

Aspectos imunes na presença da covid-19 e tuberculose
Immune Aspects in the Presence of covid-19 and tuberculosis
Aspectos inmunes en la presencia de covid-19 y tuberculosis

Ana Carulina Guimarães Belchior¹
Anamaria Melo Paniago²

¹ Doutorado no Programa de Saúde e Desenvolvimento do Centro-Oeste da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS). Mestre em Bioengenharia pela Universidade do Vale do Paraíba (Univap). Especialista em Fisioterapia Músculo-Esquelética pela Universidade de Ribeirão Preto. Tem formação e atuação prévia como fisioterapeuta, formada pela Uniderp. Médica cardiologista, titulada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, com formação na área de cardiologia pelo Humap-UFMS. Docente do curso de Medicina na Universidade Estadual do Mato Grosso do Sul (Uems). **E-mail:** carulms@yahoo.com.br,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3582-2077>

² Doutorado e mestrado em Medicina Tropical pela Fundação Oswaldo Cruz. Atualmente, é professora associada da Faculdade de Medicina da UFMS, onde atua no Programa de Pós-Graduação de Doenças Infecciosas e Parasitárias e no Programa de Pós-Graduação de Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Doenças Infecciosas e Parasitárias, principalmente em micoses sistêmicas, paracoccidiodomicose, leishmanioses e aids. **E-mail:** anapaniago@yahoo.com.br,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8925-7712>

Resumo: O estudo avalia a interação do sistema imunológico em pacientes coinfectados por covid-19 e tuberculose, duas das infecções mais letais globalmente, através de revisão narrativa, utilizando as bases de dados PubMed e Lilacs. A pesquisa foi guiada pela questão de como o sistema imune se comporta diante da coinfeção, utilizando as palavras-chave "tuberculose and covid-19" para artigos publicados entre 2019 e 2023. Dos 441 artigos identificados, 6 atenderam aos critérios e foram analisados. Identificou-se marcadores de imunidade inata elevados (como PCR, dímero D) e, simultaneamente, níveis mais baixos de componentes da imunidade adaptativa (como TNF, células NK, linfócitos B e T). Com esses dados, sugere-se que estudos que correlacionem essas alterações imunológicas com a evolução clínica possam desenvolver intervenções terapêuticas mais eficazes e direcionadas

Palavras-chave: Covid-19; tuberculose; imunidade.

Abstract: The study evaluates the immune system's interaction in patients coinfectd with COVID-19 and tuberculosis, two of the most lethal infections globally, through a narrative review using the PubMed and Lilacs databases. The research was guided by the question of how the immune system behaves in the face of coinfection, using the keywords "tuberculosis and covid-19" for articles published between 2019 and 2023. Out of 441 identified articles, 6 met the criteria and were analyzed. The study identified elevated innate immune markers (such as CRP, D-dimer) and, simultaneously, lower levels of adaptive immune components (such as TNF, NK cells, B and T lymphocytes). Based on this data, it is suggested that studies correlating these immunological changes with clinical outcomes can lead to the development of more effective and targeted therapeutic interventions.

Keywords: COVID-19; tuberculosis; immunity.

Resumen: El estudio evalúa la interacción del sistema inmunológico en pacientes coinfectados por COVID-19 y tuberculosis, dos de las infecciones más letales a nivel mundial, a través de una revisión narrativa utilizando las bases de datos PubMed y Lilacs. La investigación fue guiada por la pregunta de cómo se comporta el sistema imune ante la coinfección, utilizando las palabras clave "tuberculosis and covid-19" para artículos publicados entre 2019 y 2023. De 441 artículos identificados, 6 cumplieron con los criterios y fueron analizados. Se identificaron marcadores elevados de inmunidad innata (como PCR, dímero D) y, simultáneamente, niveles más bajos de componentes de la inmunidad adaptativa (como TNF, células NK, linfocitos B y T). Con estos datos, se sugiere que los estudios que correlacionen estas alteraciones inmunológicas con la evolución clínica puedan desarrollar intervenciones terapéuticas más eficaces y dirigidas.

