



COVID-19, HIV E TUBERCULOSE: RISCOS E AMEAÇAS DA COINFECÇÃO TRIPLA

COVID-19, HIV AND TUBERCULOSIS: RISKS AND THREAT OF TRIPLE COINFECTION

COVID-19, HIV Y TUBERCULOSIS: RIESGOS Y AMENAZA DE TRIPLE COINFECCIÓN

Wilson Samuel¹, Nique Rafael Nhatsave², Nercia Eugenio Monjane³

e311056

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i1.1056>

RESUMO

Introdução: O cruzamento de doenças de COVID-19, HIV e Tuberculose em países com uma alta carga de infecções por HIV e TB apresenta vários desafios à saúde pública do século XXI, até então nunca descrita, é potencialmente fatal. **Objetivo:** avaliar os aspectos diagnósticos e prognósticos de pacientes coinfectados com COVID-19, HIV e tuberculose. **Metodologia:** Trata-se de um estudo de revisão integrativa de literatura, de carácter descritivo e de abordagem qualitativa, nas bases de dados Google Scholar, PubMed, SciELO e LILACS, utilizando os descritores “COVID-19 e co-infecção; COVID-19, HIV e Tuberculose”. **Resultados:** Foram incluídos 6 artigos. A maioria dos pacientes com co-infecção tripla foi do sexo masculino, com média de idade de 43.5 anos. Os sintomas mais relatados foram febre, tosse, cefaleia, mialgia e astenia. As principais alterações laboratoriais incluíram CD4 com níveis diminuído, alta carga viral, linfopenia, trombocitopenia, Hemoglobina com níveis diminuído, níveis elevados de proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação aumentada, elevação de D-dímero e hiperferritinemia. Achados imaginológicos como infiltrados apical esquerdo, opacidades irregulares peri-hilares, cavitações, empiema pleural, vidro fosco e opacidades nodulares foram frequentes. A letalidade foi de 2,6%. **Conclusão:** O presente estudo mostrou que os casos da COVID-19 associados ao HIV/TB são mais comuns em homens e observou-se uma tendência dos pacientes coinfectados a evoluírem com quadro moderado ou grave, incluindo necessidade de internamento. Por isso é fundamental que os profissionais de saúde estejam actualizados e capacitados no manejo de pacientes com co-infecção HIV/TB aquando da sua associação à infecção por COVID-19 com vista a melhoria de prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE: Co-infecção; COVID-19; HIV; Riscos; Tuberculose

ABSTRACT

Introduction: The crossing of COVID-19, HIV and Tuberculosis diseases in countries with a high burden of HIV and TB infections presents several challenges to public health in the 21st century, hitherto never described, and potentially fatal. **Objective:** to evaluate the diagnostic and prognostic aspects of patients co-infected with COVID-19, HIV and tuberculosis. **Methodology:** This is an integrative literature review, descriptive and qualitative approach, in Google Scholar, PubMed, SciELO and LILACS databases, using the descriptors “COVID-19 and Co-infection; COVID-19, HIV and Tuberculosis”. **Results:** 6 articles were included. Most patients with triple co-infection were male, with a mean age of 43.5 years. The most common symptoms were fever, cough, headache, myalgia and asthenia. The main laboratory changes included decreased CD4 levels, high viral load, lymphopenia, thrombocytopenia, decreased hemoglobin levels, increased C-reactive protein levels, increased erythrocyte sedimentation rate, increased D-dimer and hyperferritinemia. Imaging findings such as left apical infiltrates, irregular perihilar opacities, cavitations, pleural empyema, ground glass and nodular opacities were frequent. The lethality was 2.6%. **Conclusion:** The present study showed that COVID-19 associated with HIV/TB are more common in

¹ Departamento de Saúde Militar; Ministério da Defesa Nacional (MDN), Moçambique

² Departamento de Saúde Militar; Ministério da Defesa Nacional (MDN), Moçambique

³ Departamento de Saúde Militar; Ministério da Defesa Nacional (MDN), Moçambique



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COVID-19, HIV E TUBERCULOSE: RISCOS E AMEAÇAS DA COINFECÇÃO TRIPLA
Wilson Samuel, Nique Rafael Nhatsave, Nercia Eugenio Monjane

men and there was a tendency for coinfecting patients to develop a moderate or severe condition, including the need for hospitalization. Therefore, it is essential that health professionals are updated and trained in the management of patients with HIV/TB coinfection when associated with coronavirus infection, with a view to improving the prognosis.

KEYWORDS: Coinfection; COVID-19; HIV; Risks; Tuberculosis

RESUMEN

Introducción: El cruce de las enfermedades COVID-19, HIV y Tuberculosis en países con una alta carga de infecciones por VIH y TB presenta varios desafíos para la salud pública en el siglo XXI, hasta ahora nunca descritos y potencialmente fatales. **Objetivo:** evaluar los aspectos diagnósticos y pronósticos de pacientes coinfectados por COVID-19, HIV y tuberculosis. **Metodología:** Se trata de una revisión bibliográfica integradora, de abordaje descriptivo y cualitativo, en las bases de datos Google Scholar, PubMed, SciELO y LILACS, utilizando los descriptores "COVID-19 y Co-infección; COVID-19, HIV y tuberculosis". **Resultados:** se incluyeron 6 artículos. La mayoría de los pacientes con triple coinfección eran varones, con una edad media de 43,5 años. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre, tos, dolor de cabeza, mialgias y astenia. Los principales cambios de laboratorio incluyeron disminución de los niveles de CD4, carga viral alta, linfopenia, trombocitopenia, disminución de los niveles de hemoglobina, aumento de los niveles de proteína C reactiva, aumento de la velocidad de sedimentación globular, aumento del dímero D e hiperferritinemia. Fueron frecuentes los hallazgos imagenológicos como infiltrados apicales izquierdos, opacidades perihiliares irregulares, cavitaciones, empiema pleural, vidrio deslustrado y opacidades nodulares. La letalidad fue del 2,6%. **Conclusión:** El presente estudio mostró que el COVID-19 asociado con el HIV/TB es más común en los hombres y había una tendencia a que los pacientes coinfectados desarrollaran una condición moderada o grave, incluida la necesidad de hospitalización. Por tanto, es fundamental que los profesionales sanitarios estén actualizados y formados en el manejo de los pacientes con coinfección HIV/TB asociados a la infección por coronavirus, con el fin de mejorar el pronóstico.

