) quando comparada à SE 14 (152.965). Em relação aos óbitos foram relatados um total de 718 novos registros (queda de 35%, diferença de -394 óbitos) em relação ao número de óbitos novos na SE 14 (1.112 óbitos). O maior registro de notificações de casos novos em um único dia (298.408 casos) ocorreu no dia 3 de fevereiro de 2022, e de novos óbitos (4.249 óbitos), em 8 de abril de 2021 [99]. Quando analisadas sob a perspectiva de regiões brasileiras, na região Sul, o Rio Grande do Sul (RS) apresentou a maior incidência (107,2 casos/100 mil hab.) e o Paraná, a maior mortalidade (0,5 óbito/100 mil hab.) para a SE 15. Considerando o número de casos

novos absolutos registrados no período, o RS apresentou o segundo maior entre as 5 UF com maiores números de casos novos registrados na SE 15. Em relação ao número de novos registros de óbitos, houve redução no RS (-28%, diferença de -19 óbitos entre as SE 15 e SE 14). Se analisados os casos de SRAG por COVID-19, entre as semanas epidemiológicas 8 de 2020 e 15 de 2022 (26 de fevereiro de 2020 e 16 de abril de 2022), foram notificados no Sistema De Informação De Vigilância Epidemiológica Da Gripe - SIVEP-Gripe 2.008.537 casos. A SE com o maior registro de casos foi a SE 10 de 2021 (7 a 13 de março), representando 3,2% (63.603) das notificações. Nesse mesmo período foram notificados 646.316 casos de SRAG por COVID-19 que evoluíram para óbito, representando, nessa mesma SE, o maior registro de óbitos, 3,8% (24.718). Em 2022, destaca-se a SE 3 (16 a 22 de janeiro), com o maior registro de casos e óbitos de SRAG por COVID-19, 1,2% (23.680) e 1,2% (7.700), respectivamente, notificados até a SE 14. O RS foi a UF com a maior incidência de casos de SRAG por COVID-19 notificados entre a SE 10 e a SE 13 de 2022 (4,51/100 mil hab., figura 3), seguido do Distrito Federal (3,13/100 mil hab.), Santa Catarina (2,74/100 mil hab.) e Paraná (2,74/100 mil hab.). Quanto à mortalidade de SRAG por COVID-19, o RS (1,24/100 mil hab.) também foi a UF com a maior taxa no mesmo período, seguido de Goiás (0,74/100 mil hab.), Mato Grosso do Sul (0,70/100 mil hab.) e Acre (0,66/100 mil hab.). [99]

8. TRANSMISSÃO

Até o momento, existem evidências conclusivas sobre a transmissão do SARS-CoV-2 por via predominantemente respiratória pessoa-pessoa, pessoa-animais (certos animais domésticos e de fazenda) e animais-animais, além de (embora muito raramente) transmissão vertical. [102] Apesar de o SARS-CoV-2 viável ter sido cultivado a partir de aerossóis e de várias superfícies após inoculação em condições experimentais (até 3 horas, de aerossóis, e até 72 horas, de várias superfícies, sendo a viabilidade mais longa relatada em plásticos e aço inoxidável, com meias-vidas em torno de 6 horas) [103], não há evidências conclusivas de transmissão por fômite ou contato direto em humanos. Macacos Rhesus podem ser infectados com SARS-CoV-2 32 através de inoculação conjuntival direta, mas desenvolvem doença pulmonar menos grave do que macacos inoculados por via intratraqueal. [104]

A via principal de transmissão do SARS-CoV-2 é respiratória e está especialmente relacionada à proximidade e ventilação como determinantes do risco. A transmissão sexual, fecal-oral e através do sangue são teorizadas, mas não foram documentadas. [102,105]

Para que a transmissão ocorra, as células epiteliais das vias aéreas liberam vírions para o fluido extracelular (aerodispersão, por exemplo através da respiração, da fala, do canto, da tosse e de procedimentos geradores de aerossóis) em uma mistura polidispersa de partículas que são expelidas para o ambiente. Como consequência, a transmissão pode ocorrer pulverização direta de gotículas, (possuem tamanho $> 100 \mu\text{m}$), aerossóis (tamanho $\leq 100 \mu\text{m}$) de curto e de longo alcance (será explicado a seguir), ou contato indireto. [107] Aerossóis podem ser inalados por via nasal, enquanto gotículas tendem a ser excluídas. [108,109]. No caso da transmissão direta, gotículas são projetadas a uma curta distância, através do ar exalado pelo indivíduo infectado, diretamente para o tecido suscetível do sujeito receptor. [110]. Os aerossóis podem ser categorizados com base na distância que viajam:

- Aerossóis de curto alcance: possuem tamanho de 50 a 100 μm e alcançam em média 2 m de distância;

- Aerossóis de longo alcance: tamanho de 10 a 50 μm e geralmente atravessam distâncias além de 2 m, dependendo da força de emissão;

- Aerossóis flutuantes: são $\leq 10 \mu\text{m}$, permanecem suspensos e viajam de acordo com o fluxo de ar por minutos a muitas horas. [107,110]

Quanto ao papel da distância na transmissão do SARS-CoV-2, ainda existem dúvidas no meio da ciência. Metanálise publicada por Chu et al. com 172 estudos observacionais em 16 países e seis continentes, com 25.697 pacientes identificou que a transmissão de vírus foi menor com distanciamento físico de 1 m ou mais, em comparação com uma distância de menos de 1 m ($n = 10\,736$, odds ratio ajustado agrupado [aOR] 0,18, IC 95% 0,09 a 0,38 diferença de risco [RD] -10,2%, IC 95% -11,5 a -7,5; certeza moderada). O estudo também encontrou que a proteção foi aumentada à medida que o distanciamento físico foi aumentado (mudança no risco relativo [RR] 2,02 por m; p interação=0,041; certeza moderada). [111].

Por outro lado, a transmissão aérea de longo alcance pode ocorrer sob circunstâncias especiais e em alguns contextos ocupacionais [105,107,113], apesar de as taxas gerais de transmissão e ataque secundário do SARS-CoV-2 sugerirem que esse não é um modo significativo de transmissão. [114,115] Outras evidências que reforçam menor impacto dessa via de transmissão vêm de relatos de profissionais de saúde expostos a pacientes com infecção não diagnosticada usando apenas precauções de contato e gotículas: nenhuma infecção secundária foi identificada apesar da ausência de precauções para aerossóis. [116,117]

Além do distanciamento, diversos outros fatores parecem modular a transmissão respiratória do SARS-CoV-2, como o uso de máscaras e a ventilação do ambiente.

Um estudo realizado em Pequim, na China, considerando como desfecho de interesse a transmissão secundária do vírus para contatos familiares, descreveu que o ato de aumentar a ventilação através da abertura de janelas levou a uma transmissão secundária mais baixa. [118] Relatos de surtos ocorridos em locais fechados e mal ventilados reforçam potencial aumento de risco de transmissão sob nesses contextos. [105,112,119]. Em oposição, espaços abertos estão associados a baixo risco de transmissão, a não ser em situações de grande aglomeração de pessoas. [120,121]

Algumas evidências a respeito do mascaramento na proteção da transmissão do SARS-CoV-2 vêm de estudos realizados com profissionais de saúde em contextos ocupacionais e a partir de estudos de transmissão intradomiciliar. Chu et al., evidenciou que o uso de máscara facial pode resultar em importante redução no risco de infecção ($n=2647$; a OR 0,15, IC 95% 0,07 a 0,34, RD -14,3%, -15,9 a -10,7; baixa certeza), mais fortemente associada ao uso de respiradores N95 ou semelhantes em comparação com máscaras cirúrgicas descartáveis ou similares (por exemplo, máscaras de algodão reutilizáveis de 12-16 camadas; interação $p = 0,090$; probabilidade posterior >95%, baixa certeza). [111] Em contraste, estabelecimentos de cuidados de longa duração [122] e estabelecimentos de saúde

[123] onde o equipamento de proteção individual (EPI) não foi utilizado apresentaram taxas mais elevadas de infecções secundárias. Wang et al. também relataram que o mascaramento de contactantes intradomiciliares antes do desenvolvimento dos sintomas reduziu o risco de transmissão secundária domiciliar [118]

8.1. Período infeccioso

Indivíduos infectados com o SARS-CoV-2 podem ou não desenvolver sintomas de COVID-19. A transmissão de um indivíduo infectado para outro susceptível pode ocorrer a partir de infectados que nunca desenvolvem sintomas (persistentemente assintomáticos), de assintomáticos antes de apresentarem sintomas (pré-sintomáticos) ou de indivíduos sintomáticos. [124,125]

O período médio de incubação é de 5-6 dias, [126–129] enquanto que o período de maior contágio ocorre nas fases iniciais da doença, quando são encontrados os mais elevados níveis de RNA viral nas das vias aéreas superiores de indivíduos infectados. [130,131] Embora os padrões de transmissão dependam da combinação entre infecciosidade biológica e oportunidades de transmissão, vários estudos estimaram o período de maior infectividade entre 2 dias antes (pico de 1 dia antes) e 1 dia após o início dos sintomas, com intervalo serial médio próximo de 6 dias, e rápida diminuição após 7 dias do início dos sintomas. [128,129,132,133]

O teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT) através da realização de um ensaio de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) ainda é considerada a ferramenta mais eficaz para a realização do diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2. [100] Trata-se de um teste molecular que analisa a presença de RNA viral em amostras teciduais coletadas das vias aéreas superiores através da realização de swab4 nasal ou orofaríngeo.

Pacientes com COVID-19 podem ter RNA de SARS-CoV-2 detectável em amostras do trato respiratório superior por semanas após o início dos sintomas [128], e, sob condições de comprometimento imunológico, até por muitos meses [135-137]. embora a detecção prolongada de RNA viral não indique necessariamente a capacidade de infectar outros indivíduos. [138,139] Em indivíduos imunocompetentes que tiveram doença não-grave e resolução clínica, raramente foi documentado o isolamento de vírus infecciosos em amostras de vias aéreas superiores após 10 dias do início dos sintomas. [125–127], assim como não

foram documentadas infecções secundárias em contatos próximos desses indivíduos, embora tivessem ocorrido oportunidades de transmissão. [128]

8.2. Infecções assintomáticas

Existem lacunas no conhecimento a respeito das infecções assintomáticas de SARS-CoV-2. A proporção de infecções assintomáticas apresenta ampla variação entre os estudos, e a definição de indivíduo “assintomático” também não é homogênea, dependendo de quais sintomas específicos foram avaliados. Revisão sistemática realizada por Oran et al., ainda antes da introdução da vacinação, estimou que um terço das pessoas com infecção por SARS-CoV-2 são assintomáticas. [129] Outro estudo realizado em um surto ocorrido em um navio de cruzeiro no Japão, onde quase todos os 3.711 passageiros e funcionários realizaram quarentena de duas semanas e foram rastreados para SARS-CoV-2, 410 (58%) dos 712 casos confirmados de COVID-19 eram assintomáticos no momento da realização do teste. Dentre estes 410 assintomáticos, 96 transferidos para observação em um hospital na região central do Japão, juntamente com 32 acompanhantes de cabine que testaram negativo. 11 destes 96 positivos assintomáticos desenvolveram sintomas, e 8 dos 32 indivíduos que testaram negativo acabaram testando positivo dentro de 72 horas da chegada no hospital, porém 37 permaneceram assintomáticos. O estudo desse subgrupo evidenciou que 77 a 89% permaneceram assintomáticos ao longo do tempo. [130] A proporção de infecções assintomáticas é maior entre indivíduos mais jovens e saudáveis e entre mulheres grávidas, e menor entre pessoas mais velhas e com condições de imuno comprometimento. [131–133]

Várias evidências, no entanto, indicam que o risco de transmissão de um indivíduo assintomático é menor do que de um indivíduo sintomático. Um estudo que avaliou especificamente indivíduos de uma mesma nacionalidade que permaneceram à bordo do mesmo navio de cruzeiros no Japão citado acima identificou que 63% daqueles que compartilharam uma cabine com um indivíduo com infecção assintomática, em comparação com 81% daqueles que compartilharam uma cabine com um indivíduo sintomático tiveram infecção por SARS-CoV-2 detectada. [134] Outro estudo realizado em Cingapura identificou que o risco de infecção secundária foi 3,85 vezes maior entre os contatantes de um indivíduo sintomático em comparação com os de um indivíduo assintomático. [135]

Apresentar infecção por SARS-CoV-2 assintomática não significa estar isento de apresentar anormalidades clínicas, laboratoriais ou em exames de imagem. Como o espectro

de sintomas da COVID-19 é muito amplo, estudos que avaliam apenas sintomas típicos podem falhar em identificar corretamente os indivíduos sintomáticos, assintomáticos e pré-sintomáticos infectados por SARS-CoV-2. [136] Quando submetidos à Tomografia Computadorizada (TC) de Tórax, muitos indivíduos em proporção tão elevada quanto 50% podem apresentar opacidades em vidro fosco típicas ou sombras irregulares [137], proporção que se aproxima de 70% que apresentam evidência de pneumonia à TC de tórax realizada na admissão. [131] A maior parte dos assintomáticos 38 apresentam exames laboratoriais normais, no entanto, Kronbinchler et al. identificaram, em uma metanálise realizada com 506 pacientes assintomáticos de 34 estudos, que a creatinina e os níveis de d- dímeros foram elevados em mais pacientes com radiologia anormal (0% versus 8,7% e 0% versus 31,3%), enquanto a elevação da fração músculo-cérebro da creatina quinase (CK-MB) foi observada em mais pacientes com achados radiológicos normais (100 % versus 66,7%). [138]

