

COINFEÇÃO COVID-19 E TUBERCULOSE: APRESENTAÇÃO CLÍNICO RADIOLÓGICA E DESFECHO CLÍNICO

Palavras-Chave: COVID - 19, TUBERCULOSE, COINFEÇÃO

Autores:

ALUNO: IGOR SATORU PEREIRA ISHIZAKI, FCM, UNICAMP

ORIENTADORA: PROF.a DR.a MARIÂNGELA RIBEIRO RESENDE, FCM, UNICAMP

INTRODUÇÃO:

Em dezembro de 2019, a cidade de Wuhan, na China, registrou os primeiros casos de um coronavírus RNA positivo de fita simples, chamado de Sars-Cov 2, causando a doença chamada de COVID-19. Após isso o mundo foi assolado pela pandemia do vírus. Atualmente, o “Coronavírus Resource Center” da Universidade Johns Hopkins em maio de 2022 contabiliza cerca de 524 milhões de casos e 6 milhões de mortes relacionadas a COVID-19 pelo mundo [1,2,5].

Segundo as teorias mais recentes o Sars-Cov 2 é um vírus zoonótico que saltou entre espécies até chegar nos humanos, pois ele já foi detectado em uma grande variedade de animais. Sendo que, entre todos os animais em que foram detectados, o morcego é o mais conhecido por carregar vírus que podem pular de espécie e infectar humanos. Já entre humanos a maneira de transmissão mais comum é por aerossóis [4,5]. O Sars-Cov2 se liga aos receptores da enzima conversora de renina angiotensina presente em diferentes órgãos, com predileção pelo trato respiratório.

O quadro clínico mais clássico é uma síndrome respiratória aguda, caracterizada como uma pneumonia atípica, sendo que os sintomas mais clássicos são dispneia, febre, tosse seca, fadiga, anosmia, hipogeusia. Outros sintomas menos frequentes são diarreia, vômitos, náuseas e cefaléia. A evolução para quadros mais graves é marcada pela dessaturação, alguns pacientes podem evoluir com síndrome inflamatória multissistêmica. [1,3,6].

A infecção por Sars-Cov 2 pode se sobrepor a outras doenças pulmonares como a tuberculose (TB) causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. No mundo, a tuberculose é a 13ª causa de morte e a segunda causa infecciosa de morte estando atrás apenas da COVID-19. Em 2020 estima-se que morreram 10 milhões de pessoas por tuberculose

O principal acometimento da TB é pulmonar, uma vez que, assim como o Sars-Cov 2 a principal forma de transmissão é por aerossóis, ou seja, a bactéria se estabelece primeiro no pulmão, mas em alguns casos a bactéria pode se disseminar por via hematogênica para outros órgãos [7, 8, 9,11]. Os sintomas mais comuns da TB são tosse com ou sem hemoptise, febre com sudorese noturna, fraqueza generalizada e emagrecimento [8,14].

É importante ressaltar que a TB pode acometer o indivíduo na primeira infecção, o que é chamado de TB primária ou ficar latente. No caso da TB primária, a bactéria entra no pulmão e começa a se proliferar, evoluindo para tuberculose ativa (doença). Porém, caso os monócitos e linfócitos respondam de forma adequada, há a formação do granuloma, que cerca os macrófagos infectados com *M. tuberculosis*, contendo a sua replicação. Porém, em situações de comprometimento da imunidade os granulomas antes suprimidos são reativados, fazendo com que as bactérias comecem a se replicar com maior velocidade, evoluindo para TB pós-primária [12,13].

Entretanto, apesar das duas patologias terem como um dos alvos o pulmão, as características clínico-radiológicas diferem com apresentações relacionadas ao processo inflamatório agudo na COVID-19 e ao processo inflamatório crônico granulomatoso associado à TB no adulto decorrente da disseminação broncogênica. Nos exames tomográficos de tórax na COVID-19 observa-se opacidades em vidro fosco e pavimentação em padrão desorganizado, mas também foram observados espessamento do septo inter e intralobulares, broncogramas aéreos e sinal do halo invertido [14,15]. Já as tomografias de tórax de pacientes com TB indicam diferentes sinais dependendo da fase da doença, na TB primária é comum encontrar consolidações, efusões pleurais, linfonodos aumentados e nódulos miliares, enquanto na TB pós-primária pode ser encontrado cavitações, consolidações apicais e nódulos [16, 17].

A combinação de ambas doenças tem sido pouco avaliada no sentido de descrever as modificações nos padrões clínico-radiológicos clássicos quando as mesmas ocorrem de forma simultânea. Neste presente trabalho pretende-se avaliar as diferentes apresentações bem como o desfecho clínico entre os pacientes infectados isoladamente pela Sars-Cov 2 ou *M. tuberculosis* e pacientes coinfectados pela COVID-19 e TB, acompanhando os exames radiográficos de cada grupo.