PALABRAS-CLAVE: Coinfección; COVID-19; HIV; Riesgos; Tuberculosis

1. INTRODUÇÃO

Em Dezembro de 2019, uma taxa crescente de indivíduos com sinais e sintomas de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) buscou atendimento médico no Hospital de Wuhan, na China [1]. Neste âmbito, surgia um novo coronavírus, designado Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) com alta letalidade, sem tratamento específico e que se disseminava de modo peculiar e rápido, representando um grande desafio mundial [1,2].

A Organização Mundial da Saúde declarou o surto do SARS-CoV-2 como uma pandemia em meados de Março de 2020 [2]. O SARS-CoV-2 actualmente tem uma taxa de mortalidade mundial de 14,6% e a maioria das mortes na COVID-19 é relatada em pacientes mais velhos com comorbidades (23,7%), e apenas 0,2% relacionada ao histórico médico de imunossupressão [3]. Aproximadamente 38 milhões de pessoas vivem com a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e, com base nas informações disponíveis, a taxa de co-infecção com COVID-19 é de 0,92% [4] e, por outro lado, cerca de 10 milhões de pessoas sofrem de tuberculose (TB) em todo o mundo e na região africana



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COVID-19, HIV E TUBERCULOSE: RISCOS E AMEAÇAS DA COINFEÇÃO TRIPLA
Wilson Samuel, Nique Rafael Nhatsave, Nercia Eugenio Monjane

(especialmente na região da África subsaariana) [5], no entanto, há poucos casos da co-infecção com COVID-19 [6].

O cruzamento de doenças da COVID-19, HIV e Tuberculose em países com uma alta carga de infecções por HIV e TB apresenta vários desafios à saúde pública do século XXI. À luz do acima exposto, acredita-se que os pacientes com COVID-19 com doenças coexistentes como TB e HIV podem ter consequências deletérias em todas as fases da infecção com COVID-19 [7]. Pacientes que vivem com HIV podem ter maior risco de desenvolver fases mais graves da COVID-19 e desfechos clínicos complicados devido a várias razões: como sistema imunológico fraco, presença de várias co-infecções e efeito colateral do medicamento de anti-retrovirais (TARV) [8,12]. Além disso, o diagnóstico e o manejo da co-infecção TB e COVID-19 são desafiadores devido à semelhança das características clínicas, o que pode levar a diagnósticos errados das doenças.

Está bem documentado que certos microrganismos podem afectar pacientes com HIV, em particular quando as células CD4+ absolutas são inferiores a 200 [9]. As informações actuais sugerem que a tuberculose preexistente pode ser um dos factores de risco mais importante e aumentam na gravidade da COVID-19 do que as comorbidades comumente relatadas em estudos epidemiológicos, como diabetes mellitus e hipertensão [10,11,12]. O estado imunológico que leva as pessoas com HIV à tuberculose também pode influenciar a infecção por coronavírus [11]. Além disso, a COVID-19 necessita de medicação imunotóxica, que pode levar à reactivação da TB latente, e também existe a possibilidade de interacção medicamentosa entre os medicamentos anti-TB e os medicamentos usados para os casos de COVID-19 [8]. O presente estudo tem como objectivo revisar diferentes estudos sobre SARS-CoV-2 associados com a co-infecção por HIV/TB e avaliar os aspectos diagnósticos e prognósticos de pacientes coinfectados com COVID-19, HIV e tuberculose.

2. MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão integrativa de literatura, de carácter descritivo e de abordagem qualitativa, foi conduzida conforme as recomendações, a partir de estudos que discutem de maneira total ou parcial o tema proposto. Para sua realização, foram respeitadas as fases do estudo de revisão integrativa de literatura [13].

As buscas por artigos científicos foi efectivado partir da resposta à pergunta norteadora “Quais os riscos e ameaças da co-infecção tripla COVID-19, HIV e tuberculose”, foi realizado levantamento de artigos nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Google Scholar*. Os descritores foram seleccionados a partir do dicionário Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), *Medical Subject Heading Terms* (MeSH), haja vista a sua grande utilização pela comunidade científica para a indexação de artigos



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COVID-19, HIV E TUBERCULOSE: RISCOS E AMEAÇAS DA COINFECÇÃO TRIPLA
Wilson Samuel, Nique Rafael Nhatsave, Nercia Eugenio Monjane

na base de dados. Em um primeiro momento foram propostas para as buscas as seguintes palavras-chave e operadores booleanos: (COVID-19 e Co-infecção; Riscos; COVID-19, HIV e Tuberculose).

2.1. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

2.1.1. Critérios de inclusão

Os desenhos dos estudos seleccionados foram relatos de casos, estudos de casos e controle, estudos de coorte, estudos observacionais e estudos randomizados, disponíveis na íntegra para livre acesso, que foram nos idiomas português, inglês e/ou espanhol.