9. Apresentação clínica da COVID-19

A incubação do vírus SARS-CoV-2 é de até 14 dias, no entanto, como citado anteriormente, o período médio de incubação é de 5-6 dias, enquanto que o período de maior infectividade é entre 2 dias antes (pico de 1 dia antes) e 1 dia após o início dos sintomas. [112,113,115,118] O período médio de incubação parece ser um pouco mais curto para a variante Omicron (B.1.1.159), em torno de 3 dias. [139,140]

Os pacientes com infecção sintomática de COVID-19 apresentam mais comumente febre, tosse, falta de ar, fadiga, dor no corpo, dor de cabeça, dor de garganta, e alterações no olfato e no paladar. [141,142] Stokes et al. publicaram, em relatório semanal Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) pelo Center for Disease Control and Prevention (CDC) americano, sintomas e desfechos de 1.320.488 casos de COVID-19 entre 22 de janeiro e 30 de maio de 2020: entre 373.883 (28%) casos com dados conhecidos ou paladar. Entre os pacientes com idade ≥ 80 anos, 60% relataram febre, tosse ou falta de ar, e nenhum outro sintoma foi relatado por $>10\%$ das pessoas nessa faixa etária. [143]

Muitos outros sinais e sintomas foram associados à COVID-19, porém nenhum dos quais é específico. Além disso, o valor preditivo de um único sintoma no diagnóstico é incerto [104], embora alguns estudos sugiram que o desenvolvimento de dispneia aproximadamente uma semana após o início dos sintomas iniciais pode ser sugestivo de

COVID-19. Os sintomas variam conforme a gravidade da doença, por exemplo, a dispneia é mais comumente relatada entre pessoas hospitalizadas do que entre pessoas com doença leve. [124] Entre as manifestações graves, a pneumonia é a mais frequente, sendo caracterizada principalmente por febre, tosse, falta de ar e presença de infiltrados bilaterais na imagem torácica. [141,142,145] Vários outros sinais e sintomas podem estar associados à COVID-19. Pacientes idosos, especialmente com mais de 80 anos e que já apresentam algum comprometimento neurocognitivo de base podem apresentar aumento do risco de quedas, redução geral do quadro de saúde, alteração da consciência e delírio. [146] Em adolescentes e adultos jovens com infecção assintomática ou leve, foram descritas alterações dermatológicas denominadas “dedos de COVID”, que consistem no surgimento de nódulos roxo-avermelhados na ponta dos dedos semelhantes em aparência ao eritema pérmio. [147,148] Além disso, estudo prospectivo realizado por Casas et al. na Espanha descreveu: áreas acrais de eritema com vesículas ou pústulas (pseudo eritema pérmio ou eritema pérmio símile, 19%), outras erupções vesiculares (9%), lesões urticariformes (19%), erupções maculopapulares (47%) e livedo ou necrose. (6%). [148] Sintomas gastrintestinais como diarreia podem ser a primeira queixa em alguns pacientes com COVID-19, embora não sejam sintomas tão prevalentes quanto os já citados anteriormente. Em estudo realizado por Cheung et al. que analisou prevalência combinada de sintomas gastrointestinais gerais e individuais (perda de apetite, náusea, vômito, diarreia e dor ou desconforto abdominal) usando um modelo de efeitos aleatórios encontrou 17,6% (intervalo de confiança de 95% [IC], 12,3-24,5); 11,8% dos pacientes com COVID-19 não grave apresentaram sintomas gastrointestinais (IC 95%, 4,1-29,1) e 17,1% dos pacientes com COVID-19 grave apresentaram sintomas gastrointestinais (IC 95%, 6,9-36,7). [150]

10. ACHADOS LABORATORIAIS DA INFECÇÃO POR SARS-COV-2

Os achados laboratoriais da infecção por SARS-CoV-2 são mais comumente relatados em trabalhos publicados com pacientes hospitalizados. No trabalho de Wang et al. com 138 pacientes hospitalizados por pneumonia associada à COVID-19 em Wuhan, China, foram encontrados linfopenia (contagem de linfócitos, $0,8 \times 10^9/L$ [IQR, 0,6-1,1]) em 70,3%, tempo de protrombina prolongado (TP) (13,0 segundos [IQR, 12,3-13,7]) em 58% e lactato desidrogenase elevada (261 U/L [IQR, 182-403]) em 39,9%. [109] Estudo retrospectivo de centro único (Hospital Wuhan Jinyintan, China) realizado por Chen et al. de 1º a 20 de janeiro de 2020 com 99 pacientes internados com pneumonia associada ao vírus encontraram, na admissão hospitalar, trombocitopenia (12%); leucopenia (9%); leucocitose (24%); neutrofilia (38%); elevação de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) (respectivamente 28% e 35%). As alterações mais frequentes foram nos valores de ferritina sérica (63%); lactato desidrogenase (LDH) (76%); velocidade de hemossedimentação (VHS) (85%) e proteína C reativa (PCR) (86%). [145] Guan et al., no entanto, encontraram mais frequentemente linfocitopenia (83,2%), trombocitopenia em (36,2%) e leucopenia (33,7%), especialmente naqueles com doença considerada grave (173 pacientes) entre os 1099 pacientes com COVID-19 admitidos em hospitais chineses até 29 de janeiro de 2020. [142] Nesse estudo, assim como em vários outros relatos, a proteína C reativa estava elevada na maioria dos casos.

As elevações séricas nos valores de D dímero e procalcitonina, bem como níveis mais graves de linfopenia são variáveis nos estudos publicados, no entanto parecem se associar a desfechos de maior gravidade, como doença crítica, necessidade de cuidados de terapia intensiva e morte. [109,141,145]

Os achados laboratoriais relacionados às anormalidades da coagulação relacionados à infecção por SARS-CoV-2 parecem se relacionar mais frequentemente a um estado de hipercoagulabilidade, e são congruentes com observações clínicas de maior risco de tromboembolismo venoso, especialmente em pacientes com pneumonia grave associada ao vírus. Alguns autores denominam esse estado de coagulopatia associada ao COVID-19 (COVID-19-associated coagulopathy, CAC). As principais alterações laboratoriais relatadas são: tempo de protrombina (TP) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa) normais ou levemente prolongados; contagem de plaquetas normal ou aumentada; fibrinogênio aumentado e D-dímero aumentado. Outros ensaios também revelaram

alterações: atividade do fator VIII aumentada, antígeno do VWF aumentado; antitrombina (AT-III) e proteína S livre reduzidas e PCR aumentada.

Alguns autores relataram também alterações na tromboelastografia (TEG): tempo de reação (R) encurtado, consistente com aumento da explosão precoce de trombina, tempo de formação do coágulo (K) reduzido, consistente com o aumento da geração de fibrina, amplitude máxima (MA) aumentada, consistente com maior força do coágulo; lise de coágulos em 30 minutos (LY30) reduzida, consistente com fibrinólise reduzida. [150,151] Em um desses relatos, foi observada ausência completa de lise do coágulo em 30 minutos (LY30) em 57% dos pacientes avaliados com TEG em uma UTI. Essa condição foi denominada pelos autores de “desligamento da fibrinólise” (“fibrinolysis shutdown“), e estavam associados a uma alta taxa de insuficiência renal e eventos tromboembólicos naqueles pacientes. [153]

Alguns estudos realizados no início da pandemia com pacientes hospitalizados encontraram mais frequentemente trombocitopenia e 48 prolongamentos do TP e do TTPa, no entanto, estudos realizados em períodos posteriores da pandemia revelaram que esses resultados diferiram um pouco, com resultados de TP e TTPa menos alterados. Uma das explicações é de que os pacientes relatados nas primeiras séries de casos estavam mais criticamente enfermos. [154–156] Outra possibilidade é a presença de um anticoagulante lúpico (LA), que pode levar a um prolongamento artificial do TTPa, sem necessariamente refletir um risco aumentado de sangramento. [157,158] Por outro lado, a positividade do AL pode se correlacionar com a trombose em indivíduos com COVID-19. [158]

11. Achados de imagem da infecção por SARS-CoV-2

Embora o SARS-CoV-2 não se restrinja ao acometimento pulmonar, a avaliação dos métodos de imagem do tórax na COVID-19 pode ser bastante útil, em especial naqueles pacientes que apresentam sintomas moderados a graves, com comorbidades ou que necessitam de cuidados de internação ou intensivos. Esses métodos, no entanto, não devem substituir testes específicos para a detecção da infecção por SARS-CoV-2 como a NAAT por RT-PCR, além de não serem indicados de forma sistemática para rastreamento em pacientes assintomáticos ou com doença leve. [160]

A radiografia de tórax (CXR), apesar de ser um método de baixo custo e fácil acesso, apresenta baixa sensibilidade para triagem de pacientes com COVID-19. Pode ser útil no

monitoramento de pacientes hospitalizados, principalmente na avaliação de complicações como pneumotórax e derrame pleural. Os principais achados descritos em pacientes hospitalizados foram consolidação e opacidades em vidro fosco (Ground Glass Opacity - GGO), com distribuição bilateral, periférica e da zona pulmonar inferior. Derrame pleural, derrame pericárdico, e pneumotórax espontâneo (SP) foram achados bem menos comuns. Em avaliações seriadas descritas, foi observada piora no comprometimento pulmonar no decurso da doença, com pico entre 10 e 12 dias após o início dos sintomas. [160–162]

Estudo retrospectivo realizado por Wong et al. em 64 pacientes com infecção confirmada admitidos em unidades hospitalares entre janeiro e março de 2020 revelou que alguns pacientes (9%) apresentaram alterações à CXR antes da confirmação laboratorial da infecção com RT-PCR. A consolidação foi o achado mais comum (47%), seguido por GGO (33%). A distribuição das alterações foi periférica (41%) e da zona inferior (50%) com envolvimento bilateral (50%). O derrame pleural foi descrito apenas em 3% dos casos.[161] Estudo multicêntrico de caso-controle com mais de 71 mil pacientes atendidos em emergências identificou que o pneumotórax espontâneo em 0,56% dos casos.

Em pacientes com COVID-19, a ultrassonografia pulmonar (Lung Ultrasound - LUS) pode desempenhar um papel potencial como ferramenta de avaliação seriada, permitindo avaliar a progressão do acometimento pulmonar e identificar alguns achados. Podem ser encontrados artefatos verticais irregularmente espaçados, que podem coalescer: são denominados de linhas B, que representam espessamento septal interlobular e/ou intralobular. [160] Consolidações com ou sem broncograma aéreo também podem ser encontradas utilizando-se a LUS. [163] As linhas B representam o espessamento septal interlobular e/ou intralobular, mais associado a edema pulmonar e distúrbios intersticiais. Quando coalescentes, com várias linhas B agrupadas, correspondem a GGO na periferia dos pulmões, conforme observado na TC e no RX de tórax. [164,165]

Soldati et al. destacam que o papel do LUS pode ser relevante no contexto da COVID-19. O LUS pode identificar alterações que se correlacionam com achados histopatológicos e à TC, porém permanecem ocultos à CXR, bem como pode ser capaz de detectar lesões pulmonares antes do desenvolvimento de hipoxemia. [163]

A tomografia computadorizada (TC) tórax, no início da pandemia, chegou a ser considerada uma ferramenta importante no rastreamento de pacientes com suspeita de COVID-19. No entanto, embora muitos dos seus achados sejam comuns na doença, também podem ser encontrados em outras pneumonias virais. [166,167] Estudo de Ai et al., por exemplo, ao comparar testagem de RT-PCR e TC de tórax para avaliação de COVID-19

encontrou sensibilidade de 97% para uma TC considerada “positiva”, no entanto com uma especificidade de somente 25%. [168]

Os achados mais comuns são: opacificações em vidro fosco; opacificações em vidro fosco com consolidação mista; espessamento pleural adjacente; espessamento de septo interlobular; broncogramas aéreos. Outros achados menos frequentes são: opacificações em vidro fosco com espessamento septal sobreposto (padrão de pavimentação em mosaico), bronquiectasias, derrame pleural, derrame pericárdico e linfadenopatia. Geralmente essas alterações são bilaterais, nos lobos inferiores e com distribuição periférica. [169] Revisão sistemática realizada por Ghayda et al. descreveram os principais achados da TC de tórax em 31 relatos de casos com 3768 pacientes no total: aumento vascular (84,8%), GGO (60,1%), broncograma aéreo (47, 8%) e consolidação (41,4%), sendo que as alterações localizavam-se na periferia pulmonar em 72,2%, e envolviam ambos os pulmões em 76%.

Assim como ocorre com a CXR, os achados à TC de tórax podem surgir antes da detecção de RNA viral nas vias aéreas superiores [170,171], mas também podem ser normais no início dos sintomas e se desenvolverem no decurso da patologia. [172,173]

12. Diagnóstico da infecção por SARS-Cov-2 e da COVID-19

O diagnóstico da infecção pelo vírus deve ser realizado em indivíduos sintomáticos e assintomáticos, em situações determinadas. Uma infraestrutura de testagem robusta e responsiva é essencial para reduzir a propagação do SARS-CoV-2, e deve ser incorporada a uma abordagem mais ampla de ações que visam reduzir a transmissão. [174] Os principais testes existentes atualmente são:

- 1-** NAATs: os testes que amplificam ácido nucleico são testes de alta sensibilidade e especificidade para diagnosticar a infecção por SARS-CoV-2. Detectam um ou mais genes de RNA viral, podendo indicar infecção atual ou uma infecção recente (devido à detecção prolongada de RNA viral). Os resultados do NAAT nem sempre são evidências diretas da presença de vírus capaz de se replicar ou ser transmitido a outros. A maioria dos NAATs produz resultados qualitativos e precisam ser realizados em laboratório, no entanto, alguns podem ser realizados em farmácias e outros locais de atendimento, bem como existem kits de autotestes. O tempo para os resultados pode variar de 1 a 3 dias no laboratório, mas aqueles realizados em local de atendimento (como farmácias, por exemplo) ou autotestes

podem produzir resultados em cerca de 15 a 60 minutos. Podem ser realizados em espécimes do trato respiratório superior, como nasofaringe, concha nasal média, nasal anterior ou saliva.