METODOLOGIA:

Delimitação do estudo: casos controle, com pareamento considerando caso aqueles com tuberculose associada à COVID-19 (grupo 3) e controles (grupos 1, COVID-19 exclusivo; grupo 2, TB exclusivamente).

No grupo 1 foram incluídos aqueles com diagnóstico de COVID-19 através de Rt-PCR para SARS-COV2; no grupo 2 os pacientes com diagnóstico de tuberculose através de teste rápido molecular ou cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis* e no grupo 3 os pacientes com ambos os diagnósticos concomitantes. Foi realizado levantamento de pacientes a partir dos bancos de notificações de COVID-19 e de tuberculose ativa do Núcleo de Vigilância Epidemiológica do Hospital de Clínicas da Unicamp. Após o levantamento selecionamos os pacientes, agrupando – os em 3 diferentes grupos.

Para o grupo 1, foram selecionados 88 indivíduos de uma lista de 2013 pacientes diagnosticados com COVID-19. Para o grupo 2 foram selecionados 88 indivíduos de uma lista 236 pacientes diagnosticados com tuberculose. Para o grupo 3 selecionamos os indivíduos que tiveram o diagnóstico de COVID-19 e tuberculose.

Pareamento dos casos

Depois de selecionarmos os pacientes em seus respectivos grupos, pareamos os pacientes usando parâmetros de idade e tempo de internação, para posterior comparação e análise estatística.

Construção do formulário para coleta das variáveis de interesse

Foi construído um instrumento para coleta de dados contendo as variáveis de interesse. Neste instrumento constam as variáveis demográficas, clínicas, relacionadas ao desfecho e o laudo das imagens tomográficas emitidos por dois examinadores, sendo as variáveis apresentadas no quadro 1. Os dados foram coletados a partir do sistema de prontuário eletrônico AGHuse e os dados radiológicos foram retirados do software PACS.

Quadro 1. Variáveis de interesse

Demográficas	idade e sexo
Clínicas	emagrecimento, dispneia, tosse e febre (presença ou ausência no momento do diagnóstico) e duração
Antecedentes pessoais relevantes	tabagismo, DPOC, diagnóstico de tuberculose anterior, diabetes mellitus tipo 2, obesidade, hipertensão arterial sistêmica e coronariopatia.
Apresentação clínica na admissão hospitalar	saturação de oxigênio na internação, frequência respiratória, frequência cardíaca e pressão arterial.
Critério diagnóstico para confirmação da TB	teste rápido molecular para tuberculose, pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente cultura para micobactéria, espécime clínico (escarro espontâneo, escarro induzido, BAL, outro)
Classificação da COVID-19 (WHO, 2020) na admissão e no momento da TC de tórax	Leve, moderada, grave e crítica
Classificação da TB	- Caso novo ou recidiva - Pulmonar, extrapulmonar, pulmonar e extrapulmonar
Manejo terapêutico	Uso de corticoterapia; uso de RHZE; uso de esquema alternativo para TB; uso de antiviral.

	Internação em UTI; Uso de ventilação mecânica.
Desfecho (90 e 180 dias)	Cura; óbito; em tratamento estável; em tratamento com seqüela
Tomografia de tórax (examinador 1) Tomografia de tórax (examinador 2)	Intervalo entre início da COVID-19 e/ou TB e data da primeira CT Descrição do parênquima pulmonar (atenuação); hilos pulmonares; presença de derrame pleural; presença de linfonodomegalias mediastinais; traqueia e brônquios-fonte; estruturas vasculares do mediastino.

As tomografias de tórax dos pacientes dos três grupos que foram analisadas e laudadas por dois examinadores, pesquisadores associados do estudo, pneumologistas ou radiologistas, de forma cega estão sendo analisadas e os resultados serão publicados posteriormente no relatório final do projeto. Também foram analisadas e comparadas as composições corporais de músculo estriado esquelético e gordura visceral de cada um dos grupos, levando em conta os valores de radiodensidade, usando os dados das tomografias com análise através do software SliceOMatic V.5.0 (Tomovision, Canada) (tabela 2)

Análise estatística: para a comparação entre os grupos foi utilizado o software Epi-Info versão 7.1.5, para a comparação das variáveis categóricas foi utilizado o teste Mid-P ou qui-quadrado de acordo com o tamanho dos extratos, sendo considerado o valor de p significativo quando inferior a 0,05.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Na Tabela 1 são apresentados os dados dos três grupos. Foram identificados 13 pacientes com COVID-19 e tuberculose e procedeu-se ao pareamento pela faixa etária e período de internação.