2.1.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos os artigos que não tinham relação com o objecto de estudo e publicados no formato: Cartas ao editor, directrizes, revisões sistemáticas, meta-análises, fichas técnicas, dissertações, teses e demais trabalhos de conclusão de curso.

Em seguida, foram avaliados os títulos e resumos a fim de identificar resultados de interesse para a revisão. Nos casos em que a leitura do resumo não foi suficiente para definir se o trabalho deveria ser incluído na amostra, foram considerados os demais critérios de inclusão e exclusão. Com vistas a determinar sua elegibilidade, os artigos seleccionados foram lidos na íntegra. Os dados referentes à metodologia (desenho de estudo, local e ano de realização) empregada nos artigos que compuseram a amostra final foram sistematicamente seleccionados a partir de quadro sinóptico elaborado pelos pesquisadores, o que facilitou a comparação e interpretação das informações (Quadro 1).

3. RESULTADOS

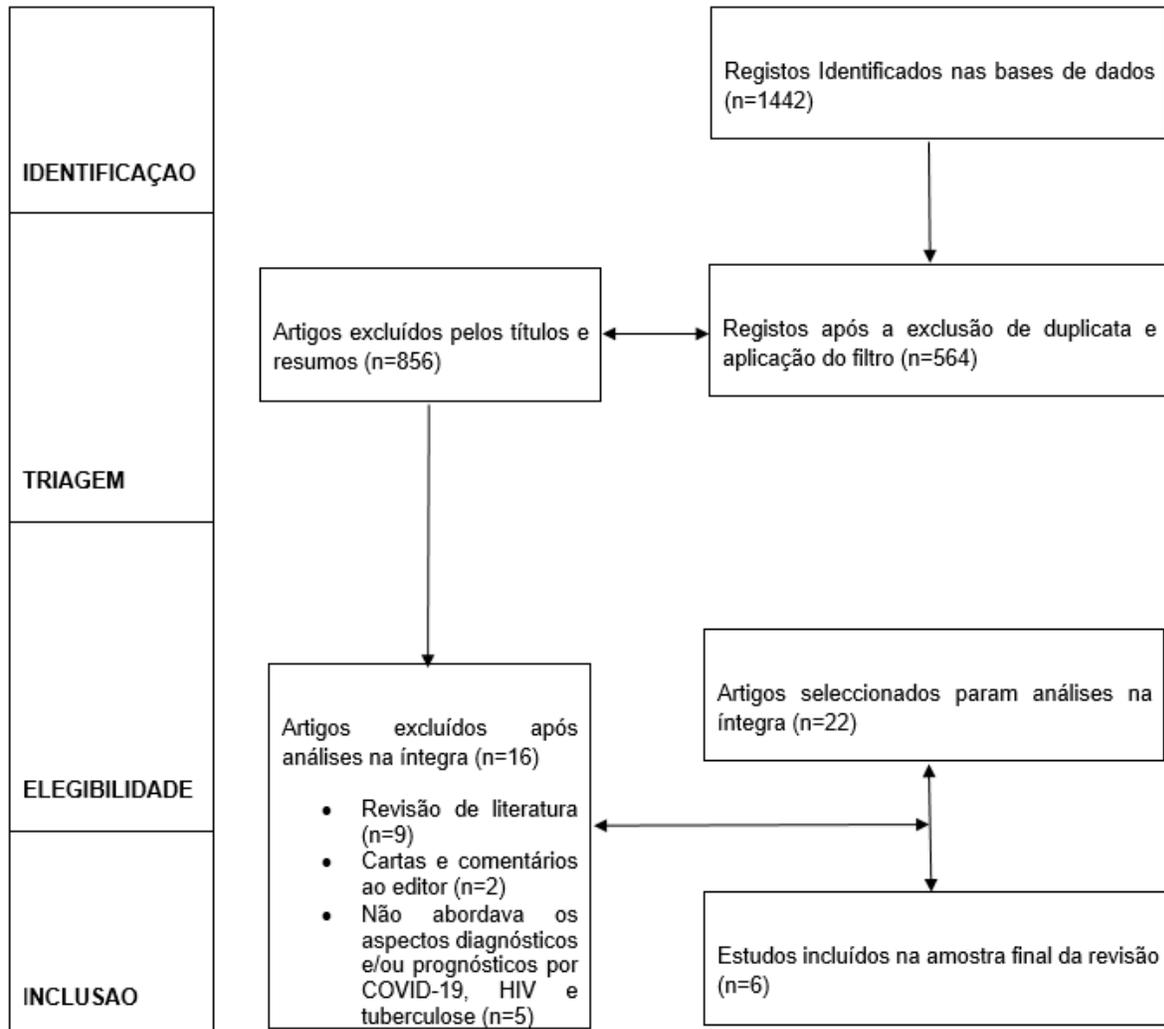
A busca inicial nas bases de dados a partir dos descritores retornou 1442 artigos, cuja maior parte foi obtida no *Google Scholar* (n=1.280), seguido de PubMed (n=76) e LILACS (n=1). A busca no SciELO não encontrou resultados. Desse total, 22 artigos foram seleccionados para a leitura na íntegra, contudo, apenas 6 contemplaram os critérios de elegibilidade da revisão (Figura 1). Quanto ao idioma, todos os 6 estudos foram publicados na língua inglesa. Quanto aos tipos de pesquisa, um estudo foi definido como Estudo de caso-controle e 5 como relato de caso.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COVID-19, HIV E TUBERCULOSE: RISCOS E AMEAÇAS DA COINFECÇÃO TRIPLA
Wilson Samuel, Nique Rafael Nhatsave, Nercia Eugenio Monjane

Figura 1. Fluxograma do processo de selecção de estudos.