- 2- Testes de antígenos: os testes de antígeno são imunoenaios que detectam a presença de um antígeno viral específico. Geralmente têm especificidade semelhante, mas são menos sensíveis do que a maioria dos NAATs. Em geral, são mais baratos que os NAATs e podem fornecer resultados em minutos, tornando-os úteis em programas de triagem para identificar rapidamente pessoas com probabilidade de ter COVID-19. Existem testes de antígeno disponíveis para testes em casa (autoteste), em locais de atendimento como farmácias ou em um laboratório. Devido às características de desempenho dos testes de antígenos, pode ser necessário confirmar alguns resultados com um NAAT de laboratório, por exemplo, quando ocorre resultado negativo em pessoas com sintomas, positivo em assintomáticos.

- 3- Testes de anticorpos: esses testes, também denominados testes sorológicos ou sorologia, são usados para detectar infecção anterior com SARS-CoV-2 e podem auxiliar no diagnóstico de síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) e em adultos (MIS-A) 2. Não são testes recomendados para realizar o diagnóstico de infecção atual por SARS-CoV-2. Dependendo do momento em que alguém foi infectado e do momento da realização do teste, pode não detectar anticorpos em alguém com uma infecção atual, bem como além disso, atualmente não se sabe se um resultado positivo do teste de anticorpos indica imunidade contra SARS-CoV-2, portanto, até agora, esses testes não devem ser usados para determinar se um indivíduo é imune à reinfeção. O teste de anticorpos está sendo usado para vigilância em saúde pública e fins epidemiológicos. Como os testes de anticorpos podem ter alvos diferentes no vírus, testes específicos podem ser necessários para avaliar os anticorpos originados de infecções anteriores versus os da vacinação. O CDC americano sugere dois cenários de testes: testes diagnósticos e testes de triagem. Testes diagnósticos identificam infecção atual em indivíduos, devendo ser realizado quando uma pessoa apresenta sinais ou sintomas consistentes com COVID-19 ou em assintomáticos com exposição recente ou suspeita de contato próximo ao SARS-CoV-2:
 - 1- Testar pessoas com sintomas consistentes com COVID-19, estejam ou não em dia com suas vacinas.
 - 2- Testar pessoas como resultado dos esforços de rastreamento de contatos.
 - 3- Testar pessoas que indicam que tiveram contato próximo com alguém suspeito ou confirmado como tendo COVID-19. Testes de triagem são recomendados para indivíduos

que não apresentam sintomas e nenhuma exposição de contato próximo conhecida, suspeita ou relatada ao SARS-CoV-2, e podem ajudar a identificar casos desconhecidos para que sejam tomadas medidas que evitem a propagação da transmissão: 1- teste em funcionários em um ambiente de trabalho; 2- teste em alunos, professores e funcionários em uma escola ou universidade; 3- teste de uma pessoa antes ou depois da viagem; 4- Teste em casa para alguém que não tenha sintomas associados ao COVID-19 e nenhuma exposição conhecida a alguém com COVID-19. [174]

A testagem de assintomáticos pode ser indicada em algumas situações [175]: 1- Após contato próximo com um indivíduo com COVID-19 (isso inclui recém-nascidos de mães com COVID-19). O tempo para o RNA detectável após a exposição é desconhecido, portanto, o momento ideal para testar o COVID-19 após a exposição é incerto, no entanto, a maioria dos guidelines sugere a testagem em 5 a 7 dias após a exposição. 2- Identificação precoce da infecção em estabelecimentos de convivência que abrigam indivíduos em risco de doença grave (por exemplo, estabelecimentos de 62 cuidados prolongados, estabelecimentos correcionais e de detenção, abrigos para sem-teto). 3- Triagem de pacientes hospitalizados em locais onde a prevalência é alta (por exemplo, ≥ 10 por cento de positividade do RT-PCR na comunidade). 4- Antes de procedimentos cirúrgicos ou procedimentos geradores de aerossóis. 5- Antes de receber terapia imunossupressora (incluindo antes do transplante). [176] Indivíduos assintomáticos não devem ser testados rotineiramente dentro dos três meses anteriores devido à baixa probabilidade de que uma repetição do teste positivo durante este intervalo representa uma reinfecção ativa. [143,176]

A testagem de sintomáticos deve ser realizada, sempre que possível, para todos os indivíduos que apresentam suspeita de infecção. Ressalta-se que não existem estratégias diagnósticas que definem uma infecção por SARS-CoV-2 sem a realização de testes microbiológicos. Quando a capacidade de testagem é limitada, alguns indivíduos podem ser priorizados: pacientes hospitalizados (especialmente pacientes criticamente doentes com doença respiratória inexplicável), profissionais de saúde, que trabalham ou residem em ambientes aglomerados, ou que possuem fatores de risco para doença grave. [174,175]

Em alguns cenários, pode ser necessário identificar e monitorar variantes virais. Nesses casos, o sequenciamento viral ou o teste de genótipo de PCR multiplex dedicado são necessários para confirmar a infecção com uma variante específica. Infelizmente esses métodos não estão disponíveis de maneira rotineira.

Embora a detecção de outros patógenos (virais ou bacterianos) não excluam a infecção concomitante por SARS-CoV-2 já descrita [178,179] (especialmente em locais com alta taxa

de transmissão), podem ser muito úteis em alguns locais onde esses patógenos estejam circulando (como, por exemplo, vírus sincicial respiratório - VSR, Influenza, Dengue, etc) para manejo adequado, gerenciamento, medidas de controle vigilância.

13. ESPECTRO DE GRAVIDADE E DESFECHOS FATAIS

A infecção sintomática por SARS-CoV-2 pode apresentar amplo espectro de gravidade, desde quadros leves a críticos com êxito letal. O risco de doença grave varia dependendo de alguns fatores de risco individuais - como idade, comorbidades e status vacinal, bem como de fatores relacionados às variantes do vírus. [143,146]

O estudo de Stokes et al. já citado, realizado entre 22 de janeiro e 30 de maio de 2020 - quando havia 5.817.385 casos relatados e 362.705 mortes em todo o mundo - descreveu características demográficas, condições de saúde subjacentes, sintomas e desfechos em 1.320.488 casos de COVID-19 relatados ao CDC americano. Houve 14% de hospitalizações, 2% de admissão em unidades de terapia intensiva (UTI) e 5% de mortes, sendo que as hospitalizações foram seis vezes maiores entre os pacientes com doença de base (45,4%) do que aqueles sem doença de base relatada (7,6%), e as mortes foram 12 vezes maiores entre os pacientes com doenças subjacentes (19,5%) em comparação com aqueles sem doenças subjacentes relatadas (1,6%). [143] Uma série de 44672 casos relatados ao CDC Chinês (CCDC) com diagnóstico confirmado por PCR, ainda em fevereiro de 2020, encontrou 81% de casos considerados leves, 14% de casos graves (definidos por: dispneia, frequência respiratória ≥ 30 /min, saturação de oxigênio no sangue $\leq 93\%$, pressão parcial de oxigênio arterial para razão de fração inspirada de 52 oxigênio 50% em 24 a 48 horas), e 5% de casos críticos (definidos como insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção ou falência de múltiplos órgãos). A taxa geral de letalidade (Case Fatality Ratio - CFR) foi de 2,3%. [180]

Para compreender a mortalidade da infecção por SARS-CoV-2, algumas dessas métricas precisam ser analisadas criticamente. A Taxa de Letalidade (CFR), só estima a taxa de mortalidade entre todos os casos confirmados/documentados. No entanto, como muitas infecções são assintomáticas, ou mesmo oligossintomáticas/leves não-diagnosticadas, é importante estimar a taxa de mortalidade entre todos os indivíduos com infecção - Taxa de Mortalidade por Infecção (IFR). Mesmo antes do início da vacinação, alguns estudos

estimaram a IFR entre 0,15 e 1%: revisão sistemática realizada por Meyerowitz-Katz et al. com 24 estimativas de IFR de vários países publicadas entre fevereiro e junho de 2020 encontrou IFR de 0,68% (0,53%- 0,82%), porém com alta heterogeneidade ($p < 0,001$). [175] Estudo publicado por John PA Ioannidis combinando dados sintetizados de 6 revisões sistemáticas, cada uma delas combinando 10 a 338 estudos em 50 países (embora com representatividade global baixa, já que 78%-100% das evidências provenientes da Europa ou das Américas, bem como diversos desafios e vieses na análise dos métodos de síntese quantitativa), encontrou IFR global média de ~0,15% e ~1,5-2,0 bilhões de infecções até fevereiro de 2021. [181]

A IFR pode variar substancialmente dependendo da localização e entre os grupos de risco avaliados. Por exemplo, em revisão sistemática publicada pelo COVID-19 Forecasting Team† já citada anteriormente, que analisou a IFR em 718 estudos idade-específicos e 2.073 estudos com todas as idades, entre 15 de abril de 2020 e 1 o de janeiro de 2021, encontrou IFR de 0,005% em 1 ano, 0,002% aos 7 anos, 0,006% aos 15 anos, aumentando de maneira muito significativa para 0,06% aos 30 anos, 0,4% aos 50 anos, 2,9% aos 70 anos e 20% aos 90 anos. Este estudo destacou que a estrutura etária da população foi responsável por 74% da variação em escala logarítmica nas IFRs estimadas para 39 países da amostra em 15 de julho de 2020. Também, uma análise post-hoc mostrou que altas taxas de transmissão na população de casas de repouso podem ser responsáveis por IFRs mais altas em algumas localizações. [63] Outro ponto de destaque é que a IFR ajuda a identificar determinadas vulnerabilidades relativas ao COVID-19, como fatores locais, robustez dos sistemas de saúde, prevalência populacional de comorbidades, e, até mesmo, a evolução do tratamento ao longo do tempo. Durante o período pré-vacinação, a redução estimada de 33% na IFR mediana ao longo de 8 meses é um indício dessa melhora na sistematização do tratamento para a COVID-19.

Quando se analisa desfecho em pacientes hospitalizados, vários estudos apontaram taxas de mortalidade hospitalar associadas à COVID-19 maiores do que a influenza. [182,183] Por exemplo, estudo de coorte realizado por Finelli et al. entre 503.409 pacientes hospitalizados de 209 hospitais de cuidados agudos dos EUA, entre 1 o de março e 21 de novembro de 2020, encontrou taxa de mortalidade de 11% entre pacientes com infecção laboratorial confirmada para SARS-CoV-2. Interessante observar que mortalidade intra-hospitalar aumentou de março a abril (63 de 597 [10,6%] para 1.047 de 5.319 [19,7%]), depois diminuiu significativamente até novembro (499 de 5.350 [9,3%]; $P = 0,04$), com reduções significativas nas faixas etárias mais velhas (50-64 anos: de 12,8% para 5,4%; P

= 0,02; 65-75 anos: de 22,8% para 10,3%; $P = 0,006$; > 75 anos: de 36,2% para 17,4%; $P = 0,03$) [179], o que reforça a hipótese de melhora no conhecimento sobre a doença e na sistematização do cuidado intra-hospitalar ao paciente enfermo por COVID-19 também apontado em outros estudos. [185–187]

14. FATORES DE RISCO RELACIONADOS A DESFECHOS GRAVES E FATAIS

O curso da infecção por SARS-CoV-2 pode caminhar para apresentações graves ou até fatais em pessoas de qualquer idade, porém a probabilidade de isso acontecer é maior em pessoas mais velhas e com comorbidades. O advento da vacinação modificou profundamente esses desfechos, reduzindo o risco de doença grave e de morte, embora a eficácia das vacinas pareça diminuir com o tempo. [188]

Alguns modelos de previsão foram propostos para identificar aqueles pacientes com maior chance de apresentar desfechos graves e fatais e auxiliar na tomada de decisões clínicas de manejo. Foram propostos, por exemplo: 1- modelos para prever internações hospitalares por pneumonia e outros eventos (como desfechos substitutos para pneumonia por COVID-19) na população geral; 2- modelos de diagnóstico para detecção de COVID-19 (mais frequentemente idade, temperatura corporal, sinais e sintomas, sexo, pressão arterial e creatinina); 3- modelos prognósticos para prever o risco de mortalidade, progressão para doença grave ou tempo de internação hospitalar (geralmente idade e características derivadas de tomografias computadorizadas). Essas revisões, no entanto, identificaram estudos com erros metodológicos, relatos inadequados, alto risco de viés e, portanto, não recomendaram nenhuma dessas modelagens para uso na prática clínica. [189,190] A seguir serão revisados alguns fatores que estão associados ao desenvolvimento de doença grave.