Palabras clave: COVID-19; tuberculosis; inmunidad.

1 INTRODUÇÃO

A ameaça representada por doenças infecciosas transmissíveis está em constante evolução, impulsionada por fatores como a crescente explosão demográfica, a intensificação da globalização das viagens e as transformações nos estilos de vida humanos. Combinados, esses elementos contribuem significativamente para o aumento do risco de disseminação de agentes patogênicos, resultando em rápidas e profundas alterações no panorama das doenças ao redor do mundo.

A tuberculose já constituía uma preocupação de saúde pública, enfrentando desafios significativos em seu controle e na eficácia do tratamento, com dificuldades em alcançar taxas de sucesso terapêutico sustentáveis, mesmo antes do surgimento da pandemia de COVID-19.

Com o advento da covid-19, surgiu a possibilidade dessas doenças se manifestarem de forma simultânea em um único indivíduo. Essa coexistência complexa tornou imperativo o aprofundamento no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Tal conhecimento é especialmente crucial devido ao fato de que ambas as doenças se destacam como as principais causas de mortalidade entre as infecções globais, exigindo uma abordagem integrada para mitigar seu impacto devastador na saúde pública.

Os desafios diagnósticos impostos pela sintomatologia semelhante de tuberculose e covid-19, como tosse e febre, são discutidos e destacam que a sobreposição de sintomas pode levar a diagnósticos equivocados ou atrasados, comprometendo o tratamento eficaz. Além disso, a interação medicamentosa entre os regimes de tratamento para tuberculose e covid-19 pode complicar ainda mais o manejo clínico, exigindo abordagens terapêuticas cuidadosamente integradas.

A interação entre covid-19 e tuberculose não se limita apenas aos aspectos clínicos, mas também tem profundas implicações socioeconômicas. As medidas de lockdown e os recursos de saúde redirecionados para o combate à covid-19 exacerbaram as desigualdades sociais, afetando desproporcionalmente comunidades vulneráveis, onde a tuberculose é mais prevalente. Essa situação pode resultar em um ciclo vicioso de pobreza e doença, onde a falta de acesso a tratamento adequado agrava a condição de saúde dessas populações.

A Pesquisa Observacional Prospectiva Regional para Tuberculose (RePORT) – Brasil, publicada em 2023, incluiu participantes que receberam tratamento padrão para tuberculose entre 2015 e 2019, antes do período pandêmico. Foram identificados 915 pacientes com tuberculose pulmonar, sendo 727 (79%) tratados com sucesso, 13% com perda do seguimento, 5% com falha no tratamento e 3% evoluindo para óbito. Essa taxa de tratamento (79%) já se encontrava abaixo de 90%, conforme preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

Além de afetar o atendimento médico de diversas doenças, seja na forma preventiva, seja na forma diagnóstica, essas restrições resultaram também em efeitos negativos no prognóstico de doenças já existentes, devido às dificuldades de manutenção terapêutica adequada.

Durante as epidemias de síndrome respiratória aguda grave (Sars) e síndrome respiratória do Oriente Médio (Mers), poucos casos de associação dessas doenças com tuberculose ativa foram relatados. No entanto, na pandemia de covid-19, a OMS e outras instituições publicaram vários documentos abordando a questão da sustentabilidade dos serviços de tuberculose e das interações entre estes dois patógenos respiratórios perigosos, visando antecipar o impacto nos pacientes com tuberculose e nos programas de controle. As lições de surtos anteriores (outros coronavírus) e da pandemia da influenza demonstraram a importância do controle da infecção para evitar o impacto negativo nos pacientes com tuberculose.