Fonte: Autores.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

COVID-19, HIV E TUBERCULOSE: RISCOS E AMEAÇAS DA COINFECÇÃO TRIPLA
 Wilson Samuel, Nique Rafael Nhatsave, Nercia Eugenio Monjane

Quadro 1. Distribuição dos estudos segundo autor, título, desenho de estudo, país da realização e ano da publicação

Autor	Título	Desenho do estudo	País / Ano
[14]	Relationship of SARS-CoV-2-specific CD4 response to COVID19 severity and impact of HIV-1 and tuberculosis coinfection	Estudo de caso-controle	África do Sul / 2021
[8]	Unusual association of COVID-19, pulmonary tuberculosis and human immunodeficiency virus, having progressed favorably under treatment with chloroquine and rifampin	Estudo de caso.	Marrocos / 2021
[15]	Case Report: COVID-19 Recovery from Triple Infection with Mycobacterium tuberculosis, HIV, and SARS-CoV-2	Estudo de caso.	Brasil / 2020
[11]	Survival from a Triple Coinfection of COVID-19, HIV, and Tuberculosis: A Case Report	Estudo de caso	Ethiopia / 2021
[16]	Case Report: Coronavirus Disease and Pulmonary Tuberculosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus: Report of Two Cases	Estudo de caso	Brasil / 2020
[3]	COVID-19, HIV and pulmonary tuberculosis. A triple threat to consider	Estudo de caso	Mexico / 2020

Fonte: Autores.

Os principais resultados encontrados estão sintetizados no **Quadro 2**. Foram avaliados 15 pacientes, 75,8% do sexo masculino, com idade entre 29 e 57 anos, média de 43.5 anos. Os sinais e sintomas mais comumente referidos foram, em ordem de frequência nos estudos: febre (88,8%), tosse (66,6%), cefaleia (33%), mialgia (33%), dispneia (22%), e astenia (22%).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COVID-19, HIV E TUBERCULOSE: RISCOS E AMEAÇAS DA COINFEÇÃO TRIPLA
Wilson Samuel, Nique Rafael Nhatsave, Nercia Eugenio Monjane

Dentre os achados laboratoriais, destacam-se a marcante contagem reduzida de CD4 e alta carga viral, linfopenia, trombocitopenia, Hemoglobina com níveis diminuídos, níveis elevados de proteína C reactiva, velocidade de hemossedimentação aumentada, elevação de D-dímero e hiperferritinemia. O exame utilizado para diagnosticar a infecção por SARS-CoV-2 em todos os estudos avaliados foi o RT-PCR de swab nasofaríngeo e o diagnóstico de TB foi principalmente realizado por teste do gene Xpert, e teste de sorologia e carga viral para o HIV.

Os achados imaginológicos mais frequentes foram infiltrados apical esquerdo, opacidades irregulares peri-hilares, cavitações, empiema pleural, vidro fosco e opacidades nodulares. A TB foi tratada com drogas antituberculosas na grande maioria dos estudos, com destaque especial ao esquema terapêutico HRZE (isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol). Como abordagem terapêutica à COVID-19, foram utilizados antivirais, hidroxicloroquina e associação com antibioticoterapia. E, o HIV foi tratado com drogas anti-retrovirais. A oxigenioterapia se fez necessária em 9 pacientes avaliados. Por fim, a letalidade foi de 2,6% no estudo com amostra maior que um paciente.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

COVID-19, HIV E TUBERCULOSE: RISCOS E AMEAÇAS DA COINFEÇÃO TRIPLA
Wilson Samuel, Nique Rafael Nhatsave, Nercia Eugenio Monjane

Quadro 2. Principais resultados obtidos por estudo incluído conforme perfil demográfico, sintomas, exames, evolução e desfecho