É relevante destacar que a idade média dos pacientes coinfectados (COVID-19 e TB ativa) foi de 44 anos, esta variável foi utilizada para o pareamento. Entretanto vale destacar que quando observamos a coorte toda de pacientes internados no HC-UNICAMP com COVID-19 a faixa etária dos pacientes internados com SARS-Cov2 foi mais elevada.

Quanto à apresentação clínica: a tosse, a febre e a dispneia foram frequentemente relatadas pelos pacientes com TB/COVID-19 e COVID-19 isolada, embora a observação de taquipneia ao exame físico foi mais frequentemente relatada no grupo TB/COVID-19 quando comparada aos demais ($p=0,001$ OR 17,82; IC95% 2,52, 437,3). Coronariopatia foi mais frequente nos grupos com COVID-19 exclusiva ou associada à TB. O Tabagismo foi frequente nos diferentes grupos. O teste rápido molecular para tuberculose (Xpert MTb-Rif) foi o critério diagnóstico predominante nos casos de tuberculose e o envolvimento extra-pulmonar ocorreu nos casos com TB não associado à COVID-19.

Os pacientes exclusivamente com TB apresentaram menor internação em UTI e menor uso de ventilação mecânica que poderia ser previsível considerando-se a melhor saturação de O₂ à admissão.

A letalidade em 90 dias dos diferentes grupos foi 38,5% para TB/COVID-19 e de 15,4% nos grupos das doenças isoladas $p=0,2257$ (OR:3,3; IC 95% 0.5064, 29.77).

As imagens tomográficas estão sendo analisadas e serão publicados posteriormente no relatório final do projeto.

A avaliação dos estudos tomográficos referente a composição corporal (tabela 2) foi feita comparando radiodensidade da gordura visceral e musculatura esquelética. Outros trabalhos [18,19,20] demonstraram que pacientes com menor radiodensidade muscular tiveram pior prognóstico, assim como pacientes com maior radiodensidade de gordura visceral corresponderam a piores prognósticos, justamente por tais resultados estarem associados ao maior estado inflamatório do organismo. Apesar da comparação não ter demonstrado diferença estatística entre os grupos em relação a radiodensidade muscular esquelética, temos uma tendência de que os pacientes com duplo diagnóstico apresentam uma menor radiodensidade comparado aos outros dois grupos. Enquanto a radiodensidade da gordura intramuscular mostrou, com uma diferença estatística relevante, que o músculo dos pacientes com duplo diagnóstico possui pior qualidade do que os pacientes dos outros 2 grupos. Já a análise dos dados em relação a gordura visceral, que apresentaram relevância estatística, mostrou que os pacientes com o diagnóstico de COVID e tuberculose possuem mais gordura visceral, possivelmente porque estão mais inflamados quando comparados aos pacientes com diagnósticos únicos.

Este estudo apresenta como limitações: o pequeno número de pacientes com TB ativa associada a COVID-19 internados; o momento pandêmico com direcionamento das internações para casos de COVID-19 moderados ou graves; a realização do estudo em um único centro.

CONCLUSÕES:

Foi observado um número pequeno de coinfeção de TB ativa e COVID-19 no período avaliado. É necessário destacar que se trata de um coorte de pacientes internados durante o período pandêmico.

Com a persistência do vírus SARS-Cov2 em circulação será possível monitorar de forma ativa a coinfeção *M. tuberculosis* e SARS-Cov2 e explorar outros aspectos de forma mais aprofundada e multicêntrica com novos estudos e um número maior de pacientes e dados para serem analisados. O que poderá