O comprometimento imunológico causado por *Mycobacterium tuberculosis* associado ao vírus Sars-CoV-2, assim como a sinergia dos agravos, sua forma de apresentação e morbimortalidade, são dados pouco explorados. A investigação das vias patológicas que ligam a tuberculose e o Sars-CoV-2 leva à ideia de que a sua coexistência pode produzir uma evolução clínica mais grave. Contudo, enquanto alguns estudos sugeriram que a tuberculose aumentava a suscetibilidade ao Sars-CoV-2 e a gravidade da covid-19, outros não demonstraram este risco aumentado.

Assim, considerando a relevância do Sars-CoV-2, torna-se importante o conhecimento da interação deste patógeno com o *Mycobacterium tuberculosis*, podendo possivelmente contribuir para o norteamiento de condutas que busquem a redução da morbimortalidade neste cenário.

Pesquisas recentes sobre a resposta imunológica à coinfeção de tuberculose e Covid-19 têm revelado insights importantes, indicando que a coinfeção pode levar a uma modulação complexa do sistema imunológico, afetando a eficácia das vacinas e das terapias. Compreender esses mecanismos é essencial para o desenvolvimento de intervenções médicas mais eficazes e personalizadas, capazes de lidar com as particularidades de cada infecção.

Dada a enorme relevância global e os impactos profundos na saúde pública, foram conduzidas análises minuciosas de estudos que investigaram a interação imunológica entre Covid-19 e a tuberculose. Essas análises culminaram na elaboração de uma revisão narrativa abrangente, que explora detalhadamente os mecanismos de resposta imune desencadeados pela presença simultânea dessas duas doenças. A revisão busca esclarecer como o sistema imunológico responde a essa coinfeção, destacando as complexidades e as particularidades das interações entre os patógenos, com o objetivo de auxiliar futuras estratégias de tratamento e prevenção.

2 METODOLOGIA

Este trabalho se insere no campo dos estudos de revisão narrativa e tem como objetivo central investigar o comportamento do sistema imunológico diante da coinfeção por COVID-19 e tuberculose. A pesquisa foi norteadada pela pergunta investigativa: como o sistema imune se comporta ao ser confrontado simultaneamente com essas duas infecções?

Para responder a essa questão, realizou-se uma busca abrangente de artigos científicos nas bases eletrônicas PubMed e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs).

Essa abordagem permitiu reunir um corpo de evidências que abrange diferentes perspectivas e descobertas sobre os mecanismos imunológicos envolvidos na coinfeção, oferecendo uma visão aprofundada sobre as interações complexas entre esses patógenos e o sistema imunológico humano.

Para a realização deste estudo, foram utilizadas as palavras-chave “tuberculose and covid-19”, com o objetivo de identificar publicações relevantes no período de 2019 a 2023. A pesquisa foi restrita a artigos que

disponibilizavam o texto completo, garantindo, assim, um acesso abrangente às informações necessárias. Os critérios de inclusão estabelecidos contemplaram artigos de pesquisa, estudos de caso e revisões que abordavam especificamente a associação entre tuberculose e covid-19, com foco nas suas interações em relação ao sistema imunológico.

Durante o processo de seleção, os títulos e resumos dos artigos identificados na busca eletrônica foram cuidadosamente revisados para assegurar a pertinência ao tema investigado. Os estudos que atenderam a todos os critérios de inclusão foram selecionados para leitura completa, permitindo uma análise detalhada e minuciosa das evidências disponíveis sobre as interações imunológicas entre essas duas doenças. Esse procedimento assegurou que a revisão narrativa fosse baseada em dados robustos e relevantes, contribuindo significativamente para o entendimento das complexidades envolvidas na coinfeção.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No total, foram identificados 441 artigos durante o processo de busca. Dentre esses, apenas seis cumpriram integralmente os critérios de inclusão estabelecidos, sendo eles os estudos de Crisan-Dabija *et al.* (2020), Kushwaha *et al.* (2023), Lv *et al.* (2023), Petrone *et al.* (2021), Sheerin *et al.* (2023) e Stanciu *et al.* (2022). A maioria dos artigos foi excluída porque não abordava de forma específica a imunidade ou o sistema imunológico em relação à coinfeção por covid-19 e tuberculose.