Autores	[14]	[8]	[15]	[15]	[11]	[16]	[16]	[3]
Número de coinfectados	8 Pacientes	1 Paciente	1 Pacientes	1 Pacientes	1 Pacientes	1 Pacientes	1 Pacientes	1 Pacientes
Sexo	58% Masculino e 42% feminino	Feminino 100%	100% Masculino	100% Masculino	100% Masculino	100% Masculino	100% Masculino	100% Masculino
Idade	43-57 Anos	32 Anos	29 Anos	53 Anos	55 Anos	39 Anos	43 Anos	29 Anos
Sinais e sintomas	Não informado.	Febre, tosse, cefaleia, mialgia; edema nos membros inferiores e úlceras glúteas em estágio 1.	Tosse não produtiva, com dispneia moderada aos esforços, astenia, adinamia e perda de peso.	Febre, dispneia aos esforços, astenia e adinamia, apresentava crepitação bilateral de predomínio apical	Falta de ar, associada a tosse produtiva, febre, mal-estar e cefaleia, suores nocturnos e fadiga. SPO2 de 87% em ar ambiente.	Febre, mialgia, cefaleia e tosse. SPO2 de 93%. Um exame de tórax revelou crepitações bilaterais, roncoss e sibilos.	Tosse com expectoração hemoptóica, febre e outros sintomas.	Febre, tosse, mialgias, náuseas e vômitos
Exames Laboratoriais e de imagem	RT-PCR foi positiva para COVID-19; sorologia para HIV positivo, com contagem média de CD4 de 132 células / mm ³ e uma carga viral inferior a 1,3 log mRNA cópias / mL. Esfregação e cultura de BAAR positivos. Um ensaio de sangue total revelou que a produção de TNF- α foi significativa e a linfopenia aumentada.	RT-PCR foi positiva para COVID-19 em uma amostra de nasofaringe; Esfregação e cultura de BAAR positivo para bacilo de Koch; sorologia para HIV positivo; com uma contagem baixa de linfócitos T CD4 de 32 C/ μ L; de 7,6 g/dl trombocitopenia de 70.000 C/ μ L., leucopenia de 2.880 C/ μ L., hiperferritinemia de 8.972 ng/ μ L.	RT-PCR foi positiva para COVID-19 em uma amostra de nasofaringe; Teste de sorologia de HIV positivo, com carga viral de 78.100 cópias / mL e nível de CD3 / 4 + de 133 C / μ L. O ensaio GeneXpert MTB /RIF positiva para infecção por Mycobacterium tuberculosis; neutrofilia leve (80%) e linfopenia acentuada (4,1%), e anemia leve Hb (9,9 g / dL). A PCR	RT-PCR foi positiva para COVID-19 em uma amostra de nasofaringe; sorologia para HIV positivo com nível de CD4 + de 294 C / μ L e carga viral de 461.000 cópias / mL, positivo para infecção por Mycobacterium tuberculosis. Anemia leve (hemoglobina 10,8g/dL). Saturação de oxigênio de 94%. Uma radiografia de tórax mostrou um infiltrado apical esquerdo.	RT-PCR de nasofaringe foi positiva para SARS CoV-2; sorologia para HIV positivo, com contagem I de CD4 era de 266 C / mm ³ e o nível de RNA do HIV-1 era de 9.000 cópias / mL. O teste Gene Expert foi feito no escarro e foi positivo para TB; a glicemia de 110 mg/dL.; leucocitos (15,2 \times 10 ³ / L) com predomínio de linfocitose, VHS de 86 mm / hora. A radiografia de tórax mostrou	Sorologia para HIV positivo, com carga viral do HIV 293.313 cópias / mm ³ e contagem de células CD4 145 / mm ³ . teste do gene Xpert confirmou a TB; RT-PCR foi positiva para COVID-19 em uma amostra de nasofaringe; SPO2 de 96%. o teste Gene Expert foi feito no escarro e foi positivo para TB Hb (9,9 g / dL) e Ht (29,7%), Os níveis de LDH e PCR foram 312 U / L respectivamente. A TC de tórax revelou opacidades	Sorologia para HIV positivo, com 9.054 cópias / mm ³ e a contagem de células T-CD4 era de 407 / mm ³ ; RT-PCR foi positiva para COVID-19 em uma amostra de nasofaringe; SPO2 de 96%. o teste Gene Expert foi feito no escarro e foi positivo para TB Hb (9,9 g / dL) e Ht (29,7%), Os níveis de LDH e PCR foram 312 U / L respectivamente. A TC de tórax revelou opacidades	Sorologia para HIV positivo, com contagem de células T CD4 + era de 242 células / μ L e a carga viral era inferior a 20 cópias / mL; Um teste de esfregaço nasofaríngeo confirmou a infecção por COVID-19; teste do gene Xpert confirmou a TB; Hb 10,8 gr/dL), linfopenia 0,45 x10 ³ /mL., LDH 467 U/L, ferritina 2778 ng/ml, procalcitonina 13,180 ng/mL) elevação leve em D- dímero (600



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

COVID-19, HIV E TUBERCULOSE: RISCOS E AMEAÇAS DA COINFEÇÃO TRIPLA
Wilson Samuel, Nique Rafael Nhatsave, Nercia Eugenio Monjane

			estava aumentada (184,7 mg / L), a ferritina estava elevada (> 2.000 ng/dL), A TC de tórax revelou empiema pleural.		opacidades irregulares perihilares	associada a opacidades polidas bilaterais.	polidas em vidro bilaterais ocupando aproximadamente 25% de ambos os pulmões	mg / dL), creatinina 0,80 mg/dL e albumina 2,80 g /dL. A TC de tórax opacidades em vidro fosco e opacidades nodulares no lobo superior direito.
Evolução	Todos foram tratados com esteróides, oxigenoterapia e com terapia anti-TB	A paciente foi colocada em tratamento antituberculoso. Continuou melhorando com a redução do desconforto respiratório e tosse e aumento de peso e boa cicatrização das úlceras glútea	A paciente foi colocada em tratamento antituberculoso, tratamento com heparina e TARV. Foi realizado o teste swabs nasofaríngeos por RT-PCR e não foi detectado SARS-CoV-2.	Foi tratado com oxigenoterapia, antibióticos e trombotrófica. E Melhorou o seu estado geral.	Foi tratado com oxigenoterapia, antibióticos e tratamento antituberculoso e TARV. O estado geral do paciente também melhorou. O teste de RT-PCR de acompanhamento para COVID-19 foi feito e os resultados foram negativos	Foi tratado com oxigenoterapia, antibióticos e com terapia anti-TB. Após 3 semanas de internação, o paciente encontrava-se clinicamente estável	Foi tratado com antibióticos, com terapia anti-TB. O paciente foi estabilizado.	Foi tratado com antibióticos e com 4 drogas anti-TB, Fico hemodinamicamente estável e sem febre.
Desfecho	40% dos participantes com infecção tripla: COVID-19, HIV e Tuberculose foram Óbitos	Não informado	Alta	Alta com acompanhamento ambulatorio	Alta e com acompanhamento na clínica de TARV e TB.	Alta com acompanhamento ambulatorio	Alta com acompanhamento	Alta e em tratamento anti-TB contínuo.