BIBLIOGRAFIA

1. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*. 2021;10(2):206. Published 2021 Jan 21. doi:10.3390/cells10020206
2. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, Kim BT, Kim SJ. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol*. 2020 Mar 28;30(3):313-324. doi: 10.4014/jmb.2003.03011. PMID: 32238757.
3. Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Korompoki E, et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clin Exp Med*. 2021;21(2):167-179. doi:10.1007/s10238-020-00671-y
4. Khan M, Adil SF, Alkhatlan HZ, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules*. 2020;26(1):39. Published 2020 Dec 23. doi:10.3390/molecules26010039
5. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm*. 2021;18(3):754-771. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.0c00608
6. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 [published correction appears in *Nat Rev Microbiol*. 2022 May;20(5):315]. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-154. doi:10.1038/s41579-020-00459-7
7. Sia JK, Rengarajan J. Immunology of *Mycobacterium tuberculosis* Infections. *Microbiol Spectr*. 2019;7(4):10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018
8. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet*. 2019 Apr 20;393(10181):1642-1656. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30308-3. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30904262.
9. Churchyard G, Kim P, Shah NS, et al. What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. *J Infect Dis*. 2017;216(suppl_6):S629-S635. doi:10.1093/infdis/jix362
10. Piller, Raquel VB. "Epidemiologia da tuberculose." *Pulmão Rj* 21.1 (2012): 4-9.
11. Ruffino-Netto, Antonio. "Tuberculose: a calamidade negligenciada." *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 35.1 (2002): 51-58.
12. Mashabela GT, de Wet TJ, Warner DF. *Mycobacterium tuberculosis* Metabolism. *Microbiol Spectr*. 2019 Jul;7(4). doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0067-2019. PMID: 31350832.
13. Ehart S, Schnappinger D, Rhee KY. Metabolic principles of persistence and pathogenicity in *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(8):496-507. doi:10.1038/s41579-018-0013-4
14. Cellina M, Martinenghi C, Marino P, Oliva G. COVID-19 pneumonia-ultrasound, radiographic, and computed tomography findings: a comprehensive pictorial essay. *Emerg Radiol*. 2021;28(3):519-526. doi:10.1007/s10140-021-01905-6
15. Treanor L, Islam N, Ebrahimzadeh S, McInnes M. The Cochrane Systematic Review on Thoracic Imaging Tests for the Diagnosis of COVID-19. *Radiology*. 2021;299(3):E289. doi:10.1148/radiol.2021210564
16. Rasheed, Waqas et al. "Diagnostic Accuracy of High-Resolution Computed Tomography of Chest in Diagnosing Sputum Smear Positive and Sputum Smear Negative Pulmonary Tuberculosis." *Cureus* vol. 12,6 e8467. 5 Jun. 2020, doi:10.7759/cureus.8467
17. Ors F, Deniz O, Bozlar U, Gumus S, Tasar M, Tozkoparan E, Tayfun C, Bilgic H, Grant BJ. High-resolution CT findings in patients with pulmonary tuberculosis: correlation with the degree of smear positivity. *J Thorac Imaging*. 2007 May;22(2):154-9. doi: 10.1097/01.rti.0000213590.29472.ce. PMID: 17527119.
18. Padilha DMH, Mendes MCS, Lascala F, et al. Low skeletal muscle radiodensity and neutrophil-to-lymphocyte ratio as predictors of poor outcome in patients with COVID-19. *Sci Rep*. 2022;12(1):15718. Published 2022 Sep 20. doi:10.1038/s41598-022-20126-6
19. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008 Oct;33(5):997-1006. doi: 10.1139/H08-075. PMID: 18923576.
20. Heymsfield SB, Smith R, Aulet M, Bensen B, Lichtman S, Wang J, Pierson RN Jr. Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. *Am J Clin Nutr*. 1990 Aug;52(2):214-8. doi: 10.1093/ajcn/52.2.214. PMID: 2375286.

ANEXOS

Tabela 1. Caracterização epidemiológica, clínica e evolutiva dos três grupos pareados.

	TB-COVID19	TB	COVID-19	
Características	N=13	N=13	N=13	p OR IC95%
Idade (média)	44,5	46	46,1	variável pareada
Sexo fem	4	3	3	NS

Apresentação Clínica				
Emagrecimento	5	9	1	0,005(13,17; 1,87-321,6)
Dispneia	8	6	9	NS
Tosse	10	8	10	NS
Diarreia	4	1	3	NS
Febre	8	8	7	NS
Antecedentes				
Tabagismo	6	8	5	NS
DPOC	4	1	1	NS
TB prévia	7	2	1	0,008(8,32; 1,68-50,61)
DM	2	1	3	NS
HAS	3	1	2	NS
Imunodeficiência	4	6	5	NS
Coronariopatia	4	0	3	0,042 indefinido
Parâmetros admissão				
Taquipneia (irpm maior 24)	10	1	6	0,001(17,82; 2,52, 437,3)
Sat O2 menor ou igual 93%	6	2	7	0,042 (5,27; 1,05-41,05)
Hipotensão	5	4	6	NS
Taquicardia	8	10	9	NS
Diagnóstico da TB				
TRM-TB detectável	12	13	NSA	NSA
Envolvimento extrapulmonar	0	6	NSA	NSA
Manejo				
Corticoterapia	9	0	8	NSA
UTI	6	2	5	NS
Ventilação Mecânica	7	3	5	NS
Antiviral COVID-19	1	NSA	1	NSA
Desfecho óbito				
	5	2	2	NS

NSA: não se aplica; NS: não significativo

Tabela 2. Valores da radiodensidade

RADIODENSIDADE (MÉDIA)			
Grupos	Músculo esquelético (p = 0,51)	Gordura intramuscular (p = 0,01)	Gordura visceral (p = 0,008)
G1	29,7	-29,04	- 33, 67
G2	36,63	-51,01	-75,91
G3	34,25	-54,8	-82,54