Idade - Embora doença grave e desfecho fatal possa ocorrer em pacientes de qualquer idade com COVID-19, vários relatos associam idade avançada à doença grave. Por exemplo, Verity et al. realizaram um estudo de modelagem baseado em dados da China continental e identificaram que a taxa de hospitalização por COVID-19 aumentou com a idade: de 1%, para pessoas de 20 a 29 anos, de 4%, para pessoas de 50 a 59 anos, e de 18% para aqueles com mais de 80 anos. [191] Série de mais de 72 mil casos publicada em relatório do CCDC, de maneira semelhante, identificou que as taxas de letalidade foram de 8% entre doentes de

COVID-19 que tinham entre 70 e 79 anos, e de 15% entre aqueles com 80 anos ou mais, diferentemente da taxa de letalidade de 2,3% de toda a série. [174] Estudo realizado nos EUA com 2449 pacientes diagnosticados com COVID-19 entre 12 de fevereiro e 16 de março de 2020 relatou que 80% das mortes ocorreram em pessoas com 65 anos ou mais. [192]

Embora casos graves e morte tenham sido descritos em crianças < 18 anos, a maior parte dos indivíduos nessa faixa etária apresenta infecção assintomática, leve ou moderada e se recupera antes de 7 dias a partir do início dos sintomas. [193,194] Nos Estados Unidos, uma revisão de prontuários de mais de 82 mil crianças com menos de 18 anos que tiveram infecção por SARS-CoV-2 confirmada por laboratório entre março de 2020 e dezembro de 2021 identificou que apenas 5% apresentaram doença moderada (pneumonia, gastroenterite, desidratação) e 2% precisaram de cuidados de terapia intensiva, alguns dos quais com necessidade de ventilação mecânica. Nesse relato, 66% dos casos eram assintomáticos, e 27% apresentavam sintomas leves relacionados à COVID-19. [194] Dado mais recente do CDC americano (até 10 de maio de 2022) que incluiu mais de 12 milhões de casos de COVID-19 em crianças <18anos apresenta 1531 mortes, sendo que eles foram desproporcionais em grupos raciais/étnicos subrepresentados. [195] Análise conjunta de sete países (França, Alemanha, Itália, Espanha, Coreia do Sul, Reino Unido e Estados Unidos) apontou taxa de mortalidade entre crianças (0 a 19 anos) de 0,17 por 100.000, em fevereiro de 2021. [196]

Algumas hipóteses para explicar a razão de crianças adoecerem de formas graves menos frequentemente são: 1- resposta imune menos intensa ao vírus do que os adultos; 2- interferência viral no trato respiratório de crianças pequenas, o que pode levar a uma carga viral mais baixa do SARS-CoV-2; 3- expressão diferente do receptor da ACE2 no trato respiratório de crianças e adultos; 4- anticorpo de reação cruzada pré-existente; 5- vigorosa resposta imune precoce da mucosa; 6- efeitos protetores fora do alvo de vacinas vivas; 7- vasos sanguíneos relativamente mais saudáveis em crianças do que em adultos; 8- diferenças relacionadas à idade no microbioma nasofaríngeo; 9- a possibilidade de diminuição da exposição e diminuição das taxas de testes em crianças. [192–196] Por outro lado, condições como imunossupressão, doença pulmonar, prematuridade e obesidade foram relatadas como associadas a maior taxa de hospitalização e necessidade de cuidados em UTI, embora com dados conflitantes. [202–204]

Comorbidades - Algumas comorbidades foram relatadas em associação à COVID-19 grave em adultos de todas as idades, aumentando de forma constante com a idade, com mais de 80% das mortes ocorrendo em adultos com mais de 65 anos como relatado anteriormente. Aquelas que foram demonstradas em pelo menos uma meta-análise ou revisão sistemática, em estudos observacionais ou em séries de casos são, até o momento: câncer; doença cerebrovascular; doença renal crônica; doença pulmonar crônica (doença pulmonar intersticial, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar, bronquiectasia, doença pulmonar obstrutiva crônica - DPOC); doença hepática crônica (cirrose, doença hepática gordurosa não alcoólica, doença hepática alcoólica, hepatite autoimune); fibrose cística; diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2; deficiências (por exemplo, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade - TDAH, paralisia cerebral, malformações congênitas, limitações com autocuidado ou atividades da vida diária, deficiências intelectuais e de desenvolvimento, dificuldades de aprendizagem, lesões na medula espinhal); condições cardíacas (como insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana ou cardiomiopatias); HIV; transtornos de saúde mental (transtornos de humor, incluindo depressão, transtornos do espectro da esquizofrenia); condições neurológicas (demência); obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) e sobrepeso ($IMC 25$ a 29 kg/m^2); inatividade física; gravidez ou gravidez recente; imunodeficiências primárias; tabagismo (atual e ex); doença falciforme ou talassemia; transplante de órgãos sólidos ou células-tronco sanguíneas; transtornos por uso de substâncias; tuberculose e uso de corticosteróides ou outros medicamentos imunossupressores. [124,205]

Variantes virais - variantes virais do SARS-CoV-2 surgidas mais recentemente parecem levar a doença grave menos frequentemente. Estudo realizado na África do Sul comparou características e desfechos em pacientes hospitalizados com COVID-19 em 4 ondas - (1) junho a agosto de 2020 (variante ancestral), (2) novembro de 2020 a janeiro de 2021 (Beta), (3) maio a setembro de 2021 (Delta) e 15 de novembro a 7 de dezembro de 2021 (Ômicron) - identificou que os pacientes hospitalizados durante a onda 4 eram mais jovens, apresentavam menos comorbidades, tiveram menos hospitalizações e diagnósticos respiratórios, bem como diminuição da gravidade e mortalidade. [205]

Vacinação - Muitas vacinas estão disponíveis⁸ para uso em diferentes países, de diversas plataformas e abordagens, sendo que as principais são: vacinas de RNA, vacinas de vetor incompetentes para replicação, vacinas de proteína recombinante e vacinas de vírus inativados. Essas vacinas apresentam vários perfis de imunogenicidade, eficácia e segurança, com diferenças significativas entre elas quando se considera o desempenho frente

a novas variantes virais, bem como existem dados limitados a respeito da intercambialidade vacinal, dose de reforço e revacinação. [207–210]

Revisão sistemática realizada por Feikin et al. com bancos de dados de artigos publicados revisados por pares de 17 de junho de 2021 a 2 de dezembro de 2021 incluíram 18 estudos (todos antes que a variante ômicron começasse a circular) que avaliaram a eficácia de 4 vacinas principais: Pfizer–BioNTech-Comirnaty, n=38; Moderna-mRNA-1273, n=23; Janssen-Ad26.COV2.S, n=9; e AstraZeneca-Vaxzevria, n =8. Encontraram que a eficácia das vacinas contra a doença grave permaneceu alta ($\geq 70\%$) por até 6 meses após a vacinação, para todas as quatro vacinas, sendo que permaneceu $\geq 80\%$ para as duas vacinas de mRNA. Comparando-se a eficácia com 1 mês e 6 meses da vacinação, ao combinar todas as avaliações independentemente do tipo de variante, na meta-regressão, houve redução em média de 21% (IC 95% 13,9-29, 8) entre pessoas de todas as idades e em 20,7% (10,2–36,6) entre os idosos. [211]

15. TUBERCULOSE E COVID-19

O vírus SARS-CoV-2 pertence à família viral, denominada como Coronaviridae. Os coronavírus são conhecidos desde a década de 1960, onde originalmente causavam quadros respiratórios semelhantes ao resfriado.[212] A COVID-19 possui apresentação clínica ampla, podendo variar desde uma infecção respiratória leve à aguda grave. Os sinais e sintomas mais comuns são: febre, tosse e dispneia. Todavia, outras manifestações podem ser apresentadas, como mialgia, fadiga, confusão mental, dor de cabeça, dor de garganta, rinorreia, dor no peito, diarreia, náuseas, vômitos e síndrome do desconforto respiratório agudo [213] Em contrapartida, a Tuberculose é uma doença infectocontagiosa descrita entre as mais antigas da humanidade, sendo causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. A origem de tal patógeno é estimada em cerca de 3 milhões de anos.[214] As taxas de morbidade/mortalidade por tuberculose em todo o mundo permaneceram altas até meados do século XX, onde em 1920, no Instituto Pasteur, desenvolveram a primeira vacina contra a tuberculose, designada como BCG (bacille Calmette-Guerin). Por sua vez, nos anos de 1940-1950, houve o desenvolvimento dos primeiros métodos para o manejo e terapêutica da doença. [214] Tal enfermidade possui como característica principal o comprometimento pulmonar. Contudo, a doença pode se manifestar clinicamente de formas distintas, e também em inúmeras regiões, como nódulos linfáticos cervicais, esôfago, coluna vertebral, meninges, rins, intestino e ossos, sendo estes casos chamados de tuberculose extrapulmonar.[215] diagnóstico laboratorial dos casos é realizado através da cultura de escarro, em meio sólido Lowenstein-Jensen ou Ogawa-Kudoh, em meio líquido MGIT (*Mycobacteria growth indicator tube*), baciloscopia e exames complementares quando necessários, como a radiografia de tórax. Nos casos de tuberculose extrapulmonar, a cultura ainda pode ser realizada por meio de outras amostras. Atualmente há a possibilidade do diagnóstico por biologia molecular, respectivamente pelas técnicas de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) e o teste rápido molecular GeneXpert MTB/RIF. Diante dos fatos e processos de diagnósticos, ainda não está claro até que ponto a COVID-19 pode aumentar o risco de desenvolvimento de tuberculose ativa em pacientes anteriormente infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis*. [216] O real efeito da COVID-19 como fator de risco adicional para mortalidade por tuberculose (e vice-versa) ainda não foi claramente estabelecido em diferentes contextos [217] A principal dificuldade é entender a interação entre as duas doenças que formam esse complexo do efeito da idade e, especialmente, das comorbidades,

bem como dos determinantes sociais, como a pobreza e a desnutrição. [218] Da mesma forma, o efeito da COVID-19 na probabilidade de alcançar um desfecho satisfatório ainda não foi adequadamente descrito. [216] Tanto o *Mycobacterium tuberculosis* quanto o SARS-CoV-2 são transmitidos por via aérea, embora o SARS-CoV-2 seja muito mais infeccioso. Em tese, as medidas clássicas de controle de infecção, [219] incluindo uso de equipamentos de proteção individual, controle ambiental e medidas administrativas, seriam efetivas. As medidas de distanciamento físico usam conceitos do controle da infecção tuberculosa, adaptando-os ao contexto da pandemia e à alta transmissibilidade do SARS-CoV-2. [220] Outra importante área de discussão atualmente diz respeito ao papel das vacinas. No que tange à tuberculose, ainda contamos com uma vacina antiga com efetividade apenas relativa/parcial, enquanto novas vacinas desenvolvidas rapidamente contra o SARS-CoV-2 já estão sendo usadas hoje. [219] Um estudo da Global Tuberculosis Network indicou que a taxa de diagnóstico de tuberculose ativa e latente diminuiu durante a pandemia de COVID-19 em muitos países, e isso pode ter sérias consequências para a incidência e a mortalidade por tuberculose no futuro. No Brasil, autores demonstraram que o número acumulado de novos casos de tuberculose no estado da Bahia foi 26,4% menor no período de janeiro a julho de 2020 do que no mesmo período de 2019. [221] Em cenários de alta carga de tuberculose, deve-se sempre considerar a possibilidade de diagnóstico concomitante de tuberculose e COVID-19 para garantir o manejo adequado de ambas as doenças. [221] Ademais, alguns dos medicamentos usados no tratamento da COVID-19 (como hidroxicloroquina, remdesivir, dexametasona e anticoagulantes) podem interferir no tratamento da tuberculose. Embora o uso de corticosteroides por curtos períodos seja indicado em algumas situações em pacientes com COVID-19, o uso prolongado para o tratamento de pneumonia em organização pós-COVID-19 pode resultar em reativação da tuberculose. Além disso, as doses de tuberculostáticos que possuem potencial hepatotóxico ou nefrotóxico devem ser ajustadas nos casos de pacientes com COVID-19 grave que apresentam alterações na função hepática e renal. [222] Outro fator de extrema relevância é que a COVID-19 pode levar a sequelas, como fibrose pulmonar, o que pode reduzir a penetração dos tuberculostáticos nos pulmões. [222] Pacientes com tuberculose e COVID-19 podem apresentar maior risco de desfechos negativos e óbito do que pacientes somente com COVID-19. [217,223] Portanto, a detecção precoce da associação é importante para o manejo adequado de ambas as doenças. Além disso, o isolamento adequado dos pacientes com tuberculose, minimizando assim sua exposição ao SARS-CoV-2, pode evitar a coinfeção. [224] Foi demonstrado que pacientes com tuberculose e COVID-19 têm 25%

menos chance de se recuperarem da COVID-19. Além disso, pacientes com sequelas pulmonares causadas pela COVID-19 podem apresentar maior risco de desenvolver tuberculose no futuro. [222] Tendo em vista que a tuberculose é um dos principais problemas de saúde pública no Brasil e que a COVID-19 é uma emergência sanitária com um crescente número de casos, faz-se necessário criar estratégias para o melhor manejo dessas duas doenças infecciosas do trato respiratório em nosso país. O controle da COVID-19 se baseia nas mesmas estratégias que as de controle da tuberculose: detecção precoce de casos infecciosos, prevenção de infecção e rastreamento de contatos. Portanto, por meio da adaptação e integração dos programas de controle existentes, pode-se reduzir a disseminação da COVID-19 e melhorar o controle da tuberculose. [225]

O programa de controle da tuberculose pode compartilhar sua rede de laboratórios para apoiar o diagnóstico da COVID-19 de forma eficiente e se tornarem amplamente disponíveis em nosso país. Além disso, a implementação de testes moleculares automatizados, como o ensaio Xpert Xpress SARS-CoV-2 (Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA), pode ser uma alternativa para nossos laboratórios, pois o ensaio Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid) já foi incorporado para o diagnóstico da tuberculose e ambos os testes usam o mesmo equipamento. A comunidade também tem um papel importante a desempenhar, e a educação de toda a comunidade sobre práticas comportamentais, como o uso de máscaras, pode ser reforçada para reduzir a transmissão do *M. tuberculosis* e do SARS-CoV-2. [225,226] Integração da tuberculose no sistema de mapeamento geoespacial estabelecido para a notificação de casos de COVID-19 pode ser útil para melhorar o rastreamento de casos de tuberculose e seus contatos. [226] Além disso, a COVID-19 tem exigido o uso de ferramentas virtuais para o manejo domiciliar de casos. Essas ferramentas podem ajudar a aumentar a adesão ao tratamento da tuberculose e devem ser incorporadas aos programas de controle da tuberculose. Os fatores de risco associados à Covid-19 exigem ainda esclarecimentos. Todavia, é plausível que a infecção por *M. tuberculosis* (MTB), pode ser um fator de risco para infecção por SARS-CoV-2 e pneumonia grave por Covid-19. Assim, a elevada ocorrência da TB nos estados brasileiros, aliada à grande densidade populacional, especialmente nas grandes cidades, em um cenário marcado pelo subfinanciamento do Sistema Único de Saúde (SUS), compõem um cenário que permite antever dificuldades no enfrentamento à Covid-19.