Legenda: RT-PCR: Reverse-transcriptase polymerase chain reaction; BAAR: bacilo álcool ácido resistente; VHS: velocidade de hemossedimentação; Hb: Hemoglobina; Ht: hematócrito; ALT: alanina aminotransferase; LDH: desidrogenase láctica; TC: tomografia computadorizada; PCR: Proteínas C reactiva; TB: Tuberculose; TARV: Tratamento Anti-Retrovirais; HIV: Vírus de Imunodeficiência Humana; SPO2: saturação de oxigênio; **Fonte:** Autores.



4. DISCUSSÃO

A infecção pelo SARS-CoV-2 passou a ser considerada uma pandemia em 11 de Março de 2020 e se espalhou rapidamente em todos os continentes. No entanto, devido a recente descoberta da COVID-19, actualmente há poucos dados sobre os pacientes com tripla infecção (HIV, TB e COVID-19) se terão complicação como maior taxa de mortalidade [17,18]. Diante desse paradigma, os profissionais de saúde em todo o mundo estudam a nova doença e sua interacção com outras patologias. Nesse contexto, a tripla co-infecção (HIV, TB e COVID-19) merecem atenção especial, tanto pela elevada morbidade ocasionada pelo HIV/TB, quanto pela alta prevalência de HIV/TB em países da África Subsaariana.

No que tange à idade, a média dos pacientes avaliados com co-infecção tripla foi de 43.5 anos. Esse valor é superior à média de idade dos pacientes infectados por COVID-19 encontrado no contexto Brasileiro, que a média é de 39,9 anos [19]. Em contrapartida, a relação entre idade avançada e severidade da COVID-19 já foi bem descrita na literatura, incluindo aumento dos óbitos intra-hospitalares pela doença em indivíduos mais idosos [21]. Muitos estudos colocam a idade como forte preditor de mortalidade por COVID-19, a partir de alguns estudos descobriu-se que pacientes com HIV e TB estão associados a um risco moderadamente elevado de mortalidade hospitalar por COVID-19, semelhante ao aumento de risco associado a outras condições subjacentes como diabetes, doenças renais crónicas.

A sintomatologia dos pacientes com co-infecção varia de forma leve à grave em todo mundo, neste âmbito, todos os artigos seleccionados apresentaram os sinais e sintomas mais comumente referidas como febre, tosse, cefaleia, mialgia, dispneia e astenia. Entretanto, [22] descreve em seu artigo que em um número menor de casos pode haver secreção purulenta associada a tosse e a febre podendo ser arrastados achados menos frequentes em casos de SARS-CoV-2 isolados, mas que podem chamar à atenção do médico para o duplo diagnóstico. Em ambos casos, a evidência é actualmente inconsistente, e mais estudos de alta qualidade são necessários para compreender melhor a associação entre HIV/TB/COVID-19. Vários factores podem contribuir para a morte do paciente, incluindo a não adesão ao tratamento anti-retroviral (TARV), baixa contagem de CD4, alta carga viral, hipoalbuminemia, linfopenia e diagnóstico tardio de tuberculose, e estes podem ser factores associados à agravamento da co-infecção HIV/TB/ SARS-CoV-2 [11,14,15,18].

Os poucos dados disponíveis sobre as interacções entre COVID-19, TB e HIV revelaram que a imunossupressão de HIV com baixa contagem de células CD4+ e alta cargas virais são de alto risco para pessoas infectados por COVID-19, Muitos estudo descrevem que as pessoas que vivem com HIV quase triplicaram o risco de morrer de COVID-19 em comparação com aqueles sem HIV [11,12,23]. No entanto, outras literaturas descobriram que a co-infecção com HIV e COVID-19 não parece piorar os resultados da infecção por COVID-19 [8].

De acordo com o presente estudo, a co-infecção tripla pode ocorrer, embora seja incomum e como resultado, a existência de outras doenças infecciosas deve ser avaliada cuidadosamente e descartada em pacientes com COVID-19, especialmente em pacientes com HIV e



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COVID-19, HIV E TUBERCULOSE: RISCOS E AMEAÇAS DA COINFECÇÃO TRIPLA
Wilson Samuel, Nique Rafael Nhatsave, Nercia Eugenio Monjane

imunocomprometidos. Estudos mais extensos são necessários para compreender completamente a fisiopatologia da co-infecção por TB, HIV e SARS-CoV-2. Estudos recentes mostram que entre pacientes com infecção por SARS-CoV-2, e coinfectedas com HIV e TB haviam funções alteradas das células T e estavam em risco de doença mais graves [14,17]. Adicionalmente, as formas graves da COVID-19 se correlacionam com a resposta TCD4 específica para SARS-CoV-2, exibindo uma capacidade limitada de produzir IFN- γ , expressão reduzida de GrB e Ki-67 e expressão elevada de HLA-DR, devido à baixa contagem nas células TCD4 [14,18, 23]. Os pacientes HIV positivo, com a infecção no estado latente por *Mycobacterium tuberculosis* tem maior risco de reativação da doença, devido alta carga viral e diminuição das células CD4 e surgimento das doenças oportunista que tende a ser mais letal em pacientes HIV positivo com COVID-19. As formas extrapulmonares da TB ocorrem com mais frequência no HIV, especialmente naqueles com carga viral elevada e baixa contagem nas células TCD4, nestas condições, além do SARS-CoV-2, outros estudos mostram que podem aumentar infecções diferenciadas [8,15,16, 23].

Os achados de exames de imagem mais frequentes avaliados em pacientes com co-infecção tripla foram infiltrados apical esquerdo, opacidades irregulares peri-hilares, cavitações, empiema pleural, vidro fosco e opacidades nodulares, o principal método utilizado foi a tomografia computadorizada de tórax que mostrou nos pacientes uma sobreposição geralmente bilateral de achados de ambas as condições, como a árvore em brotamento, cavidades ou consolidações da tuberculose com o padrão em vidro fosco ou espessamento intersticial da COVID19 e apresentou achados de ambas as patologias, como cavitações, opacificações e derrame pleural [22,24,25].