A função imunológica é tradicionalmente conceituada em duas categorias principais: imunidade inata e imunidade adaptativa. A imunidade inata é caracterizada por sua resposta rápida e inespecífica, agindo como a primeira linha de defesa do organismo contra agentes patogênicos. Essa resposta ocorre independentemente de qualquer contato anterior com imunógenos ou agentes agressores, mantendo um mecanismo de ação constante na prevenção e no combate a infecções (Cruvinel et al., 2010).

Essa forma de imunidade é composta por barreiras físicas, químicas e celulares, que incluem a pele e as mucosas, e células especializadas, como os fagócitos, que trabalham em conjunto para identificar e neutralizar

rapidamente invasores estrangeiros, garantindo uma proteção imediata enquanto a resposta adaptativa, mais específica, é ativada (Cruvinel *et al.*, 2010).

As principais células efetoras da imunidade inata incluem macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células Natural Killer (NK). Essas células desempenham um papel crucial na defesa do organismo através de vários mecanismos, e entre os mais importantes estão a fagocitose, que envolve a ingestão e destruição de patógenos, a liberação de mediadores inflamatórios que ajudam a recrutar outras células do sistema imunológico e a ativação de proteínas do sistema complemento, além da síntese de proteínas de fase aguda, citocinas e quimiocinas (Cruvinel *et al.*, 2010).

Neste contexto, citocinas como interleucina-1 β (IL-1 β), interferon-gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-2 (IL-2), interleucina-4 (IL-4) e interleucina-10 (IL-10) desempenham um papel essencial tanto na infecção por covid-19 quanto na por tuberculose. O nível plasmático dessas citocinas tem sido associado à gravidade das doenças, indicando seu papel crítico na modulação da resposta imunológica e na progressão clínica das infecções (Crisan-Dabija *et al.*, 2020). Essa associação sugere que a regulação adequada dessas citocinas pode ser fundamental para o desenvolvimento de terapias que visem mitigar a gravidade das doenças e melhorar os resultados clínicos.

Na infecção por covid-19, a análise de marcadores inflamatórios e de dano tecidual revelou que os níveis séricos de proteína C reativa (PCR), dímero D e transaminase oxalacética (TGO) são significativamente mais elevados em pacientes coinfectados com tuberculose em comparação com aqueles que não apresentam coinfeção (Kushwaha *et al.*, 2023).

Esses achados sugerem que a presença simultânea das duas doenças potencializa a resposta imune inata, exacerbando a inflamação e o dano tecidual. Essa intensificação da resposta inflamatória pode refletir um esforço do sistema imunológico para combater as infecções concomitantes, mas também pode contribuir para um agravamento do quadro clínico, evidenciando a complexidade e os desafios envolvidos no manejo de pacientes com essa coinfeção (Kushwaha *et al.*, 2023).

Um estudo conduzido com pacientes hospitalizados devido à tuberculose revelou que aqueles que contraíram o vírus Sars-CoV-2 no ambiente

hospitalar experimentaram uma rápida elevação nos níveis de marcadores inflamatórios, como velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR) e fibrinogênio, logo após o diagnóstico de covid-19. Essa elevação foi notavelmente maior em comparação aos pacientes que não desenvolveram covid-19 (Stanciu *et al.*, 2022). Esses achados indicam um possível sinergismo na resposta imune inespecífica quando ambas as condições estão presentes, sugerindo que a coinfeção pode intensificar a resposta inflamatória do organismo.

Além disso, a imunidade celular desempenha um papel vital na defesa do organismo contra infecções, sendo essencial tanto na resposta à covid-19 quanto à tuberculose. Apesar de ambas as doenças dependerem da imunidade celular para o combate eficaz, elas apresentam características imunológicas distintas.