16. JUSTIFICATIVA

A tuberculose se tornou a principal causa de morte por doenças infecciosas no mundo em 2015 e em tempos de pandemia, foi ultrapassada pelo vírus SARS-CoV-2 em termos do número de óbitos por dia. A associação entre tuberculose e Covid-19 parece sinalizar para um cenário pessimista. Ainda não está claro até que ponto a COVID-19 pode aumentar o risco de desenvolvimento de tuberculose ativa em pacientes anteriormente infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Tanto o *M. tuberculosis* quanto o SARS-CoV-2 são transmitidos por via aérea. Pacientes com ambas patologias podem apresentar maior risco de óbito do que pacientes somente COVID-19. Portanto, a detecção precoce da associação é importante para o manejo adequado de ambas as doenças. A interação COVID-19/tuberculose está associada a quadros desfavoráveis aos pacientes e a impactos desastrosos, sejam estes diretos ou indiretos.

17. OBJETIVOS

17.1 Objetivo Geral

Avaliar a mortalidade em pacientes coinfectados com TB e COVID-19.

17.2 Objetivo Específico

Identificar os fatores associados à mortalidade dos pacientes coinfectados com TB e COVID-19.

REFERÊNCIAS

- [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]. Motta I, Centis R, D'Ambrosio L, García-García JM, Goletti D, Gualano G, et al. Tuberculosis, COVID-19 and migrants: Preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts. *Pulmonology* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Dec 27];26(4):233–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32411943/>
- [6]. Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, Blanc FX, Borisov S, Alffenaar JW, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: First cohort of 49 cases. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001398.

[7]. Migliori G et al. Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort. *Eur Respir J*. [8]. 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>

[9]. Boyle D. Tuberculosis, diagnostics technology landscape, 5th edn. May, 2017. Geneva: World Health Organization, 2017.

[10]. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

[11]. Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, Van der Spuy GD, Borgdorff MW, Enarson DA, Behr MA, van Helden PD. Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(12): 1430-5.

[12]. Miranda SM, Breiman A, Allain S, Deknuydt F, Altare F. The tuberculous granuloma: an unsuccessful host defence mechanism providing a safety shelter for the bacteria? *Clin Dev Immunol*. 2012; 139:127.

[13]. S.E. Dorman, S.G. Schumacher, D. Alland, P. Nabeta, D.T. Armstrong, B. King, S.L. Hall, S. Chakravorty, D.M. Cirillo, N. Tukvadze, N. Bablishvili, W. Stevens, L. Scott, C. Rodrigues, M.I. Kazi, M. Joloba, L. Nakiyingi, M.P. Nicol, Y. Ghebrekristos, I. Anyango, W. Murithi, R. Dietze, R. Lyrio Peres, A. Skrahina, V. Auchynka, K.K. Chopra, M. Hanif, X. Liu, X. Yuan, C.C. Boehme, J.J. Ellner, C.M. Denking, S.E. study team, S.G. Schumacher, D. Alland, P. Nabeta, D.T. Armstrong, B. King, S.L. Hall, S. Chakravorty, D.M. Cirillo, N. Tukvadze, N. Bablishvili, W. Stevens, L. Scott, C. Rodrigues, M.I. Kazi, M. Joloba, L.

[14]. Nakiyingi, M.P. Nicol, Y. Ghebrekristos, I. Anyango, W. Murithi, R. Dietze, R.L. Peres, A. Skrahina, V. Auchynka, K.K. Chopra, M. Hanif, [14] S. Chakravorty, A.M. Simmons, M. Rowneki, H. Parmar, Y. Cao, J. Ryan, P.P. Banada, S. Deshpande, S. Shenai, A. Gall, J. Glass, B. Krieswirth, S.G. Schumacher, P. Nabeta, N. Tukvadze, C. Rodrigues, A. Skrahina, E. Tagliani, D.M. Cirillo, A. Davidow, C.M. Denkinger, D. Persing, R. Kwiatkowski, M. Jones, D. Alland, The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of Mycobacterium tuberculosis and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care Testing., *MBio*. 8 (2017) e00812-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.00812-17>.

[15] N.C. Bahr, E. Nuwagira, E.E. Evans, F. V Cresswell, P. V Bystrom, A. Byamukama, S.C. Bridge, A.S. Bangdiwala, D.B. Meya, C.M. Denkinger, C. Muzoora, D.R. Boulware, D.A. ASTRO-CM Trial Team, K. Taseera, D. Nyehangane, M. Ivan, P. Orikiriza, J. Rhein, K.H. Hullsiek, A. Musubire, K. Pastick, P. Nabeta, J. Mwesigye, R. Rajasingham, Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study., *Lancet. Infect. Dis.* 18 (2018) 68–75. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30474-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30474-7).

[16] World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization, c2015; [cited 2021 Jan 2]. Global tuberculosis report 2015. [Adobe Acrobat document, 204p.]. [https:// apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/191102/9789241565059_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/191102/9789241565059_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

[17] Borgdorff MW, Floyd K, Broekmans JF. Interventions to reduce tuberculosis mortality and transmission in low and middle –income countries. *Bull World Health Health Organ.* 2002; 80(3):217-27.

[18] Conde MB, Fiusa de Melo A, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VGF, Dalcin PTR. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on Tuberculosis. *J Bras Pneumol.* 2009; 35(10): 1018-48.

[19]. Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health*. 2008; 8:15.

[20]. Façanha MC, Melo MA, Vasconcelos FF, Sousa JRP, Pinheiro AS, Porto IA, Parente JM. Treinamento da equipe de saúde e busca ativa na comunidade: estratégias para a detecção de casos de TB. *J Bras Pneumol*. 2009; 35(5):449-454.

[21]. Sharma SK, Mohan A. Tuberculosis: from an incurable scourge to a curable disease - journey over a millennium. *Indian Journal of Medical Research*, New Delhi. 2013; 137(3): 455-493.

[22] Chang KC et al. Supervised and induced sputum among patients with smear-negative pulmonary tuberculosis. *European Respiratory Journal*. Redwood 2008; 31(10): 85-90.

[23] Stop TB Partnership and World Health Organization. (2006) Global Plan to Stop TB 2006–2015. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/STB/2006.35).

[24] Durovni B, Saraceni V, van den Hof S, Trajman A, Cordeiro-Santos M, Cavalcante S, Menezes A, Cobelens F (2014) Impact of replacing smear microscopy with Xpert MTB/RIF for diagnosing tuberculosis in Brazil: a stepped-wedge cluster-randomized trial. *PLoS Med* 11: e1001766. 10.1371/journal.pmed.1001766 [doi]; PMEDICINE-D-13-04001 [pii].

[25]. Pinto M, Steffen RE, Cobelens F, van den Hof S, Entringer A, Trajman A. Cost-effectiveness of the Xpert(R) MTB/RIF assay for tuberculosis diagnosis in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20(5):611±618. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0455> PMID: 27084814.

[26] M. Pinto, A.P. Entringer, R. Steffen, A. Trajman, Cost analysis of nucleic acid amplification for diagnosing pulmonary tuberculosis, within the context of the Brazilian Unified Health Care System, *J. Bras. Pneumol.* 41 (6) (2015 Nov-Dec) 536–538.

[27] Manual de Recomendações para o controle da Tuberculose no Brasil / Ministério da saúde, secretaria de Vigilância em saúde, Departamento de Vigilância das doenças transmissíveis. – Brasília: Ministério da saúde, 2019.

[28] Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet.* 2011 Jul 2;378(9785):57-72. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62173-3. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21420161.

[29] Loddenkemper R, Lipman M, Zumla A. Clinical Aspects of Adult Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;6(1):a017848. Published 2015 Feb 6. doi:10.1101/cshperspect.a017848

[30] Silva DR, Rabahi MF, Sant’Anna CC, Silva-Junior JLR, Capone D, Bombarda S, et al. Diagnosis of tuberculosis: a consensus statement from the Brazilian Thoracic Association. *J Bras Pneumol.* 2021;47(2):e2021005

[31]. Ferreira , A. A. A; Queiroz, K. C. S; Torres, K. P; Ferreira, M. A.F; Accioly, H; Alves, M. S. C. F. (2005) Os fatores associados à tuberculose pulmonar e a baciloscopia: uma contribuição ao diagnóstico nos serviços de saúde pública. *Rev Bras Epidemiol* 8: 142-149.

[32]. Jacomelli, Márcia et al. Broncoscopia no diagnóstico de tuberculose pulmonar em pacientes com baciloscopia de escarro negativa. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [online]. 2012, v. 38, n. 2 <https://doi.org/10.1590/S1806-37132012000200004>.

[33]. Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin PT, Machado JA, Lemos AC, Netto AR, Durovni B, Sant'Anna CC, Lima D, Capone D, Barreira D, Matos ED, Mello FC, David FC, Marsico G, Afiune JB, Silva JR, Jamal LF, Telles MA, Hirata MH, Dalcolmo MP, Rabahi MF, Cailleaux-Cesar M, Palaci M, Morrone N, Guerra RL, Dietze R, Miranda SS, Cavalcante SC, Nogueira SA, Nonato TS, Martire T, Galesi VM, Dettoni V, V (2009) III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol* 35: 1018-1048. S1806-37132009001000011 [pii].

[34] Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* 2006;66:193–292. [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3).

[35] Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, Chaudhary PK, Khanra S, Dhamija P, et al. Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Cells* 2021;10:821. <https://doi.org/10.3390/cells10040821>.

[36] WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 n.d. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (accessed April 11, 2022).

[37] Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536–44. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.

[38] Payne S. Family Coronaviridae. *Viruses* 2017:149–58. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803109-4.00017-9>.

[39] Siddell SG, Walker PJ, Lefkowitz EJ, Mushegian AR, Adams MJ, Dutilh BE, et al. Additional changes to taxonomy ratified in a special vote by the International Committee on Taxonomy of Viruses (October 2018). *Arch Virol* 2019;164:943–6.

<https://doi.org/10.1007/s00705-018-04136-2>.

[40] Bukhari K, Mulley G, Gulyaeva AA, Zhao L, Shu G, Jiang J, et al. Description and initial characterization of metatranscriptomic nidovirus-like genomes from the proposed new family Aabyssoviridae, and from a sister group to the Coronavirinae, the proposed genus Alphaletovirus. *Virology* 2018;524:160–71.

<https://doi.org/10.1016/j.virol.2018.08.010>.

[41] Cordes AK, Rehrauer WM, Accola MA, Wölk B, Hilfrich B, Heim A. Fully automated detection and differentiation of pandemic and endemic coronaviruses (NL63, 229E, HKU1, OC43 and SARS-CoV-2) on the hologic panther fusion. *J Med Virol*

2021;93:4438–45. <https://doi.org/10.1002/jmv.26749>.

[42] Chan JFW, Lau SKP, To KKW, Cheng VCC, Woo PCY, Yuen K-Y. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:465–522.

<https://doi.org/10.1128/CMR.00102-14>.

[43] Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1967–76.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa030747>.

[44] Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*

2003;348:1986–94. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030685>.

- [45] Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012;367:1814–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>.
- [46] Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
- [47] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
- [48] Wormser GP, Aitken C. *Clinical Virology*, 3rd Edition Edited by D. D. Richman, R. J. Whitley, and F. G. Hayden Washington, DC: ASM Press, 2009. 1408 pp, Illustrated. \$259.59 (hardcover). *Clin Infect Dis* 2010;50:1692. <https://doi.org/10.1086/652862>.
- [49] Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal* 2019;16:69. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>.
- [50] DeDiego ML, Alvarez E, Almazán F, Rejas MT, Lamirande E, Roberts A, et al. A severe acute respiratory syndrome coronavirus that lacks the E gene is attenuated in vitro and in vivo. *J Virol* 2007;81:1701–13. <https://doi.org/10.1128/JVI.01467-06>.
- [51] Mortola E, Roy P. Efficient assembly and release of SARS coronavirus-like particles by a heterologous expression system. *FEBS Lett* 2004;576:174–8. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2004.09.009>.

[52] Kuo L, Masters PS. The small envelope protein E is not essential for murine coronavirus replication. *J Virol* 2003;77:4597–608. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.8.4597-4608.2003>.

[53] Siu YL, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriou N, et al. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. *J Virol* 2008;82:11318–30. <https://doi.org/10.1128/JVI.01052-08>.

[54] White JM, Delos SE, Brecher M, Schornberg K. Structures and mechanisms of viral membrane fusion proteins: multiple variations on a common theme. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2008;43:189–219. <https://doi.org/10.1080/10409230802058320>.

[55] Kirchdoerfer RN, Cottrell CA, Wang N, Pallesen J, Yassine HM, Turner HL, et al. Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. *Nature* 2016;531:118–21. <https://doi.org/10.1038/nature17200>.

[56] Ju B, Zhang Q, Ge J, Wang R, Sun J, Ge X, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature* 2020;584:115–9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2380-z>.

[57] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181:271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.

[58] Enjuanes L, Smerdou C, Castilla J, Antón IM, Torres JM, Sola I, et al. Development of protection against coronavirus induced diseases. A review. *Adv Exp Med Biol* 1995;380:197–211. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1899-0_34.

[59] Glowacka I, Bertram S, Müller MA, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S, et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol* 2011;85:4122–34. <https://doi.org/10.1128/JVI.02232-10>.