No momento da pandemia da COVID-19, não há consenso sobre a terapia ideal para essa infecção [8]. Ensaios terapêuticos, no registo de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS), têm sido conduzidos sobre a eficácia de certas moléculas, incluindo a cloroquina [26]. A cloroquina é uma molécula antimalárica que actua pelo acúmulo de heme da hemoglobina, tóxica para o parasita causador da malária e um tratamento anti-reumática, a cloroquina é adoptada na prática empírica para tratamento da COVID-19 na maioria dos centros em todo o mundo [8]. Além disso, a infecção pelo HIV causa imunodepressão, factor de risco para formas graves de infecção por coronavírus de acordo com a literatura [3]. Os medicamentos antituberculosos (principalmente a rifampicina) são poderosos indutores enzimáticos, que podem reduzir a eficácia da cloroquina em paciente. E a imunodepressão induzida pela infecção por HIV pode tornar a infecção por COVID-19 grave e com maior risco de mortalidade de pacientes internados por COVID-19 em pessoas com HIV que não estão em TARV, com aumento da imunossupressão associada a alta carga viral do HIV [14,29].

Apesar dos resultados apresentados, este estudo apresenta limitações. Isso se deve a poucos estudos publicados que abordam a temática, outro factor limitante é o pequeno número amostral dos trabalhos disponíveis. Diante do grande impacto da COVID-19 a nível mundial e suas consequências no dia-a-dia dos profissionais da saúde, bem como considerando as complicações associadas à HIV/TB nos países da África Subsaariana, é de grande importância que novas



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COVID-19, HIV E TUBERCULOSE: RISCOS E AMEAÇAS DA COINFECÇÃO TRIPLA
Wilson Samuel, Nique Rafael Nhatsave, Nercia Eugenio Monjane

investigações científicas sejam realizadas sobre a temática, a fim de direccionar as acções e protocolos de manejos de pacientes.

5. CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou que os casos da COVID-19 associado ao HIV/TB são mais comuns em homens, além disso observou-se uma tendência dos pacientes coinfetados a evoluírem com quadro moderado e/ou grave, incluindo a necessidade de internamento, o que aponta para influência do estado imunológico do paciente com HIV/TB na COVID-19. Entretanto, visto que a população dos artigos incluídos era pequena, novos estudos fazem-se necessários para elucidar a temática.

Neste contexto há necessidade da realização de estudos observacionais e de coorte ou ensaios clínicos randomizados cujo projecto abraça os riscos e co-infecção tripla para estabelecer a influência mútua entre COVID-19, HIV e tuberculose em países com alta carga HIV/TB especialmente nos países da África Subsariana. Feito isto, poderemos confirmar a influência na evolução clínica, gestão, terapia e resultados de pacientes COVID-19 com infecções por HIV e TB. Há necessidade de realizar estudos laboratoriais sobre os mecanismos fisiopatológicos, moleculares e imunológicos da co-infecção por COVID-19, HIV e TB.

Por fim, é fundamental que os profissionais de saúde estejam actualizados e capacitados no manejo de pacientes com co-infecção HIV/TB aquando da sua associação à infecção por SARS-CoV-2 com vista a melhoria de prognóstico dos pacientes com infecção Tripla.

6. REFERÊNCIAS

1. Lai, Chih-Cheng et al. "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges." *International journal of antimicrobial agents* vol. 55,3 (2020): 105924. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
2. Samuel Wilson et al. Papel da biossegurança em laboratórios de análises clínicas no cenário da pandemia do novo Coronavírus (SARS-CoV-2). *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. 2021 jun;06(04):108-123. <https://doi.org/10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/saude/cenario-da-pandemia>
3. Valdivieso-Jiménez, Jorge Arturo et al. COVID-19, HIV and pulmonary tuberculosis. A triple threat to consider. *J Respir Dis Med*, vol. 2: 1-2,2020. <https://doi.org/10.15761/JRDM.1000120>
4. Zhu, Feng et al. "Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China." *Journal of medical virology* vol. 92,6 (2020): 529-530. <https://doi.org/10.1002/jmv.25732>.
5. He, Guiqing et al. "COVID-19 in tuberculosis patients: A report of three cases." *Journal of medical virology* vol. 92,10 (2020): 1802-1806. <https://doi.org/10.1002/jmv.25943>
6. Huang, Chaolin et al. "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China." *Lancet (London, England)* vol. 395,10223 (2020): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

COVID-19, HIV E TUBERCULOSE: RISCOS E AMEAÇAS DA COINFECÇÃO TRIPLA
Wilson Samuel, Nique Rafael Nhatsave, Nercia Eugenio Monjane