Na covid-19, a resposta imunológica pode ser marcada por uma tempestade de citocinas e uma inflamação exacerbada; na tuberculose, a formação de granulomas e a resposta mediada por células T são características predominantes. Compreender essas diferenças é crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que possam abordar eficazmente as particularidades de cada doença em cenários de coinfeção (Mazoti; Francese, 2020).

No caso da covid-19, a resposta imunológica é predominantemente mediada pelos linfócitos T, que se dividem em duas subpopulações principais: CD4+ e CD8+. Os linfócitos T CD4+ são fundamentais para a coordenação da resposta imune, desempenhando um papel crucial na ativação das células B, que são responsáveis pela produção de anticorpos. Além disso, eles estimulam os linfócitos T CD8+ a reconhecer e eliminar células infectadas pelo vírus, contribuindo para o controle da infecção (Mazoti; Francese, 2020).

No entanto, em casos graves de covid-19, essa resposta imunológica pode se tornar desregulada, levando a uma hiperatividade do sistema imune. Essa desregulação ocasiona uma “tempestade de citocinas”, um fenômeno caracterizado pela liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias. Essa reação exacerbada pode causar danos significativos aos tecidos, agravando o quadro clínico do paciente e contribuindo para o desenvolvimento de

complicações severas (Mazoti; Francese, 2020). Compreender esses mecanismos é crucial para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas que visem equilibrar a resposta imune, prevenindo danos colaterais enquanto se mantém a eficácia contra o vírus.

Por outro lado, na tuberculose, a resposta imunológica é majoritariamente mediada pelos linfócitos T CD4+, que desempenham um papel vital na formação de granulomas. Os granulomas são estruturas organizadas que têm a função de isolar a micobactéria causadora da tuberculose e limitar sua proliferação dentro do organismo. Um dos principais mediadores dessa resposta é a produção de citocinas, como o interferon-gama (IFN- γ), que é crucial para a ativação dos macrófagos, capacitando-os a combater a infecção de maneira mais eficaz (Machado *et al.*, 2004).

Apesar da importância dessa resposta celular, ela é frequentemente mais lenta na tuberculose e pode ser insuficiente em indivíduos imunocomprometidos. Em tais casos, a incapacidade de formar granulomas eficazes e ativar adequadamente os macrófagos pode levar à progressão da doença, agravando o quadro clínico e dificultando o tratamento (Machado *et al.*, 2004). Essa vulnerabilidade ressalta a necessidade de estratégias terapêuticas que possam reforçar a resposta imunológica em pacientes com sistemas imunológicos comprometidos, prevenindo a progressão da infecção e promovendo a recuperação.

Um estudo comparou a produção de interferon gama (IFN- γ) em resposta a antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* e de sars-CoV-2 em sangue total de três grupos de pacientes: 1) apenas com covid-19, 2) com covid-19 e tuberculose e 3) com covid-19 e infecção latente pela tuberculose (ITB). A resposta a antígenos de sars-CoV2 nos pacientes com covid-19 e tuberculose e com covid-19 e ITB foi significativamente menor que no grupo com apenas covid-19.