[60] Qian Z, Dominguez SR, Holmes KV. Role of the spike glycoprotein of human Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in virus entry and syncytia formation. *PLoS One* 2013;8:e76469. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076469>.

[61] Graham RL, Baric RS. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. *J Virol* 2010;84:3134–46. <https://doi.org/10.1128/JVI.01394-09>.

[62] Frana MF, Behnke JN, Sturman LS, Holmes KV. Proteolytic cleavage of the E2 glycoprotein of murine coronavirus: host-dependent differences in proteolytic cleavage and cell fusion. *J Virol* 1985;56:912–20. <https://doi.org/10.1128/JVI.56.3.912-920.1985>.

[63] Matsuyama S, Nagata N, Shirato K, Kawase M, Takeda M, Taguchi F. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol* 2010;84:12658–64. <https://doi.org/10.1128/JVI.01542-10>.

[64] Sternberg A, Naujokat C. Structural features of coronavirus SARS-CoV-2 spike protein: Targets for vaccination. *Life Sci* 2020;257:118056. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118056>.

[65] Lapps W, Hogue BG, Brian DA. Sequence analysis of the bovine coronavirus nucleocapsid and matrix protein genes. *Virology* 1987;157:47–57.

[https://doi.org/10.1016/0042-6822\(87\)90312-6](https://doi.org/10.1016/0042-6822(87)90312-6).

[66] Fleming JO, Shubin RA, Sussman MA, Casteel N, Stohlman SA. Monoclonal antibodies to the matrix (E1) glycoprotein of mouse hepatitis virus protect mice from encephalitis. *Virology* 1989;168:162–7. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(89\)90415-7](https://doi.org/10.1016/0042-6822(89)90415-7).

[67] Hu Y, Wen J, Tang L, Zhang H, Zhang X, Li Y, et al. The M Protein of SARS-CoV: Basic Structural and Immunological Properties. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2003;1:118–30. [https://doi.org/10.1016/S1672-0229\(03\)01016-7](https://doi.org/10.1016/S1672-0229(03)01016-7).

[68] Masters PS, Kuo L, Ye R, Hurst KR, Koetzner CA, Hsue B. Genetic and molecular biological analysis of protein-protein interactions in coronavirus assembly. *Adv Exp Med Biol* 2006;581:163–73. https://doi.org/10.1007/978-0-387-33012-9_29.

[69] Armstrong J, Niemann H, Smeekens S, Rottier P, Warren G. Sequence and topology of a model intracellular membrane protein, E1 glycoprotein, from a coronavirus. *Nature* 1984;308:751–2. <https://doi.org/10.1038/308751a0>.

[70] Narayanan K, Maeda A, Maeda J, Makino S. Characterization of the coronavirus M protein and nucleocapsid interaction in infected cells. *J Virol* 2000;74:8127–34. <https://doi.org/10.1128/jvi.74.17.8127-8134.2000>.

[71] McBride R, van Zyl M, Fielding BC. The Coronavirus Nucleocapsid Is a Multifunctional Protein. *Viruses* 2014;6:2991–3018. <https://doi.org/10.3390/v6082991>.

[72] de Haan CAM, Rottier PJM. Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. *Adv Virus Res* 2005;64:165–230. [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(05\)64006-7](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(05)64006-7).

[73] Kuo L, Masters PS. Genetic evidence for a structural interaction between the carboxy termini of the membrane and nucleocapsid proteins of mouse hepatitis virus. *J Virol* 2002;76:4987–99. <https://doi.org/10.1128/jvi.76.10.4987-4999.2002>.

[74] Tooze J, Tooze S, Warren G. Replication of coronavirus MHV-A59 in sac- cells: determination of the first site of budding of progeny virions. *Eur J Cell Biol* 1984;33:281–93.

[75] Nakanaga K, Yamanouchi K, Fujiwara K. Protective effect of monoclonal antibodies on lethal mouse hepatitis virus infection in mice. *J Virol* 1986;59:168–71. <https://doi.org/10.1128/JVI.59.1.168-171.1986>.

[76] Batra M, Tian R, Zhang C, Clarence E, Sacher CS, Miranda JN, et al. Role of IgG against N-protein of SARS-CoV2 in COVID19 clinical outcomes. *Sci Rep* 2021;11:3455. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83108-0>.

[77] Peng H, Yang L, Wang L, Li J, Huang J, Lu Z, et al. Long-lived memory T lymphocyte responses against SARS coronavirus nucleocapsid protein in SARS-recovered patients. *Virology* 2006;351:466–75. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2006.03.036>.

[78] Kuo L, Hurst KR, Masters PS. Exceptional flexibility in the sequence requirements for coronavirus small envelope protein function. *J Virol* 2007;81:2249–62.

<https://doi.org/10.1128/JVI.01577-06>.

[79] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020;324:782–93. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.

[80] WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard n.d. <https://covid19.who.int> (accessed April 24, 2022).

[81] Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet* 2020;396:313–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31304-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31304-0).

[82] Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klena JD, Hall AJ, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4130>.

[83] COVID-19 Forecasting Team. Variation in the COVID-19 infection-fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399:1469–88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02867-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02867-1).

[84] COVID-19 Cumulative Infection Collaborators. Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis. *Lancet* 2022:S0140-6736(22)00484-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00484-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00484-6).

[85] Boletim Epidemiológico No 109 - Boletim COE Coronavírus — Português (Brasil) n.d.<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletinsepidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-109-boletim-coe-corona-virus.pdf/view> (accessed April 24, 2022).

[87] Organization PAH. Weekly COVID-19 Epidemiological Update: Issue 5 (8 March 2022) 2022.

[88] Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic - PAHO/WHO | Pan American Health Organization n.d.<https://www.paho.org/en/topics/coronavirus-infections/coronavirus-disease-covid-19-pandemic> (accessed April 24, 2022).

[89] Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* 2021;174:69–79. <https://doi.org/10.7326/M20-5008>.

[90] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>.

[91] Deng W, Bao L, Gao H, Xiang Z, Qu Y, Song Z, et al. Ocular conjunctival inoculation of SARS-CoV-2 can cause mild COVID-19 in rhesus macaques. *Nat Commun* 2020;11:4400. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18149-6>.

[92] Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z, et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1628–31. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200764>.

[93] Wei J, Li Y. Enhanced spread of expiratory droplets by turbulence in a cough jet. *Building and Environment* 2015;93:86–96. <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2015.06.018>.

[94] Prather KA, Marr LC, Schooley RT, McDiarmid MA, Wilson ME, Milton DK. Airborne transmission of SARS-CoV-2. *Science* 2020;370:303–4. <https://doi.org/10.1126/science.abf0521>.

[95] Roy CJ, Milton DK. Airborne transmission of communicable infection--the elusive pathway. *N Engl J Med* 2004;350:1710–2. <https://doi.org/10.1056/NEJMp048051>.

[96] Liu L, Li Y, Nielsen PV, Wei J, Jensen RL. Short-range airborne transmission of expiratory droplets between two people. *Indoor Air* 2017;27:452–62. <https://doi.org/10.1111/ina.12314>.

[97] Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020;395:1973–87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9).

[98] Hamner L, Dubbel P, Capron I, Ross A, Jordan A, Lee J, et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice - Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:606–10. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6919e6>.

[99] Park SY, Kim Y-M, Yi S, Lee S, Na B-J, Kim CB, et al. Coronavirus Disease Outbreak in Call Center, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1666–70. <https://doi.org/10.3201/eid2608.201274>.

[100] Chagla Z, Hota S, Khan S, Mertz D, International Hospital and Community Epidemiology Group. Re: It Is Time to Address Airborne Transmission of COVID-19. *Clin Infect Dis* 2021;73:e3981–2. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1118>.

[101] Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12458>.

[102] Wong SCY, Kwong RT-S, Wu TC, Chan JWM, Chu MY, Lee SY, et al. Risk of nosocomial transmission of coronavirus disease 2019: an experience in a general ward setting in Hong Kong. *J Hosp Infect* 2020;105:119–27. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.03.036>.

[103] Ng K, Poon BH, Kiat Puar TH, Shan Quah JL, Loh WJ, Wong YJ, et al. COVID-19 and the Risk to Health Care Workers: A Case Report. *Ann Intern Med* 2020;172:766–7. <https://doi.org/10.7326/L20-0175>.

[104] Wang Y, Tian H, Zhang L, Zhang M, Guo D, Wu W, et al. Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China. *BMJ Glob Health* 2020;5:e002794. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-002794>.

[105] Shen Y, Li C, Dong H, Wang Z, Martinez L, Sun Z, et al. Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission Among Bus Riders in Eastern China. *JAMA Intern Med* 2020;180:1665–71. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5225>.

- [106] Stay safe, have fun during the COVID-19 pandemic. Mayo Clinic n.d.
<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/safe-activitiesduring-covid19/art-20489385> (accessed May 1, 2022).
- [107] Medina C, Chavira J, Aburto T, Nieto C, Contreras-Manzano A, Segura L, et al. Rapid review: evidence of Covid-19 transmission and similar acute respiratory infections in open public spaces. *salud publica mex* 2021;63:232–41.
- [108] McMichael TM, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Lewis J, Baer A, et al. COVID-19 in a Long-Term Care Facility - King County, Washington, February 27-March 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:339–42.
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e1>.
- [109] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- [110] Van Vinh Chau N, Lam VT, Dung NT, Yen LM, Minh NNQ, Hung LM, et al. The Natural History and Transmission Potential of Asymptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Clin Infect Dis* 2020;71:2679–87.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa711>.
- [111] Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020;323:1406–7.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>.
- [112] Yang L, Dai J, Zhao J, Wang Y, Deng P, Wang J. Estimation of incubation period and serial interval of COVID-19: analysis of 178 cases and 131 transmission chains in Hubei province, China. *Epidemiology & Infection* 2020;148.

<https://doi.org/10.1017/S0950268820001338>.

[113] Casey-Bryars M, Griffin J, McAloon C, Byrne A, Madden J, Evoy DM, et al. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2 infection: a secondary analysis using published data. *BMJ Open* 2021;11:e041240. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041240>.

[114] He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020;26:672–5. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>.

[115] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020;172:577–82. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>.

[116] To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:565–74. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1).

[117] Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020;382:1177–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>.

[118] Cheng C, Zhang D, Dang D, Geng J, Zhu P, Yuan M, et al. The incubation period of COVID-19: a global meta-analysis of 53 studies and a Chinese observation study of 11 545 patients. *Infectious Diseases of Poverty* 2021;10:119. <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00901-9>.

[119] Cheng H-Y, Jian S-W, Liu D-P, Ng T-C, Huang W-T, Lin H-H, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med* 2020;180:1156–63. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020>.

[120] Patel A, Jernigan DB, 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:140–6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6905e1>.

[121] Aydillo T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, van de Guchte A, Khan Z, Obla A, et al. Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2586–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2031670>.

[122] Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, Pryce R, Williamson BN, Anzick SL, et al. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. *Cell* 2020;183:1901-1912.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.049>.

[123] Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med* 2020;383:2291–3. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2031364>.

[124] CDC. Healthcare Workers. Centers for Disease Control and Prevention 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html> (accessed May 1, 2022).

[125] Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581:465–9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.

[126] Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples. *Clin Infect Dis* 2020;71:2663–6. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa638>.

[127] Kim M-C, Cui C, Shin K-R, Bae J-Y, Kweon O-J, Lee M-K, et al. Duration of Culturable SARS-CoV-2 in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:671–3. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2027040>.

[128] Mack CD, DiFiori J, Tai CG, Shiue KY, Grad YH, Anderson DJ, et al. SARS-CoV-2 Transmission Risk Among National Basketball Association Players, Staff, and Vendors Exposed to Individuals With Positive Test Results After COVID-19 Recovery During the 2020 Regular and Postseason. *JAMA Intern Med* 2021;181:960–6. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.2114>.

[129] Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2021;174:655–62. <https://doi.org/10.7326/M20-6976>.

[130] Sakurai A, Sasaki T, Kato S, Hayashi M, Tsuzuki S-I, Ishihara T, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020;383:885–6. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013020>.

[131] Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Li L. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. *J Infect Dis* 2020;221:1770–4. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa119>.

[132] Kasper MR, Geibe JR, Sears CL, Riegodedios AJ, Luse T, Von Thun AM, et al. An Outbreak of Covid-19 on an Aircraft Carrier. *N Engl J Med* 2020;383:2417–26.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019375>.

[133] Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med* 2020;382:2163–4.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc2009316>.

[134] Plucinski MM, Wallace M, Uehara A, Kurbatova EV, Tobolowsky FA, Schneider ZD, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Americans Aboard the Diamond Princess Cruise Ship. *Clin Infect Dis* 2021;72:e448–57.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1180>.

[135] Sayampanathan AA, Heng CS, Pin PH, Pang J, Leong TY, Lee VJ. Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. *Lancet* 2021;397:93–4.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32651-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32651-9).

[136] Kimball A, Hatfield KM, Arons M, James A, Taylor J, Spicer K, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:377–81.
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e1>.

[137] Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020;63:706–11.
<https://doi.org/10.1007/s11427-020-1661-4>.

- [138] Kronbichler A, Kresse D, Yoon S, Lee KH, Effenberger M, Shin JI. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* 2020;98:180–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.052>.
- [139] Jansen L, Tegomoh B, Lange K, Showalter K, Figliomeni J, Abdalhamid B, et al. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster — Nebraska, November–December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1782–4. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm705152e3>.
- [140] Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill* 2021;26:2101147. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101147>.
- [141] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395:497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- [142] Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- [143] Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:759–65. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>.

[144] Killerby ME. Characteristics Associated with Hospitalization Among Patients with COVID-19 — Metropolitan Atlanta, Georgia, March–April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6925e1>.

[145] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).