7. Tamuzi, J.L., Ayele, B.T., Shumba, C.S. et al. Implications of COVID-19 in high burden countries for HIV/TB: A systematic review of evidence. *BMC Infect Dis* 20, 744 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05450-4>
8. Bouaré, F.; Laghmari, M.; Etouche, F.N.; Arjald, B.; Saidi, I.; Hajhouji, F.; Ghannane, H.; Amro, L.; Tassi, N.; Benali, S.A. Unusual association of COVID-19, pulmonary tuberculosis and human immunodeficiency virus, having progressed favorably under treatment with chloroquine and rifampin. *Pan. Afr. Med. J.* 2020, <https://doi.org/10.11604/pami.suppl.2020.35.110.24952>
9. Sia, Jonathan Kevin, and Jyothi Rengarajan. "Immunology of Mycobacterium tuberculosis Infections." *Microbiology spectrum* vol. 7,4 (2019): 10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018>
10. Bialek S, Boundy E, Bowen V, Chow N, Cohn A, et al. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) - United States, *Morb Mortal Wkly Rep*, 69: 343-346. 2020.
11. Tolossa T, Tsegaye R, Shiferaw S, Wakuma B, Ayala D, Bekele B, Shibiru T. Survival from a Triple Co-Infection of COVID-19, HIV, and Tuberculosis: A Case Report. *Int Med Case Rep J.* 2021;14:611-615. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S326383>
12. Samuel, W.; Monjane, N. E. Comorbidades e Co-Infecção Como fatores de risco associados ao Agravamento de Infecção pela COVID-19 em Pacientes atendidos no Centro De Saúde de Metangula, no norte de Moçambique. *RECISATEC - Revista Científica Saúde E Tecnologia - ISSN 2763-8405, [S. L.], V. 1, N. 2, P. E1226, 2021.* <https://doi.org/10.53612/Recisatec.V1i2.26>. Disponível Em: <https://Recisatec.Com.Br/Index.Php/Recisatec/Article/View/26>. Acesso Em: 16 Nov. 2021.
13. Lüdke, M., & André, M. *Pesquisa em educação: abordagens qualitativas* (2a ed.). E.P.U. 2013.
14. Riou, Catherine et al. "Relationship of SARS-CoV-2-specific CD4 response to COVID-19 severity and impact of HIV-1 and tuberculosis coinfection." *The Journal of clinical investigation* vol. 131,12 (2021): e149125. <https://doi.org/doi:10.1172/JCI149125>
15. Rivas, Neyla et al. "Case Report: COVID-19 Recovery from Triple Infection with Mycobacterium tuberculosis, HIV, and SARS-CoV-2." *The American journal of tropical medicine and hygiene* vol. 103,4 (2020): 1597-1599. <https://doi.org/doi:10.4269/ajtmh.20-0756>
16. Gadelha Farias, Luís Arthur Brasil et al. "Case Report: Coronavirus Disease and Pulmonary Tuberculosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus: Report of Two Cases." *The American journal of tropical medicine and hygiene* vol. 103,4 (2020): 1593-1596. <https://doi.org/doi:10.4269/ajtmh.20-0737>
17. González-Domenech CM, Pérez-Hernández I, Gómez-Ayerbe C, et al. A pandemic within other pandemics. when a multiple infection of a host occurs: SARS-CoV-2, HIV and Mycobacterium tuberculosis. *Viruses.* 2021;13(5):931. <https://doi.org/doi:10.3390/v13050931>
18. Jassat, Waasila et al. "Risk factors for COVID-19-related in-hospital mortality in a high HIV and tuberculosis prevalence setting in South Africa: a cohort study." *The lancet. HIV* vol. 8,9 (2021): e554-e567. [https://doi.org/doi:10.1016/S2352-3018\(21\)00151-X](https://doi.org/doi:10.1016/S2352-3018(21)00151-X)
19. Teich, V. D., Klajner, S., Almeida, F. A. S. D., et al. Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com COVID-19 no Brasil. *Einstein (São Paulo)*, 18, 1-7. 2020.
20. Gao, Y., Liu, M., et al. Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: A rapid systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology.* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.26311>



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

COVID-19, HIV E TUBERCULOSE: RISCOS E AMEAÇAS DA COINFECÇÃO TRIPLA
Wilson Samuel, Nique Rafael Nhatsave, Nercia Eugenio Monjane

21. Yao, Zhi et al. "Three Patients with COVID-19 and Pulmonary Tuberculosis, Wuhan, China, January-February 2020." *Emerging infectious diseases* vol. 26,11 (2020): 2755-2758. <https://doi.org/doi:10.3201/eid2611.201536>
22. Motta, I et al. "Tuberculosis, COVID-19 and migrants: Preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts." *Pulmonology* vol. 26,4 (2020): 233-240. <https://doi.org/doi:10.1016/j.pulmoe.2020.05.002>
23. Nachega JB, Kapata N, Sam-Agudu NA, et al. Minimizing the impact of the triple burden of COVID-19, tuberculosis and HIV on health services in sub-Saharan Africa. *Int J Infect Dis.* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.03>
24. Can Sarinoğlu, Rabia et al. "Tuberculosis and COVID-19: An overlapping situation during pandemic." *Journal of infection in developing countries* vol. 14,7 721-725. 31 Jul. 2020, <https://doi.org/10.3855/jidc.13152>
25. Tham, Sai Meng et al. "Four Patients with COVID-19 and Tuberculosis, Singapore, April-May 2020." *Emerging infectious diseases* vol. 26, 11 (2020): 2764-2768 <https://doi.org/10.3201/eid2611.202752>
26. Baden, Lindsey R, and Eric J Rubin. "Covid-19 - The Search for Effective Therapy." *The New England journal of medicine* vol. 382,19 (2020): 1851-1852. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2005477>
27. Mehdi L, Gedéon T, Davis M, Said AB. *Tuberculosis of the Nervous System in Immunocompromised Hosts. Tuberculosis of the Central Nervous System.* Switzerland: Springer. 2017;499-509.
28. Katzung Bertram G, Kruidering-Hall Marieke, Trevor Anthony J. *Katzung and Trevor's pharmacology.* 12th Ed. New york: McGraw-Hill Education; 2019.
29. Ortiz-Martínez Y, Mogollón-Vargas JM, López-Rodríguez M, et al. A fatal case of triple coinfection: COVID-19, HIV and Tuberculosis. *Travel Med Infect Dis.* 2021;43:102129. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.102129>