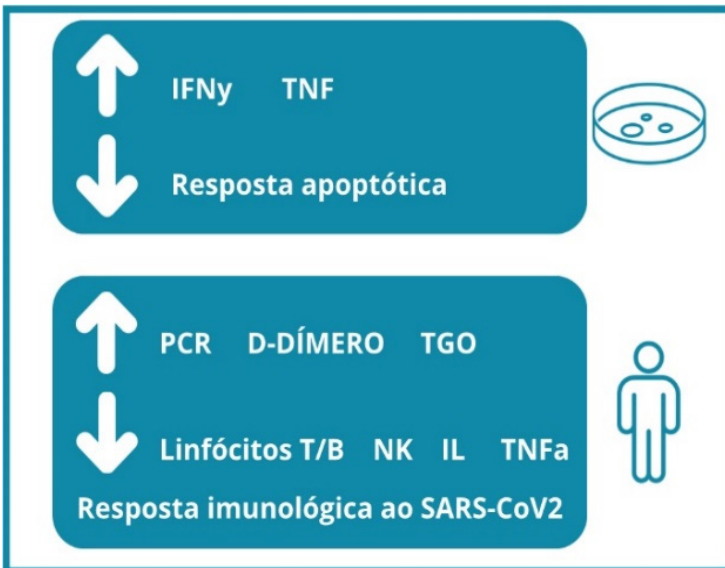
Esse achado indica uma interferência tanto da tuberculose quanto da ITB na capacidade de resposta imune celular frente à infecção por Sars-CoV2. No entanto, pacientes com covid-19 e tuberculose ou ITB responderam com produção de IFN- γ ao serem estimulados com os antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*, sugerindo não haver interferência da covid-19 na resposta TH1 da imunidade celular contra o *mycobacterium tuberculosis* (Petrone *et al.*, 2021).

Análise do transcrito em sangue de quatro adultos saudáveis submetidos à infecção *ex vivo* com *Mycobacterium tuberculosis* e/ou Sars-CoV-2, por 24 e 96 horas, para avaliar tanto a resposta inata quanto a adaptativa, respectivamente, mostrou diferenças patogênicas específicas nas proporções de neutrófilos, monócitos e subpopulações de linfócitos em ambos os momentos. A coinfeção teve o maior efeito sinérgico 24 horas após a infecção com 238 vias imunológicas, incluindo a de produção de IFN- γ e de TNF (Sheerin *et al.*, 2023).

Amostras infectadas somente por Sars-CoV-2 sofreram apoptose em 96 horas pós-infecção, enquanto amostras infectadas apenas com *Mycobacterium tuberculosis* e as coinfectadas permaneceram enriquecidas por monócitos, células T e células NK, compartilhando regulação negativa da sinalização apoptótica extrínseca. Diferentemente do *Mycobacterium tuberculosis*, o Sars-Co-V-2 teve uma regulação única da ativação e distinção de linfócitos T $\alpha\beta$ em ambos os tempos (Sheerin *et al.*, 2023).

De uma forma ilustrativa, o comportamento da resposta imune na coinfeção pode ser observado abaixo:

Figura 1 – Comportamento da resposta imune na coinfeção por Sars-CoV-2 e *Mycobacterium tuberculosis*



Fonte: autoria própria

Algumas das respostas do Sars-CoV-1 associado ao *mycobacterium tuberculosis* também já foram relatadas. Na presença de tuberculose, a infecção pelo Sars-CoV-1 estava associada à imunossupressão, com baixa resposta de IgG e baixos níveis de células T CD4+ e T CD8+, e ao uso de corticoides. Já pacientes com o coronavírus que eram infectados pela tuberculose apresentavam piores desfechos, com retardo na eliminação viral e maior risco de disseminação da doença (Crisan-Dabija *et al.*, 2020).

Pacientes coinfectados apresentam contagens mais baixas de linfócitos, células B, células T CD4+, células T CD8+, células NK, IL-2 e TNF- α em comparação aos pacientes apenas com covid-19, além do grupo tuberculose-positivo ter uma duração mais longa de eliminação de Sars-CoV-2 (67 dias versus 22 dias, $p < 0,01$) (Lv *et al.*, 2023).