[146] Annweiler C, Sacco G, Salles N, Aquino J-P, Gautier J, Berrut G, et al. National French Survey of Coronavirus Disease (COVID-19) Symptoms in People Aged 70 and Over. *Clin Infect Dis* 2021;72:490–4. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa792>.

[147] Alramthan A, Aldaraji W. Two cases of COVID-19 presenting with a clinical picture resembling chilblains: first report from the Middle East. *Clin Exp Dermatol* 2020;45:746–8. <https://doi.org/10.1111/ced.14243>.

[148] Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, Feoli F, Meiers I, Milone L, et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: A case report with histopathologic findings. *JAAD Case Rep* 2020;6:489–92. <https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2020.04.011>.

[149] Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020;183:71–7. <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>.

[150] Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a

Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;159:81–95. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>.

[151] Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020;18:1738–42. <https://doi.org/10.1111/jth.14850>.

[152] Chaudhary R, Kreutz RP, Bliden KP, Tantry US, Gurbel PA. Personalizing Antithrombotic Therapy in COVID-19: Role of Thromboelastography and Thromboelastometry. *Thromb Haemost* 2020;120:1594–6. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714217>.

[153] Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlauer MV, Urban S, et al. Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *J Am Coll Surg* 2020;231:193-203.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007>.

[154] Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094–9. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.

[155] Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844–7. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.

[156] Amgalan A, Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. *J Thromb Haemost* 2020;18:1514–6.

<https://doi.org/10.1111/jth.14832>

[157] Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;46:1089–98.

<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.

[158] Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:288–90. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013656>.

[159] Reyes Gil M, Barouqa M, Szymanski J, Gonzalez-Lugo JD, Rahman S, Billett HH. Assessment of Lupus Anticoagulant Positivity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open* 2020;3:e2017539.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.17539>.

[160] Farias L de PG de, Fonseca EKUN, Strabelli DG, Loureiro BMC, Neves YCS, Rodrigues TP, et al. Imaging findings in COVID-19 pneumonia. *Clinics (Sao Paulo)* 2020;75:e2027. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e2027>.

[161] Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* 2020;296:E72–8. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160>.

[162] Novelli F, Pinelli V, Chiaffi L, Carletti AM, Sivori M, Giannoni U, et al. Prognostic significance of peripheral consolidations at chest x-ray in severe COVID-19 pneumonia. *Radiol Med* 2022;1–7. <https://doi.org/10.1007/s11547-022-01487-4>.

[163] Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Is There a Role for Lung Ultrasound During the COVID-19 Pandemic? *J Ultrasound Med* 2020;39:1459–62. <https://doi.org/10.1002/jum.15284>.

[164] Wongwaisayawan S, Suwannanon R, Sawatmongkornkul S, Kaewlai R. Emergency Thoracic US: The Essentials. *Radiographics* 2016;36:640–59. <https://doi.org/10.1148/rg.2016150064>.

[165] Francisco MJ, Rahal A, Vieira FAC, Silva PSD da, Funari MB de G. Advances in lung ultrasound. *Einstein (Sao Paulo)* 2016;14:443–8. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016MD3557>.

[166] Islam N, Salameh J-P, Leeflang MM, Hooft L, McGrath TA, van der Pol CB, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11:CD013639. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013639.pub3>.

[167] Altmayer S, Zanon M, Pacini GS, Watte G, Barros MC, Mohammed T-L, et al. Comparison of the computed tomography findings in COVID-19 and other viral pneumonia in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2020;30:6485–96. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07018-x>.

[168] Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020;296:E32–40. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>.

[169] Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2020;17:701–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.03.006>.

[170] Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:425–34. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4).

[171] Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology* 2020;296:E41–5. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200343>.

[172] Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology* 2020;295:200463. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>.

[173] Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020;295:715–21. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>.

[174] Visão geral dos testes para SARS-CoV-2, o vírus que causa o COVID-19 | CDC n.d. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html> (accessed May 10, 2022).

[175] Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Hayden MK, Englund JA, Lee MJ, et al. The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing. *Clinical Infectious Diseases*

2021:ciab048. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab048>.

[176] Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA no 07/2020 _atualizada em 09/03/2022
— Português (Brasil) n.d.

https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nt-07-2020_covid-em-servicos-saude_atualizada-em_09-03-2022.pdf
/view (accessed May 10, 2022).

[177] Abdullah F, Myers J, Basu D, Tintinger G, Ueckermann V, Mathebula M, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. *Int J Infect Dis* 2022;116:38–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.357>.

[178] Wu X, Cai Y, Huang X, Yu X, Zhao L, Wang F, et al. Co-infection with SARS-CoV-2 and Influenza A Virus in Patient with Pneumonia, China. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1324–6. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200299>.

[179] Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020;92:1549–55. <https://doi.org/10.1002/jmv.25781>.

[180] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239–42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.

[181] Ioannidis JPA. Reconciling estimates of global spread and infection fatality rates of COVID-19: An overview of systematic evaluations. *Eur J Clin Invest* 2021;51:e13554. <https://doi.org/10.1111/eci.13554>.

[182] Xie Y, Bowe B, Maddukuri G, Al-Aly Z. Comparative evaluation of clinical manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with covid-19 and seasonal influenza: cohort study. *BMJ* 2020;371:m4677. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4677>.

[183] Cates J, Lucero-Obusan C, Dahl RM, Schirmer P, Garg S, Oda G, et al. Risk for In-Hospital Complications Associated with COVID-19 and Influenza - Veterans Health Administration, United States, October 1, 2018-May 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1528–34. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6942e3>.

[184] Finelli L, Gupta V, Petigara T, Yu K, Bauer KA, Puzniak LA. Mortality Among US Patients Hospitalized With SARS-CoV-2 Infection in 2020. *JAMA Network Open* 2021;4:e216556. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.6556>.

[185] Anesi GL, Jablonski J, Harhay MO, Atkins JH, Bajaj J, Baston C, et al. Characteristics, Outcomes, and Trends of Patients With COVID-19-Related Critical Illness at a Learning Health System in the United States. *Ann Intern Med* 2021;174:613–21. <https://doi.org/10.7326/M20-5327>.

[186] Nguyen NT, Chinn J, Nahmias J, Yuen S, Kirby KA, Hohmann S, et al. Outcomes and Mortality Among Adults Hospitalized With COVID-19 at US Medical Centers. *JAMA Netw Open* 2021;4:e210417. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0417>.

[187] Dennis JM, McGovern AP, Vollmer SJ, Mateen BA. Improving Survival of Critical Care Patients With Coronavirus Disease 2019 in England: A National Cohort Study, March to June 2020. *Crit Care Med* 2021;49:209–14.

<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004747>.

[188] Ferdinands JM, Rao S, Dixon BE, Mitchell PK, DeSilva MB, Irving SA, et al. Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:255–63. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7107e2>.

[189] Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ* 2020;369:m1328. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1328>.

[190] Lombardi Y, Azoyan L, Szychowiak P, Bellamine A, Lemaitre G, Bernaux M, et al. External validation of prognostic scores for COVID-19: a multicenter cohort study of patients hospitalized in Greater Paris University Hospitals. *Intensive Care Med* 2021;47:1426–39. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06524-w>.

[191] Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020;20:669–77. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7).

[192] CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:343–6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>.

- [193] Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2020;179:1029–46. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03684-7>.
- [194] Forrest CB, Burrows EK, Mejias A, Razzaghi H, Christakis D, Jhaveri R, et al. Severity of Acute COVID-19 in Children <18 Years Old March 2020 to December 2021. *Pediatrics* 2022;149:e2021055765. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-055765>.
- [195] CDC. COVID Data Tracker. Centers for Disease Control and Prevention 2020. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker> (accessed May 10, 2022).
- [196] Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B, Bhopal R. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child Adolesc Health* 2021;5:e12–3. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00066-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00066-3).
- [197] Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
- [198] Zimmermann P, Curtis N. Why Does the Severity of COVID-19 Differ With Age?: Understanding the Mechanisms Underlying the Age Gradient in Outcome Following SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J* 2022;41:e36–45. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003413>.
- [199] Yonker LM, Neilan AM, Bartsch Y, Patel AB, Regan J, Arya P, et al. Pediatric Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses. *J Pediatr* 2020;227:45-52.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.037>.

[200] Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA* 2020;323:2427–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8707>.

[201] Hyde Z. Difference in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Attack Rate Between Children and Adults May Reflect Bias. *Clin Infect Dis* 2022;74:152–5. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab183>.

[202] Bixler D, Miller AD, Mattison CP, Taylor B, Komatsu K, Peterson Pompa X, et al. SARS-CoV-2-Associated Deaths Among Persons Aged <21 Years - United States, February 12-July 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1324–9. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6937e4>.

[203] Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Kambhampati A, Chai SJ, Reingold A, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1081–8. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e3>.

[204] Calvo C, Udaondo C, Rheumatic Diseases EPICO-AEP Working Group. COVID-19 in Children With Rheumatic Diseases in the Spanish National Cohort EPICO-AEP. *J Rheumatol* 2021;48:1190–2. <https://doi.org/10.3899/jrheum.201548>.

[205] CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/travelers/index.html> (accessed April 16, 2020).

[206] Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the

COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. JAMA 2022;327:583–4. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.24868>.

[207] Grunau B, Goldfarb DM, Asamoah-Boaheng M, Golding L, Kirkham TL, Demers PA, et al. Immunogenicity of Extended mRNA SARS-CoV-2 Vaccine Dosing Intervals. JAMA 2022;327:279–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.21921>.

[208] Payne RP, Longet S, Austin JA, Skelly DT, Dejnirattisai W, Adele S, et al. Immunogenicity of standard and extended dosing intervals of BNT162b2 mRNA vaccine. Cell 2021;184:5699-5714.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.10.011>.

[209] Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, et al. Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations. N Engl J Med 2022;386:1046–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116414>.

[210] Sablerolles RSG, Rietdijk WJR, Goorhuis A, Postma DF, Visser LG, Geers D, et al. Immunogenicity and Reactogenicity of Vaccine Boosters after Ad26.COV2.S Priming. N Engl J Med 2022;386:951–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116747>.

[211] Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. The Lancet 2022;399:924–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00152-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00152-0).

[212] Wu, P., Hao, X., Lau, E. H. Y., Wong, J. Y., Leung, K. S. M., Wu, J. T., et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. Euro Surveill, 25(3), 2000044. Doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044.

[213] Denis, M., et al. (2020). Convipendium: Overview of information available to support the development of medical counter measures and interventions against COVID-19. *Transdiscipl Insights -Living Paper*, 4(1), 1-296. Doi: 10.11116/TDI2020.4.10.SI.Covipendium.

[214] Sousa, G. O., Sales, B. N., Gomes, J. G. F., Silva, M. do A., & Oliveira, G. A. L. de. (2020). Tuberculosis epidemiology in northeastern Brazil, 2015 –2019. *Research, Society and Development*, 9(8), e82985403. Doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i8.5403>.

[215] Ferri, A. O., Aguiar, B., Wilhelm, C. M., et al. (2014). Diagnóstico da Tuberculose: uma revisão. *Novo Hamburgo. Revista Liberato*, 15(4), 105-212.

[216] TB and COVID-19 co-infection: rationale and aims of a global study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(1):78-80. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0786>.

[217] Motta I, Centis R, D'Ambrosio L, García-García JM, Goletti D, Gualano G, et al. Tuberculosis, COVID-19 and migrants: Preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts. *Pulmonology*. 2020;26(4):233-240. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.05.002>.

[218] 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*. 2021;27(2):151-165. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.012>.

[219] Esposito S, Principi N, Leung CC, Migliori GB. Universal use of face masks for success against COVID-19: evidence and implications for prevention policies. *Eur Respir J*. 2020;55(6):2001260. <https://doi.org/10.1183/13993003.01260-2020>.

[220] Abu-Raya B, Migliori GB, O’Ryan M, Edwards K, Torres A, Alffenaar JW, et al. Coronavirus Disease-19: An Interim Evidence Synthesis of the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (Waidid). *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:572485. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.572485>.

[221] de Souza CDF, Coutinho HS, Costa MM, Magalhães MAFM, Carmo RF. Impact of COVID-19 on TB diagnosis in Northeastern Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(11):1220-1222. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0661>.

[222] Tamuzi JL, Ayele BT, Shumba CS, Adetokunboh OO, Uwimana-Nicol J, Haile ZT, et al. Implications of COVID-19 in high burden countries for HIV/TB: A systematic review of evidence. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):744. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05450-4>.

[223] Tamuzi JL, Ayele BT, Shumba CS, Adetokunboh OO, Uwimana-Nicol J, Haile ZT, et al. Implications of COVID-19 in high burden countries for HIV/TB: A systematic review of evidence. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):744. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05450-4>.

[224] Pinheiro DO, Pessoa MSL, Lima CFC, Holanda JLB. Tuberculosis and coronavirus disease 2019 coinfection. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:e20200671. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0671-2020>.

[225] Echeverría G, Espinoza W, de Waard JH. How TB and COVID-19 compare: an opportunity to integrate both control programmes. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(9):971-974. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0417>.

[226] Loveday M, Cox H, Evans D, Furin J, Ndjeka N, Osman M, et al. Opportunities from a new disease for an old threat: Extending COVID-19 efforts to address tuberculosis in South Africa. *S Afr Med J*. 2020;110(12):1160-1167. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2020.v110i12.15126>.

18. ARTIGO CIENTÍFICO

Title: Factors associated with mortality in patients with tuberculosis and COVID-19 coinfection.

Authors: Inajara Silveira dos Santos¹, Denise Rossato Silva^{1,2,3}.

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

² Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

³Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil.

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. The objective of this study was to evaluate factors associated with mortality in these patients. **Methods:** Retrospective cohort study. Patients \geq 18 years of age hospitalized with a concomitant diagnosis of COVID-19 and active TB or TB sequelae were included in the study, 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). 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:** We found a high mortality in patients with TB and COVID-19. In addition, the factors independently associated with mortality were age, supplemental oxygen, and invasive ventilation. The data suggest that TB should be considered a risk factor for severe COVID-19 disease and patients with active TB or TB sequelae should receive special attention, with prioritization of COVID-19 preventive efforts, including vaccination.