Quadro 1 – Resposta de marcadores imunes envolvidos na presença de covid-19 e tuberculose *in vivo*

Resposta imune									
Inata	PCR	Dímero D	TGO	IFN- γ	VHS	Fibrinogênio	TNF	NK	IL-2
Covid-19	+	+	+	+	+	+	+++	+++	+++
TB	+	+	+	++	+	+	++	++	++
Coinfecção	+++	++	++	++	+++	+++	+	+	+
Adaptativa	Linfócito T				Linfócito B				
Covid-19	+++				+++				
TB	++				++				
Coinfecção	+				+				

Siglas: TB: tuberculose, PCR: proteína C reativa, TGO: transaminase oxalacética, IFN- γ : interferon gama, VHS: velocidade de hemossedimentação, TNF: fator de necrose tumoral, IL-2: interleucina 2.

Fonte: elaborado pelas autoras.

Entre coinfectados, comparando com casos com tuberculose isolada, foi verificada uma proporção mais elevada de pessoas hispânicas com Covid-19 e tuberculose, residentes em instituições de cuidados de longa permanência e que apresentavam diabetes com mortalidade associada ao intervalo mais curto entre os diagnósticos, idade mais avançada e presença de doença com imunocomprometimento (malignidades hematológicas ou

reticuloendoteliais ou terapia imunossupressora) mas não associada à condição de imunocomprometimento pela infecção HIV (Nabity *et al.*, 2023).

Pacientes adultos com tuberculose pulmonar ativa, sem história prévia de doença por covid-19 e sem suspeita da doença tiveram amostras de sangue coletadas para realização do teste de anticorpos contra o Sars-CoV-2, sendo encontrados casos com teste positivo. Na análise multivariada, apenas o contato com a doença foi independentemente associado à presença de anticorpos positivos ($p < 0,0001$) (Dias *et al.*, 2023).

De forma semelhante, amostras de escarro de população privada de liberdade (PPL) para diagnóstico de tuberculose e pesquisa de covid-19 foram positivas para ambas as infecções, além de um caso de coinfeção (Guirelli, 2022). Assim, a coinfeção pode alterar o curso e o manejo da doença, e embora possa não estar correlacionada a piores resultados, se for reconhecida precocemente, os médicos e as autoridades de saúde pública ainda devem permanecer conscientes dos riscos, sugerindo a implementação de um rastreamento rigoroso (Shi *et al.*, 2023).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente análise avança nossa compreensão sobre a coinfeção por covid-19 e tuberculose, revelando uma assinatura imunológica paradoxal e preocupante: enquanto marcadores inflamatórios inatos, como proteína C reativa, dímero D, transaminase oxalacética, velocidade de hemossedimentação e fibrinogênio, elevam-se significativamente na presença combinada dessas doenças, elementos vitais da imunidade adaptativa, como fator de necrose tumoral, células NK, interleucina 2, linfócitos B e T, mostram-se notavelmente suprimidos.

Essa dicotomia imune oferece um novo e fundamental insight sobre os mecanismos de dano nesses pacientes, tornando imperativo que a pesquisa futura se debruce sobre a correlação desses perfis imunológicos específicos com a trajetória clínica, pavimentando o caminho para o desenvolvimento de estratégias de tratamento verdadeiramente direcionadas e eficazes.

REFERÊNCIAS

CRISAN-DABIJA, R.; GRIGORESCU, C.; PAVEL, C. A.; ARTENE, B.; POPA, I. V.; CERNOMAZ, A.; BURLACU, A. Tuberculosis and COVID-19: lessons from the Past Viral Outbreaks and Possible Future Outcomes. *Canadian Respiratory Journal*, [S. l.], 1401053, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/1401053>

CRUVINEL, W. M.; MESQUITA JÚNIOR, D.; ARAÚJO, J. A. P.; CATELAN, T. T. T.; SOUZA, A. W. S.; SILVA, N. P.; ANDRADE, L. E. C. Sistema Imunitário – Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 10, n. 4, p. 434-447, 2010.

DIAS, N. J. D.; SILVA, M. S. D.; BARBOSA, M. S.; PEREIRA, G. R.; SILVA, D. R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 seroprevalence among patients with pulmonary tuberculosis. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 69, n. 9, e20230661-e20230661, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20230661>

GUIRELLI, A. O. *Padronização da detecção molecular de Sars-Cov-2 em amostras de escarro de pacientes com suspeita de tuberculose em população privada de liberdade na região do ABC/SP*. 2022. 83p. Dissertação (Mestrado em Ciência) – Programa de Pós-Graduação em Ciência, Coordenadoria de Controle de Doenças, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, 2022.

KUSHWAHA, A.; TAKODARA, S.; SHARMA, N.; JAT, B. L.; RAM, R. A comparative study of inflammatory markers levels in patients of tuberculosis and covid-tb coinfection. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, [S. l.], v. 16, n. 8, p. 188-190, 2023. DOI: <https://doi.org/10.22159/AJPCR.2023V16I8.49075>

LV, J.; LIANG, M.; WANG, L.; ZHANG, M.; LIU, R.; LIANG, H.; WANG, C.; JIA, L.; ZENG, Q.; ZHU, P. Clinical characteristics and outcomes of patients with COVID-19 and tuberculosis coinfection. *Infectious Diseases*, [S. l.], v. 5, n. 12, p. 839-846, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1080/23744235.2023.2245885>

MACHADO, P.; ARAÚJO, M.; CARVALHO, L.; CARVALHO, E. Mecanismos de resposta imune às infecções. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, São Paulo, v. 79, n. 6, p. 647-662, 2004. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1590/S0365-05962004000600002>

MAZOTI, M. A.; FRANCESE, M. M. O papel das respostas imunológicas inata e adaptativa ao SARS-CoV-2: Revisão de literatura. *Revista Salusvita*, [S. l.], v. 39, n. 3, p. 775-795, 2020.

NABITY, S. A.; MARKS, S. M.; GOSWAMI, N. D.; SMITH, S. R.; TIMME, E.; PRICE, S. F.; GROSS, L.; SELF, J. L.; TOREN, K. G.; NARITA, M.; WEGENER, D. H.; WANG, S. H. Characteristics of and deaths among 333 persons with tuberculosis and COVID-19 in cross-sectional sample from 25 jurisdictions, United States. *Emerging Infectious Diseases*, [S. l.], v. 29, n. 10, p. 2016-2023, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2910.230286>

PETRONE, L.; PETRUCCIOLI, E.; VANINI, V.; CUZZI, G.; GUALANO, G.; VITTOZZI, P.; NICASTRI, E.; MAFFONGELLI, G.; GRIFONI, A.; SETTE, A.; IPPOLITO, G.; MIGLIORI, G. B.; PALMIERI, F.; GOLETTI, D. Coinfection of tuberculosis and COVID-19 limits the ability to in vitro respond to SARS-CoV-2. *International Journal of Infectious Diseases*, [S. l.], v. 113, suppl. 1, p. S82-S87, 2021. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.090>

SHEERIN, D.; PHAN, T. K.; ERIKSSON, E. M.; COUSSENS, A. K. Distinct and synergistic immunological responses to SARS-CoV-2 and Mycobacterium tuberculosis during co-infection identified by single-cell-RNA-seq. *MedRxiv*, [S. l.], 2023. DOI: <https://doi.org/10.1101/2023.05.24.23290499>

SHI, R.; DUAN, Q.; DONG, W.; GUO, Y.; XU, S. COVID-19 pneumonia in active pulmonary tuberculosis patients: a series of cases. *Minerva Medica*, [S. l.], v. 114, n. 4, p. 550-551, 2023. DOI: <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.21.07882-4>

STANCIU, I. V.; VIORICA, Z.; IOAN ANTON, A.; ELENA, D. The role of biological monitoring in raising the suspicion of nosocomial infection with SARS CoV 2 in patients with tuberculosis. *European Respiratory Journal*, [S. l.], v. 60, suppl. 66, p. 3839, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.3839>