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 pandemic ¹⁻³. 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 2020 ⁴.

The association of TB and COVID-19 have been described since the beginning of the COVID-19 pandemic ^{5,6}. Both diseases can present simultaneously, and have similar symptoms ⁶, so diagnosing TB during the COVID-19 pandemic requires a high degree of clinical suspicion. In addition, TB and COVID-19 coinfection may be associated with more severe clinical conditions than each disease alone, leading to greater morbimortality during the acute phase ⁶⁻⁸. In a large cohort of 767 patients co-infected with TB and COVID-19, from 172 centers in 34 countries, the authors showed that among the patients who died, 42 (49.4%) died from COVID-19; 31 (36.5%) from COVID-19 and TB and one (1.2%) died from TB only ⁹.

Therefore, the objectives of this study were to evaluate the mortality in patients coinfecting with TB and COVID-19 and to identify factors associated with mortality in these patients.

METHODS

Study design and location

We conducted a retrospective cohort study at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. Ethics approval was obtained from the Ethics Committee of the hospital in April 28th, 2020 (number 20-0188) along with a waiver of written informed consent.

Patients and data collection

Patients ≥ 18 years of age hospitalized with a concomitant diagnosis of COVID-19 and active TB or TB sequelae were included in the study. 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).

Statistical analysis

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. Multivariate logistic regression analysis was performed to assess factors associated with mortality. Hierarchical logistic regression models with predictors added one at a time were examined to assess possible collinearity between the predictors. The predictors

selected in the final model were based on numerical and clinical significance. The quality of fit of the multiple logistic regression models was evaluated with the Hosmer-Lemeshow test. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CI) were presented. A two-sided p value < 0.05 was considered significant for all analyses.

In order to calculate the sample size, we considered a mortality in TB-COVID-19 patients of 27.38% based on a previous study¹⁰. Thus, with an alpha error of 0.5 and a power of 80%, it would be necessary to include at least 79 patients in the study.

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. Table 1 shows the factors associated with mortality. Non-survivors were older (mean age 65.9 ± 13.6 years) than survivors (mean age 53.6 ± 15.1 years) ($p < 0.0001$). Total lung capacity (TLC) (%) was lower among non-survivors (68.9 ± 14.6) as compared with survivors (97.7 ± 23.2) ($p = 0.017$). Diffusion capacity for carbon monoxide (DLCO) (%) was also lower among non-survivors (41.7 ± 22.2) in comparison with survivors (67.5 ± 20.0) ($p = 0.028$). Non-survivors needed more supplemental oxygen and invasive ventilation (92.5% and 62.5%, respectively) than survivors (48.5% and 18.2%, respectively) ($p < 0.0001$ for both comparisons).

In a multivariate analysis, the factors independently associated with mortality were age (OR 1.06 – 95%CI 1.03-1.10 – $p = 0.001$), supplemental oxygen (OR 5.62 – 95%CI 1.37-23.04 – $p = 0.016$), and invasive ventilation (OR 4.97 – 95%CI 1.66-14.89 – $p = 0.004$).

DISCUSSION

In this retrospective cohort study, we demonstrated that patients co-infected with TB and COVID-19 had a high mortality (almost 40%). Patients who were older needed supplemental oxygen and invasive ventilation, and those who had lower total lung capacity (TLC) (%) and DLCO (%) had higher mortality.

Both diseases, TB and COVID-19, primarily affect the lungs and share similar symptoms, such as fever and cough, posing diagnostic challenges and delayed diagnosis¹¹. COVID-19 and TB coinfection in addition to being able to cause severe acute illness^{5,6,9}, can increase mortality and chronic lung sequelae^{10,12}. In a population cohort study, conducted in Western Cape, South Africa, including more than 3 million patients, the authors demonstrated that patients with TB and COVID-19 have a mortality risk up to 2.7 times higher compared to patients with COVID-19 without TB¹². In the largest cohort of patients with TB and COVID-19⁷, mortality was 11%, and the factors associated with death were older age, male gender and invasive ventilation. In a previous study⁶, the case fatality rate was 12.3% and deaths were mostly in patients >60 years and with at least one comorbidity. Older age and invasive ventilation were also risk factors for mortality in the present study. However, we identified a higher mortality, probably because we included only hospitalized patients.

Lower TLC (%) and DLCO (%) pre-COVID-19 were also associated with mortality in this study, emphasizing the mortality related to post-TB lung disease (PTLD). In fact, PTLD patients have twice the risk of spirometry abnormalities, and approximately 10% of them have lost more than half of lung function¹³. It has been shown that TB survivors have a long-term post-treatment mortality rate almost three times higher than the general population, with most deaths occurring in the first year after the end of treatment¹⁴. Lung impairment after pulmonary TB include structural and infectious complications, and psychosocial morbidities¹⁵. There is increasing evidence that up to 50% of TB patients (>70% among multidrug-

resistant patients) report health problems consistent with PTLT after completion of treatment¹⁶. Therefore, the present study reinforces that PTLT must be recognized as a chronic pulmonary disease and as a potential risk factor for mortality from COVID-19.

Age was independently associated with mortality in our study. Other studies^{17,18} have demonstrated that the risk of dying from COVID-19 increases with age, as most deaths occur in older adults, especially those with chronic illnesses. Immunosence increases vulnerability to infectious diseases and the prognosis for those with chronic diseases is unfavorable¹⁷. In a meta-analysis¹⁸ with more than half million of COVID-19 patients from different countries, the authors showed the determinant effect of age on mortality with the relevant thresholds on age >50 years and, especially, >60 years.

The main limitation of the study is related to *its retrospective design*. Despite this limitation, this is the first study to evaluate the mortality of patients with TB and COVID-19 in a sample that included only hospitalized patients.

In conclusion, we found a high mortality in patients with TB and COVID-19. In addition, the factors independently associated with mortality were age, supplemental oxygen, and invasive ventilation. The data suggest that TB should be considered a risk factor for severe COVID-19 disease and patients with active TB or TB sequelae should receive special attention, with prioritization of COVID-19 preventive efforts, including vaccination.

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. Motta I, Centis R, D'Ambrosio L, García-García JM, Goletti D, Gualano G, et al. Tuberculosis, COVID-19 and migrants: Preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts. *Pulmonology* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Dec 27];26(4):233–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32411943/>
6. Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, Blanc FX, Borisov S, Alffenaar JW, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: First cohort of 49 cases. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001398.
7. Migliori G et al. Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort. *Eur Respir J*.

8. 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>
9. The TB/COVID-19 Global Study Group. TB and COVID-19 co-infection: rationale and aims of a global study. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Mar 26];25(1):78–80. Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/10.5588/ijtld.20.0786>
10. Sy KTL, Haw NJL, Uy J. Previous and active tuberculosis increases risk of death and prolongs recovery in patients with COVID-19. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Mar 26];52(12):902–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23744235.2020.1806353>
11. Ong CWM, Migliori GB, Raviglione M, MacGregor-Skinner G, Sotgiu G, Alffenaar J-W, et al. Epidemic and pandemic viral infections: impact on tuberculosis and the lung. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 Oct [cited 2021 Mar 26];56(4):2001727. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.01727-2020>
12. Boule 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>
13. Pasipanodya JG, McNabb SJ, Hilsenrath P, Bae S, Lykens K, Vecino E, et al. Pulmonary impairment after tuberculosis and its contribution to TB burden. *BMC Public Health*. 2010;10.
14. Selvaraju S, Thiruvengadam K, Watson B, Thirumalai N, Malaisamy M, Vedachalam

- C, et al. Long-term Survival of Treated Tuberculosis Patients in Comparison to a General Population In South India: A Matched Cohort Study. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021;110:385–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.07.067>
15. 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.
 16. 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>
 17. Barbosa IR, Galvão MHR, Souza TA de, Gomes SM, Medeiros A de A, Lima KC de. Incidence of and mortality from COVID-19 in the older Brazilian population and its relationship with contextual indicators: an ecological study. *Rev Bras Geriatr e Gerontol*. 2020;23(1).
 18. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, Sanchis J, Bertomeu-González V, Fácila L, et al. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(7):915–8.

Table 1. Factors associated with mortality in TB-COVID-19 patients.

Demographic data	Survivors (n=66)	Non-survivors (n=40)	p Value
Age	53.6 ± 15.1	65.9 ± 13.6	< 0.0001
Male sex	35 (53.0)	25 (62.5)	0.452
Smoking status			
Current smoker	12 (18.2)	5 (12.5)	
Former smoker	30 (45.5)	27 (67.5)	0.084
Never smoker	24 (36.4)	8 (20.0)	
Alcohol abuse	17 (25.8)	10 (25.0)	0.999
Intravenous drug user	7 (10.6)	5 (12.5)	0.761
HIV positive	14 (21.2)	10 (25.0)	0.832
TB data			
PFT post-TB (and pre-COVID-19)			
Post-BD FEV ₁ (L)	2.28 ± 1.01	1.92 ± 0.84	0.335
Post-BD FEV ₁ (%)	77.9 ± 31.2	65.7 ± 28.4	0.309
Post-BD FCV (L)	3.03 ± 0.90	2.69 ± 0.94	0.355
Post-BD FCV (%)	82.5 ± 26.2	72.2 ± 24.4	0.314
Post-BD FEV ₁ /FVC	76.3 ± 18.5	69.2 ± 16.4	0.315
TLC (L)	5.41 ± 1.42	4.39 ± 1.43	0.208
TLC (%)	97.7 ± 23.2	68.9 ± 14.6	0.017
RV (L)	2.47 ± 1.32	1.84 ± 0.76	0.302
RV (%)	99.1 ± 34.3	86.9 ± 35.5	0.543
DLCO (L)	5.48 ± 2.85	4.12 ± 2.11	0.298
DLCO (%)	67.5 ± 20.0	41.7 ± 22.2	0.028
6MWT (m)	394.1 ± 131.4	377.4 ± 115.8	0.785
Desaturation in 6MWT	3 (37.5)	3 (33.3)	0.999
Ventilatory defect post-TB			
Obstructive	4 (23.5)	2 (16.7)	
Restrictive	4 (23.5)	7 (58.3)	0.151
Normal	9 (52.9)	3 (25.0)	
COVID-19 data			
CXR at COVID-19 diagnosis			
Unilateral pulmonary cavitary lesions	1 (1.5)	1 (2.5)	0.999
Bilateral pulmonary cavitary lesions	0	1 (2.5)	0.377
Unilateral pulmonary infiltrates (no cavities)	5 (7.6)	4 (10.0)	0.727
Bilateral pulmonary infiltrates (no cavities)	21 (31.8)	14 (35.0)	0.901
Other	45 (68.2)	25 (62.5)	0.699
CT at COVID-19 diagnosis			

Typical ground glass opacity, unilateral	7 (10.6)	4 (10.0)	0.999
Typical ground glass opacity, bilateral	16 (24.2)	11 (27.5)	0.886
Atypical	28 (42.4)	19 (47.5)	0.758
Supplemental oxygen during COVID-19	32 (48.5)	37 (92.5)	< 0.0001
Type of ventilation used during COVID-19			
Invasive	12 (18.2)	25 (62.5)	
Non-invasive	7 (10.6)	11 (27.5)	< 0.0001
No ventilation	47 (71.2)	4 (10.0)	

TB: tuberculosis; COVID-19: coronavirus disease 2019; HIV: human immunodeficiency virus; PFT: pulmonary function tests; FEV₁: Forced expiratory volume at 1 second; FVC: forced vital capacity; TLC: total lung capacity; RV: residual volume; DLCO: diffusion capacity for carbon monoxide; 6MWT: six-minute walking test

19. CONCLUSÕES

Este estudo de coorte retrospectivo demonstrou que pacientes coinfectados com TB e COVID-19, apresentaram alta taxa de mortalidade (40%). Pacientes idosos necessitaram de oxigênio suplementar e ventilação invasiva, assim como os que apresentaram menor capacidade pulmonar tiveram maior mortalidade. Ambas as doenças TB e COVID-19 afetam principalmente os pulmões e partilham sintomas semelhantes como febre e tosse, tornando mais desafiador o diagnóstico. A coinfeção por COVID-19 e TB além de poder causar doença aguda grave, pode aumentar a mortalidade e sequelas pulmonares crônicas. Idade avançada e ventilação invasiva foram fatores de risco para mortalidade em nosso estudo. No entanto, acreditamos que tal mortalidade pode ter sido maior pelo fato de termos incluídos pacientes hospitalizados.

Foi demonstrado que os sobreviventes de TB tem uma taxa de mortalidade pós-tratamento a longo prazo quase três vezes superior do que a população em geral, onde a maioria das mortes ocorrem no primeiro ano após o final do tratamento.

O presente estudo reforça que a DLPT deve ser reconhecida como uma doença pulmonar crônica e como potencial fator de risco para mortalidade por COVID-19.

Concluindo, encontramos alta mortalidade de pacientes com TB e COVID-19. Além disso, os fatores independentemente associados à mortalidade foram: idade, oxigênio suplementar e ventilação invasiva.

20. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A principal limitação do estudo está associada ao desenho retrospectivo. Apesar dessa limitação, este é o primeiro estudo que avaliou a mortalidade de pacientes com TB e COVID-19 em uma amostra que inclui apenas pacientes hospitalizados.

Nossos dados sugerem que a TB deve ser considerada um fator de risco para a doença grave do COVID-19 e os pacientes com TB ativa ou sequelas de TB, devem receber atenção especial, principalmente com priorização dos esforços preventivos da COVID-19, incluindo a vacinação.